



Меншік иесі – «Марат Оспанов атындағы
Батыс Қазақстан медицина университеті»
Коммерциялық емес акционерлік қоғамы

Журнал алғаш рет 08.12.2003 жылы
4495-Ж нөмірімен есепке қойылған.
2004 жылдан бастап шығады.

Қазақстан Республикасы Ақпарат және
коммуникациялар министрлігіне 18.04.2019 ж.
қайта тіркеліп, №17673-Ж куәлігі берілген.

- Журнал Ulrich's International Periodical Directory халықаралық және италиялық CINECA ғылыми басылымдары, сонымен қатар, Ресейлік ғылыми дәйексөз алу индексі (РИНЦ) мәліметтер базаларында индекстелді.
- Журнал «Қазпошта» АҚ «Газеттер мен журналдар» республикалық каталогында тіркелген (жазылу индексі – 74740).

Редакцияның және баспахананың мекенжайы:

030019, Ақтөбе қаласы,
Маресьев к. 68,
морфологиялық корпус, 108-каб.
«West Kazakhstan Medical Journal»
журналының редакциясы,
тел./факс: 8/7132/56-23-87,
e-mail: journal@zkgmu.kz

Редакциялық-баспа орталығы

Техникалық редактор: С.Д. Оразов

Корректорлар: С.Ұ. Тоғызбаева

А.С. Уркунова

А.М. Бекниязова

Шыққан күні: 29.09.23

Таралымы 500 дана

Тапсырыс № 23/0807

Марат Оспанов атындағы БҚМУ

Редакциялық-баспа орталығында

басылып түптелді



65 (3) 2023

Бас редактор: А.А. Калиев

Бас редактордың орынбасары: Н.М. Мусин

Жауапты хатшы: Г.М. Жармаханова

Ғылыми редактор: Г.С. Дильмагамбетова

Жауапты шығарушы редактор: В.И. Кононец

Статистикалық редактор: А.М. Гржибовский (Ресей)

Редакциялық ұжым

Е.Ш. Базарғалиев

А.Д. Балмагамбетова

С.К. Балмагамбетова

А.М. Баспакова

Г.А. Батырова

Т.А. Джаркенов

Б.С. Жакиев

А.К. Жумагазина

Л.С. Ермуханова

Е.М. Изтлеуов

Б.Ж. Каримова

Г.К. Кошмаганбетова

Х.И. Кудабая

Н.М. Мусин

Р.Е. Нурғалиева

Г.А. Смағұлова

Р. М. Ураз

Редакциялық кеңес

Л.Р. Ахмадеева (Ресей)

Е.Ж. Бекмухамбетов (Ақтөбе, Қазақстан)

Л.О. Бигрен (Швеция)

Н.Н. Бримкулов (Қырғызстан)

А.В. Виканес (Норвегия)

В.В. Власов (Ресей)

Ж.А. Досқалиев (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

Б.К. Жолдин (Ақтөбе, Қазақстан)

М.К. Изтлеуов (Ақтөбе, Қазақстан)

О-Дэ Квон (Корея)

Т.Т. Киспаева (Қарағанды, Қазақстан)

Р.С. Кузденбаева (Алматы, Қазақстан)

Г. Маккиарелли (Италия)

А.А. Мамырбаев (Ақтөбе, Қазақстан)

С.А. Нотола (Италия)

К.Ж. Сакиева (Ақтөбе, Қазақстан)

Т.Ш. Шарманов (Алматы, Қазақстан)

Р.Э. Чобанов (Әзірбайжан)



Собственник – Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»

Журнал впервые зарегистрирован 08.12.2003 г.

Регистрационный номер 4495-Ж.

Издается с 2004 г.

Свидетельство о постановке на переучет

№17673-Ж от 18.04.2019 г. выдано

Министерством по информации и коммуникациям
Республики Казахстан.

- Журнал индексируется в международной базе данных Ulrich's International Periodical Directory, в итальянской базе научных изданий CINECA и в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).
- Журнал зарегистрирован в республиканском каталоге «Газеты и журналы» АО «Казпочта» (подписной индекс – 74740).

Почтовый адрес редакции и типографии:

030019, г. Актобе,

ул. Маресьева, 68,

морфологический корпус, каб. 108,

Редакция журнала "West Kazakhstan Medical Journal"

тел./факс: 8/7132/56-23-87,

e-mail: journal@zkgmu.kz

Редакционно-издательский центр

Технический редактор: С.Д. Оразов

Корректоры: С.У. Тогызбаева

Л.Т. Татанова

А.М. Бекниязова

Дата выпуска: 29.09.23

Тираж 500 экз.

Заказ № 23/0807

Отпечатано в Редакционно-издательском центре
ЗКМУ имени Марата Оспанова



65 (3) 2023

Главный редактор: А.А. Калиев

Зам. главного редактора: Н.М. Мусин

Ответственный секретарь: Г.М. Жармаханова

Научный редактор: Г.С. Дильмагамбетова

Ответственный выпускающий редактор: В.И. Кононец

Статистический редактор: А.М. Гржибовский (Россия)

Редакционная коллегия

Е.Ш. Базаргалиев

А.Д. Балмагамбетова

С.К. Балмагамбетова

А.М. Баспакова

Г.А. Батырова

Т.А. Джаркенов

Б.С. Жакиев

А.К. Жумагазина

Л.С. Ермуханова

Е.М. Изтлеуов

Б.Ж. Каримова

Г.К. Кошмаганбетова

Х.И. Кудабасева

Н.М. Мусин

Р.Е. Нургалиева

Г.А. Смагулова

Р. М. Ураз

Редакционный совет

Л.Р. Ахмадеева (Россия)

Е.Ж. Бекмухамбетов (Актобе, Казахстан)

Л.О. Бигрен (Швеция)

Н.Н. Бримкулов (Кыргызстан)

А.В. Вikanес (Норвегия)

В.В. Власов (Россия)

Ж.А. Доскалиев (Нур-Султан, Казахстан)

Б.К. Жолдин (Актобе, Казахстан)

М.К. Изтлеуов (Актобе, Казахстан)

О-Дэ Квон (Корея)

Т.Т. Киспаева (Караганда, Казахстан)

Р.С. Кузденбаева (Алматы, Казахстан)

Г. Маккиарелли (Италия)

А.А. Мамырбаев (Актобе, Казахстан)

С.А. Нотолла (Италия)

К.Ж. Сакиева (Актобе, Казахстан)

Т.Ш. Шарманов (Алматы, Казахстан)

Р.Э. Чобанов (Азербайджан)

WEST KAZAKHSTAN MEDICAL JOURNAL

Quarterly peer reviewed journal



*Publisher – Non-commercial joint-stock company
"West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University"*

The Journal was first registered on December 8, 2003.

Registration number is 4495-Ж.

The Journal has been published since 2004.

Certificate of re-registration

*No. 17673-Ж dated 04.18.2019 was issued by
Ministry of Information and Communication of the
Republic of Kazakhstan.*

- The Journal is indexed in international database of Ulrich's International Periodical Directory, in Italian Database of Scientific Publications CINECA and in Russian Scientific Citation Index (RSCI).
- The Journal is registered in republic catalogue «Newspapers and magazines» JSC "Kazpost" (subscription index - 74740).

Postal address of the Editorial office and Printing house:

030019, Aktobe

Maresyev str., 68

Morphological department, 108 room

*The Editorial office of the journal "West
Kazakhstan Medical Journal"*

Telephone/Fax: 8 /7132/56-23-87

e-mail: journal@zkgmu.kz

Editorial Publishing Center

Technical editor: S.D. Orazov

Proofreaders: S.U. Togyzbayeva

L.T. Tatanova

A.M. Bekniyazova

Date of issue: 29.09.23

Circulation is 500 copies

Order № 23/0807

*It is printed in the Editorial Publishing Center
of the West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University*



65 (3) 2023

Chief editor: A.A. Kaliyev

Deputy chief editor: N.M. Mussin

Executive secretary: G.M. Zharmakhanova

Scientific editor: G.S. Dilmagambetova

Executive editor: V.I. Kononets

Statistical editor: A.M. Grijbovski (Russia)

Editorship

Ye.Sh. Bazargaliyev

A.D. Balmagambetova

S.K. Balmagambetova

A.M. Baspakova

G.A. Batyrova

T.A. Jarkenov

B.S. Zhakiyev

A.K. Zhumagazina

L.S. Yermukhanova

M.K. Iztleuov

B.Zh. Karimova

G.K. Koshmagambetova

Kh.I. Kudabayeva

N.M. Mussin

R.E. Nurgaliyeva

G.A. Smagulova

R.M. Uraz

Editorial board

L.R. Akhmedeyeva (Russia)

Ye.Zh. Bekmukhambetov (Aktobe, Kazakhstan)

L.O. Bygren (Sweden)

N.N. Brimkulov (Kyrgyzstan)

A.V. Vikanes (Norway)

V.V. Vlasov (Russia)

Zh.A. Doskaliyev (Nur-Sultan, Kazakhstan)

B.K. Zholdin (Aktobe, Kazakhstan)

M.K. Iztleuov (Aktobe, Kazakhstan)

O-De Kwon (Korea)

T.T. Kispayeva (Karaganda, Kazakhstan)

R.S. Kuzdenbayeva (Almaty, Kazakhstan)

G. Macchiarelli (Italy)

A.A. Mamyrbayev (Aktobe, Kazakhstan)

S.A. Notolla (Italy)

K.Zh. Sakiyeva (Aktobe, Kazakhstan)

T.Sh. Sharmanov (Almaty, Kazakhstan)

R.E. Chobanov (Azerbaijan)

ISSN 2707-6180 БҚМЖ № 2011 1-120

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-107-118

УДК 616.24-036.87

МРНТИ 76.29.35

РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ: ПРИЧИНЫ, ФАКТОРЫ РИСКА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)А.А. ЖАНГИРЕЕВ, Д.С. ДИЛЬМАГАМБЕТОВ, Г.Н. ТАНЖАРЫКОВА, А.С. АЛМАГАМБЕТОВА,
Б.С. БАЙСАЛБАЕВ, К.Ж. ЕРМЕКБАЕВА

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

Жангиреев А.А. – <https://orcid.org/0000-0001-9159-0904>Дильмагамбетов Д.С. – <https://orcid.org/0000-0002-5543-7264>Танжарыкова Г.Н. – <https://orcid.org/0000-0002-3187-7812>Алмагамбетова А.С. – <https://orcid.org/0000-0002-5592-0387>Байсалбаев Б.С. – <https://orcid.org/0000-0002-8806-0811>Ермекбаева К.Ж. – <https://orcid.org/0000-0002-1462-6755>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Zhangireev AA, Dilmagambetov DS, Tanzharykova GN, Almagambetova AS, Baisalbayev BS, Yermekbayeva KZh. Recurrences of pulmonary tuberculosis: causes, risk factors (literature review). West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):107-118

Жангиреев АА, Дильмагамбетов ДС, Танжарыкова ГН, Алмагамбетова АС, Байсалбаев БС, Ермекбаева КЖ. Өкпе туберкулезінің рецидивтері: себептері, қауіп факторлары (әдебиеттік шолу). West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):107-118

Жангиреев АА, Дильмагамбетов ДС, Танжарыкова ГН, Алмагамбетова АС, Байсалбаев БС, Ермекбаева КЖ. Рецидивы туберкулеза легких: причины, факторы риска (обзор литературы). West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):107-118

Recurrences of pulmonary tuberculosis: causes, risk factors (literature review)

A.A. Zhangireev, D.S. Dilmagambetov, G.N. Tanzharykova, A.S. Almagambetova, B.S. Baisalbayev, K.Zh. Yermekbayeva

Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The article presents a literature review and analysis of materials on the causes leading to the development of relapses of tuberculosis. In modern epidemic conditions of the development of tuberculosis infection, the problem of recurrence of tuberculosis of the respiratory organs remains relevant and acquires special significance. Patients with relapses of tuberculosis annually replenish the contingents of anti-tuberculosis organizations and can be one of the sources for increasing the number of patients with chronic forms of tuberculosis, including patients with drug resistance of the causative agent of tuberculosis to anti-tuberculosis drugs. The indicator of recurrence rate characterizes the intensity of the epidemiological situation for tuberculosis, and also determines the quality of treatment and diagnostic measures both during the main course of treatment and when transferring patients from the active to the inactive group of dispensary observation. According to a number of authors, the frequency of recurrence of tuberculosis of the respiratory organs from the number of newly diagnosed cases of tuberculosis ranges from 1.5 to 41.4%. In the Republic of Kazakhstan, relapses of respiratory tuberculosis from the number of newly diagnosed patients in 2019 amounted to 30.3%. All of the above dictates the need to study various aspects of the occurrence of a relapse of tuberculosis in the current epidemic situation, to find ways to improve dispensary and outpatient monitoring of people who have had tuberculosis. Identification of the causes of development, the study of genes that affect the course and predisposition to tuberculosis, will prevent the recurrence of the disease and determine the early stages of the development of tuberculosis, and timely prescribe an effective course of treatment. The solution of this problem is relevant, since it opens up new approaches to the prevention of recurrence of tuberculosis.

Keywords: tuberculosis recurrence, tuberculosis risk factors, MDR/XDR TB, causes of relapses, pulmonary tuberculosis**Өкпе туберкулезінің рецидивтері: себептері, қауіп факторлары (әдебиеттік шолу)**

А.А. Жангиреев, Д.С. Дильмагамбетов, Г.Н. Танжарыкова, А.С. Алмагамбетова, Б.С. Байсалбаев, К.Ж. Ермекбаева

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Мақалада туберкулез рецидивінің дамуына әкелетін себептер туралы әдебиеттерге шолу және материалдарды талдау ұсынылады. Туберкулез инфекциясының дамуының қазіргі эпидемиялық жағдайында тыныс алу мүшелері туберкулезінің рецидив проблемасы өзекті болып қала береді және ерекше мәнге ие. Туберкулез рецидиві бар науқастар жыл сайын туберкулезге

Д.С. Дильмагамбетов
e-mail: dansety@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
29.06.2023Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
08.08.2023ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

қарсы ұйымдардың контингентін толықтырып отырады және туберкулездің созылмалы түрімен ауыратын науқастардың, оның ішінде туберкулез қоздырғышының туберкулезге қарсы препараттарға дәріге төзімділігі бар науқастардың санын арттыру көздерінің бірі бола алады. Рецидивтің жиілік көрсеткіші туберкулез бойынша эпидемиологиялық жағдайдың қарқындылығын сипаттайды, сонымен қатар емдеудің негізгі курсы кезінде де, науқастарды диспансерлік бақылаудың белсенді тобынан белсенді емес тобына ауыстыру кезінде де емдеу-диагностикалық шаралардың сапасын анықтайды. Бірқатар авторлардың деректері бойынша жаңадан анықталған туберкулезбен ауырғандар санынан тыныс алу мүшелерінің туберкулезінің рецидив жиілігі 1,5-тен 41,4%-ға дейін жетеді. Қазақстан Республикасында 2019 жылы жаңадан анықталған науқастардың санынан тыныс алу мүшелері туберкулезінің рецидивтері 30,3%-ды құрады. Жоғарыда айтылғандардың барлығы қазіргі эпидемиялық жағдайда туберкулез рецидивтерінің пайда болуының әртүрлі аспектілерін зерттеу, туберкулезбен ауырған адамдарды диспансерлік және амбулаториялық бақылауды жақсарту жолдарын іздеу қажеттілігін талап етеді. Даму себептерін анықтау, туберкулездің ағымы мен бейімділігіне әсер ететін гендерді зерттеу аурудың рецидивін болдырмайды және туберкулездің дамуының бастапқы кезеңдерін анықтап, тиімді емдеу курсы дер кезінде тағайындайды. Бұл мәселені шешу маңызды болып табылады, себебі ол туберкулез рецидивін алдын алатын жаңа тәсілдерін ашады.

Негізгі сөздер: туберкулез рецидиві, туберкулездің қауіп факторлары, КДК/АДК ТБ, рецидивтердің даму себептері, өкпе туберкулезі

Рецидивы туберкулеза легких: причины, факторы риска (обзор литературы)

А.А. Жангиреев, Д.С. Дильмагамбетов, Г.Н. Танжарыкова, А.С. Алмагамбетова, Б.С. Байсалбаев, К.Ж. Ермакбаева
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

Цель. В статье представлен литературный обзор и анализ материалов, посвященных причинам, приводящим к развитию рецидивов туберкулеза. В современных эпидемических условиях развития туберкулезной инфекции проблема рецидивов туберкулеза органов дыхания остается актуальной и приобретает особое значение. Больные с рецидивами туберкулеза ежегодно пополняют контингенты противотуберкулезных организаций и могут быть одним из источников увеличения числа больных с хроническими формами туберкулеза, в том числе пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Показатель частоты рецидивов характеризует напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу, а также определяет качество лечебно-диагностических мероприятий как при проведении основного курса лечения, так и при переводе пациентов из активной в неактивную группу диспансерного наблюдения. По данным ряда авторов, частота рецидивов туберкулеза органов дыхания от числа вновь выявленных случаев туберкулеза колеблется от 1,5 до 41,4%. В Республике Казахстан рецидивы туберкулеза органов дыхания от числа вновь выявленных пациентов составили в 2019 г. 30,3%. Все вышеизложенное диктует необходимость изучения различных аспектов возникновения повторного заболевания туберкулезом в условиях современной эпидемиологической ситуации, поиска путей совершенствования диспансерного и поликлинического контроля за лицами, перенесшими туберкулез. Выявление причин развития, исследование генов, влияющих на течение и предрасположенность к туберкулезу, позволят предупредить рецидив болезни и определить ранние сроки развития туберкулеза, своевременно назначить эффективный курс лечения. Решение указанной задачи является актуальным, поскольку открывает новые подходы к предупреждению рецидивов туберкулеза.

Ключевые слова: рецидив туберкулеза, факторы риска туберкулеза, МЛУ/ШЛУ ТБ, причины развития рецидивов, туберкулез легких

Введение

Туберкулез в настоящее время является социально значимым и особо опасным инфекционным заболеванием. Проблема туберкулеза актуальна для

всего мира, и в том числе, для Республики Казахстан. Больные туберкулезом органов дыхания представляют значительную эпидемиологическую опасность [1, 2]. Изучение основных эпидемиологических показателей за последние тридцать лет в Республике

Казахстан позволило определить динамику роста заболеваемости населения туберкулезом и числа рецидивов в 1990, 1993 и 1997 гг. [3, 5]. Главными причинами ухудшения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в эти периоды были снижение жизненного уровня населения в результате экономического спада и психосоциального стресса, что привело к увеличению миграционных потоков, росту числа безработных, увеличению преступности, ухудшению экологической обстановки, росту числа больных в пенитенциарных учреждениях. В условиях неблагоприятной ситуации по туберкулезу проблема рецидивов специфического процесса в легких приобрела особое эпидемиологическое значение [2, 4-7], так как среди больных данной категории значительная часть являются выделителями в окружающую среду устойчивых к специфическим препаратам микобактерий туберкулеза (МБТ), что еще более усугубляет эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу.

При рецидивах туберкулеза высок уровень больных с лекарственной устойчивой формой возбудителя, чаще наблюдаются осложнения, которые приводят к потере их трудоспособности. Лечение пациентов с рецидивами оказывается более длительным и менее эффективным [8, 9].

В настоящем обзоре проведен анализ данных отечественных и зарубежных авторов по раскрытию причин и факторов риска повторного развития специфического процесса в легких после клинического излечения.

В последнее десятилетие в эпидемиологии туберкулеза произошли значительные изменения, которые характеризуются снижением показателей заболеваемости и смертности [5]. В то же время проблема рецидивов туберкулеза органов дыхания остается актуальной. Больные с рецидивами туберкулеза ежегодно пополняют контингенты противотуберкулезных организаций и могут быть одним из источников увеличения числа больных с хроническими формами туберкулеза, в том числе пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Показатель частоты рецидивов характеризует качество лечебно-диагностических мероприятий как при проведении основного курса лечения, так и при переводе пациентов из активной в неактивную группу диспансерного наблюдения [2]. Большое число пациентов с рецидивом туберкулеза легких выявлено в порядке активной обращаемости к врачу в медицинские учреждения общей лечебной сети или к врачу-фтизиатру в связи с симптомами воспалительного бронхолегочного заболевания (68,3%), остальные – при профилактических осмотрах. Обращает внимание тот факт, что врачи-терапевты в 33,8% случаях при обращении пациентов не учитывали анамнез больного, не выполняли алгоритм обследования пациента в медицинских учреждениях общей лечебной сети [8]. Частота возникновения рецидива после успешного излечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ)

за пять последующих лет достигает 10,1%; рецидивы в большинстве случаев (77,1%) возникали в течение первых трех лет наблюдения; средний срок наступления рецидива после эффективно завершеного курса химиотерапии составил 1,9 года [5, 10].

Таким образом, все вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего изучения различных аспектов возникновения повторного заболевания туберкулезом в условиях современной эпидемической ситуации, поиска путей совершенствования диспансерного и поликлинического контроля за лицами, перенесшими туберкулез. Решение указанной задачи является актуальным, поскольку открывает новые подходы к предупреждению рецидивов туберкулеза [11, 12]. В современных эпидемических условиях развития туберкулезной инфекции проблема ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания остается актуальной и приобретает особое значение. Одним из индикаторов, отражающих эффективность реализации программ по лечению туберкулеза легких, является рецидив заболевания.

Частота рецидивов туберкулеза органов дыхания является одним из показателей, характеризующих напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Показатель частоты ранних рецидивов отражает наличие дефектов в лечении и качестве обследования при переводе больных туберкулезом в неактивную группу диспансерного учета. По данным ряда авторов, частота рецидивов туберкулеза органов дыхания от числа вновь выявленных случаев туберкулеза колеблется от 1,5 до 41,4% (за рубежом, в частности в Европе, в одних странах 0,3-9,6%, в других значительно выше – 24-25%) [11, 13]. В некоторых субъектах России после завершения лечения частота реактивации туберкулеза легких составляет от 4,0 до 25,0%, и эти данные совпадают со сведениями, указанными в публикациях зарубежных авторов [8, 13]. В Республике Казахстан рецидивы туберкулеза органов дыхания от числа вновь выявленных пациентов составили в 2019 г. 30,3% [3, 4].

При рецидивах туберкулеза высок уровень тяжелых и распространенных клинических форм, в том числе, с лекарственной устойчивостью возбудителя, гораздо реже наступает излечение больных от туберкулеза, чаще – инвалидность из-за развивающихся морфологических и функциональных расстройств. Исследования в отношении факторов риска рецидивов туберкулеза органов дыхания в ряде случаев носят противоречивый характер и не позволяют сделать окончательное заключение об их значении для возникновения рецидива, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

Цель исследования

Выявить основные факторы риска, способствующие развитию рецидивов и провести мониторинг эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

Стратегия поиска литературных данных. Все поисковые стратегии для анализа рецензируемой литературы, разработанные авторами на основе исследо-

вательского вопроса. Поиск литературы проводился в следующих библиографических и иных медицинских базах данных: PubMed, Google Scholar. Стратегия поиска включала ключевые слова: рецидив туберкулеза, факторы риска туберкулеза, МЛУ/ШЛУ ТБ, причины развития рецидивов, туберкулез легких и пр.

Методологические фильтры включали все виды исследований. Поиск был ограничен исследовательскими публикациями на английском и русском языках, опубликованными в период с 2000 по 2022 гг. Критерий включения:

- 1) полные тексты, имеющиеся в базах данных;
- 2) тексты на английском или русском языках;
- 3) исследования, выполненные или опубликованные за 2000-2022 гг.

Критерий исключения:

- 1) дубликаты исследований;
- 2) экономический подход.

Результаты и их обсуждение

Выявление и диагностика рецидивов туберкулеза являются составной частью борьбы с туберкулезом, которая заключается в идентификации случаев этого заболевания на уровне учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) при плановых профилактических осмотрах населения группы риска и при обследовании пациентов, обратившихся за медицинской помощью [8]. Практика показывает, что выявление и диагностика рецидивов заболевания на уровне ПМСП существенно запаздывают и создают реальный «скрытый резервуар» инфекции.

Большое количество работ посвящено роли больших и малых остаточных изменений в реактивации специфического процесса [14]. После эффективного курса химиотерапии у подавляющего большинства больных туберкулезом легких процесс заканчивается формированием остаточных изменений, которые в дальнейшем способствуют пролонгации и рецидивам специфического воспаления [15, 16]. Нередко, даже в случаях клинически излеченного туберкулеза, в легких сохраняются остаточные изменения, отражающиеся на морфофункциональном состоянии органов дыхания и являющиеся причиной рецидива заболевания [17, 18].

В свою очередь, частота рецидивов туберкулеза у больных с остаточными изменениями и хроническими болезнями органов дыхания в 3 раза превышает их число у лиц без наличия сопутствующей патологии [19]. Более чем у 76% лиц с посттуберкулезными изменениями в легочной ткани имеет место эндогенная реактивация специфического процесса. Лишь в 10,6-18,0% случаев на основании результатов генотипирования МБТ можно говорить о повторном заражении пациента [20-23].

Для более точного определения наиболее часто встречающихся форм туберкулеза при рецидивах, большинство авторов обращают внимание на структуру, которая была обнаружена при первичном заболевании туберкулезом. И несмотря на то, что большая доля приходится на инфильтративную форму, что с одной

стороны позволяет быстро распознать по обращению больных в медицинские организации, а также позволяет по клинике без труда заподозрить туберкулез, но с другой стороны, эта форма отягощает течение заболевания. И как показывают исследования, в 36-52% случаев встречаются лекарственно-устойчивые МБТ [24].

Наличие диссеминированного, фиброзно-кавернозного и цирротического процесса, а также тяжелых прогрессирующих форм рассматривается в числе причин рецидивов туберкулеза легких [25]. В Республике Таджикистан частота развития реактивации туберкулезного процесса на примере развития рецидивов туберкулеза легких была изучена в рамках выполнения научного исследования, где было показано, что рецидивы заболевания возникают в 14,8-17,6% случаев. Основными предикторами формирования группы риска по развитию рецидивов являются: форма исходного заболевания. Так в работах О.И. Бобоходжаева и соавт. (2015 г.) [26] отмечено, что реактивация туберкулезного процесса бронхо-кавернозная, затем инфильтративная и диссеминированная, несоблюдение режимов первичной химиотерапии, наличие больших остаточных посттуберкулезных изменений в легких, лекарственная устойчивость и такие сопутствующие заболевания, как ВИЧ инфицированность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких [27, 28].

Раннее проведенные исследования указывают на то, что рецидивы в большинстве случаев сопровождаются массивным выделением специфического возбудителя, что подтверждалось исследованием мазка. Одна из причин рецидива туберкулеза, как стало понятно – это более высокая частота положительных результатов мазка.

Изучаемые и отобранные в обзоре исследования для анализа причин развития рецидивов туберкулеза легких, мониторинга, уменьшения числа осложнений, решение которых могло бы значительно улучшить клинико-эпидемиологическое состояние в отношении туберкулеза легких нами отмечены по четырем основным факторам: значимые факторы риска развития рецидива, которые можно определить уже при начале курса химиотерапии; массивное выделение МБТ у больных с рецидивом туберкулеза как признак тяжелого активного туберкулезного процесса; туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ ТБ), как основная причина рецидивов; роль больших и малых остаточных изменений в реактивации специфического процесса.

Для более эффективного мониторинга данные источников литературы выделяют два необходимых условия: определение структуры клинических форм туберкулеза при рецидивах и гендерные особенности развития рецидивов.

Данные литературы по описанию причин возникновения рецидивов многофакторны. В возникновении рецидива туберкулеза легких условно выделяют две группы факторов: экзогенные и эндогенные [29, 30].

В то же время среди всех факторов риска развития рецидива можно выделить значимые, которые отмечает ряд авторов. Одной из основных причин, обуславливающих экзогенную реактивацию, является наличие в обществе огромного резервуара туберкулезной инфекции, которая циркулирует среди бациллярных больных, включая МЛУ/ШЛУ ТБ [6]. Наряду с этим в реактивации туберкулезного процесса важное место занимают социально-бытовые факторы [7]. К ним относят: отсутствие семьи, курение и злоупотребление алкоголем, пребывание в пенитенциарных учреждениях в анамнезе, отсутствие трудовой занятости [31, 32]. В ряде случаев химиотерапия туберкулеза, по разным причинам, оказывается недостаточно эффективной, что может быть следствием нерационального сочетания ПТП и/или их нежелательных явлений.

Изучение протоколов ведения больных при впервые выявленном туберкулезе выявило некорректные схемы лечения больных с МЛУ ТБ, незавершенный курс лечения по разным причинам, и в свою очередь достаточно высокие показатели рецидивов среди таких больных, может во многом объяснить высокую частоту рецидивов [20, 33, 34, 35].

К эндогенным факторам, как правило, относятся медицинские факторы риска (наличие сопутствующей патологии бронхолегочной, пищеварительной систем, сахарного диабета, психических заболеваний, наркомании и др.) [36- 42]. Большое значение в развитии рецидивов как ранних, так и поздних, является приверженность больных к лечению. Больные туберкулезом одинаково плохо относились к лечению: отказывались от госпитализации в стационар (20,0%), отказывались от амбулаторного лечения (34,8%), выписывались из стационара за многочисленные нарушения больничного режима (35,7%), длительно не приходили в диспансер после выписки из стационара (27,4%) или освобождения после пребывания в пенитенциарных учреждениях (11,9%) [40]. Как свидетельствуют многие источники литературы, остаточные посттуберкулезные изменения имеют основное неблагоприятное прогностическое значение, как источник рецидивов туберкулезного процесса.

Ранние рецидивы отличаются от впервые выявленного туберкулеза органов дыхания большей частотой выделения МБТ (64,8% против 47,4%; $p < 0,05$) [43, 44]. Данные литературы также указывают на высокую частоту обнаружения при рецидивах заболевания МБТ в мокроте [45, 46].

Исследования в разных странах указывают на то, что рецидивы в большинстве случаев сопровождаются массивным выделением МБТ, что подтверждалось исследованием мазка мокроты [47, 48]. Одна из причин более частых рецидивов, как стало понятно – это более высокая частота положительных результатов мазка мокроты. Так, среди больных с легочным туберкулезом отмечается высокая частота рецидивов, причем при рецидивах отмечается бактериовыделение в 3 раза больше, чем при ранее перенесенном туберкулезе. Это наблюдалось в Кейптауне – 300 на 100 000 человек, в

Северном Китае – на 118 больных туберкулезом легких выявлено 42 (36%) рецидивов с массивным бактериовыделением. Следует отметить, что в 86% случаев повторные случаи туберкулеза развивались в течение 1-5 лет после успешного лечения [49, 50].

Большинство авторов указывают на то, что увеличение числа рецидивов легких среди больных с МЛУ ТБ является дополнительным доказательством того, что развитие данной формы туберкулеза, является движущей силой эпидемии туберкулеза [46]. На самом деле, эта ситуация может быть даже более серьезной, так как во многих странах, например, в Китае, трудно регистрировать больных с МЛУ ТБ, где больные туберкулезом не имеют доступа к тестированию на лекарственную чувствительность из-за нехватки лабораторных ресурсов [20].

Исследования, проведенные Л.Г. Тарасовой и соавт. (2014 г.) [32], показали, что у больных с рецидивом туберкулеза легких, этот факт констатирован у 78,9% пациентов, при этом устойчивые формы МБТ были выявлены в 59,6% случаев (МЛУ ТБ – 22,8%, ШЛУ ТБ – 5,3%). Лекарственная устойчивость МБТ хотя бы к одному ПТП обнаружена у 60% контактных.

По данным авторов из КНР и Индии, пациенты мужского пола имеют более высокий риск повторного заражения, чем женщины, что указывает на то, что мужской пол является фактором риска повторного заражения туберкулезом [50, 51]. В исследовании, проведенном в Кейптауне, Западной и Южной Африке также было установлено, что частота рецидивов в вышеупомянутом исследовании была выше у мужчин [52].

Для мониторинга и ведения больных после проведенного лечения туберкулеза, большую роль играет первичное звено по оказанию медицинской помощи населению [15, 53]. Тем более в большинстве стран при принятии новых стратегий по ведению больных, а также вследствие снижения стигм в обществе по отношению к больному туберкулезу, медицинский персонал первичного звена должен знать четкий алгоритм ведения, методы раннего выявления и пути профилактики рецидива у лиц, перенесших туберкулез. Наличие четкой стратегии ведения больных на амбулаторном этапе позволяет снизить риск развития рецидивов. По данным А.Ю. Андриановой (2012 г.) [9], около одной трети пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями не проходили профилактические осмотры и не обращались за медицинской помощью в течение 5 лет, что могло явиться причиной реактивации туберкулезного процесса.

Несмотря на низкое число рецидивов в Финляндии [54, 55], вследствие полного и четкого регламента на амбулаторно-поликлиническом уровне в одной четверти случаев наблюдалась регистрация повторных случаев заболевания туберкулезом, что означает необходимость обучения врачей. Вследствие низкой заболеваемости туберкулезом, данный контингент в некоторых регионах страны был оторван от наблюдения в течение 2-х лет после излечения. Это является сигналами

лом высокого риска в развивающейся интегрированной электронной системе управления пациентами для сокращения задержек по внедрению эффективных методов диагностики и лечения туберкулеза [49, 56, 57].

Вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего изучения различных аспектов возникновения повторного заболевания туберкулезом в условиях современной эпидемической ситуации, поиска путей совершенствования диспансерного и поликлинического контроля за лицами, перенесшими туберкулез. Решение указанной задачи является актуальным, поскольку открывает новые подходы к предупреждению рецидивов туберкулеза. Необходимо обратить внимание на основные факторы в анализе развития рецидива туберкулеза легких и путей мониторинга для уменьшения числа осложнений и инвалидизации, решение которых могли бы значительно улучшить клинико-эпидемиологическое состояние в отношении туберкулеза легких: значимые факторы риска развития рецидива, которые можно определить уже при начале курса химиотерапии. В то же время необходимо также учитывать коморбидные состояния, а также вредные привычки (курение) и злоупотребление алкоголем.

Особый интерес в развитии рецидивов представляет изучение остаточных явлений и причин недолечивания больных. Обращает внимание повышение комплаентности к лечению среди пациентов. Возможно, и необходимы дополнительные ресурсы по обучению персонала и работа с пациентами по информированности о последствиях неполного лечения [28].

О роли генетических факторов и значении влияния системы HLA (Human Leukocyte Antigens) в инфекционном диалоге макро- и микроорганизма, на восприимчивость организма человека к различным заболеваниям, в том числе и к туберкулезу научные публикации появились в открытой печати 80-90-х гг. XX века. Вопросы наследственной предрасположенности при туберкулезу традиционно занимают достойное место в исследованиях, как отечественных, так и зарубежных авторов [14, 52, 58]. Наиболее оптимальными и достоверными эти исследования стали с момента внедрения метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). В круг наиболее часто обсуждаемых аспектов на современном этапе входят вопросы сочетания туберкулеза и коморбидных состояний, в том числе ВИЧ-инфекции и сахарного диабета.

На рубеже XX-XXI веков в условиях экспансии лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, совершенно очевидна необходимость срочного поиска новых диагностических подходов. Возбудитель туберкулеза, с его генетикой и фенотипическими особенностями, известен в настоящее время гораздо больше, чем микробиологическая сторона инфекции, главенствующее положение в которой безраздельно отводится МБТ [24, 42, 59, 60]. Многие эпидемиологические анализы и проекты осуществляются вне всякого учета свойств макроорганизма. Между тем, у индивида и населения

в целом существует высокая устойчивость к туберкулезу, проявляющаяся как на стадии заражения, так и на стадии возникновения болезни. Например, до 50% контактов остаются неинфицированными, заболевает только один человек из числа 300-500 инфицированных. Инфекции представляют процессы, в которых в качестве самостоятельных и равноправных участников выступают патогенный микроорганизм и макроорганизм, противоборство которых обуславливает исход заболевания. Основное направление в дальнейшем изучении инфекционного процесса заключается в расшифровке всего разнообразия реакций между макроорганизмом и микробами в различных условиях их сожительства [61]. Успех на этом пути полностью зависит от степени научных знаний, как о генетике возбудителя, так и о генетическом контроле восприимчивости к туберкулезу макроорганизма [62, 63]. С.Е. Борисов [64] считает, что все направления диагностики туберкулеза легких имеют перспективы развития за счет технического совершенствования, некоторые, а именно молекулярно-генетические, обещают качественный прорыв вперед.

Общеизвестна зависимость процессов, протекающих в организме, от особенностей генетического строения, заложенных в структуре молекулы ДНК. Изучая такие закономерности, можно прогнозировать предрасположенность к заболеванию, разрабатывать профилактические мероприятия [65]. По современным представлениям, главная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит генам главного комплекса гистосовместимости человека. Название комплекса – HLA отражает в большей степени историю открытия данной генетической системы, чем ее основную задачу [50, 66]. Рядом авторов [64, 67] с середины 80-х годов прошлого века изучалась роль системы HLA в развитии туберкулеза у детей и взрослых серологическими методами. Следует констатировать, что первоначальные выводы, полученные в 80-90-х гг. прошлого века, основанные главным образом на результатах лимфоцитотоксического теста, не были однозначны. Несовершенство данного способа объясняется тем, что лимфоцитотоксический тест имеет пределы возможности метода и количество специфичностей, определяемых данной методикой, меньше, чем при определении методом ПЦР [66, 68, 69]. Метод ПЦР позволил расширить представления о полиморфизме комплекса HLA, при этом были открыты многие новые аллели классов I, II и III, и общее количество известных специфичностей увеличилось более чем в 6 раз.

А. Kettaneh et.al. [70] проведен мета анализ исследований случай-контроль с целью определения взаимосвязи между лейкоцитарными антигенами человека (HLA) главного комплекса гистосовместимости и развитием легочной формы туберкулеза у взрослых. В работах Л.И. Арчаковой [71] также утверждается значение системы HLA для различных вариантов кли-

нического течения туберкулеза легких. Полученный автором результат указывает на то, что сочетания в генотипе пациентов 05 аллеля HLA-DQB1* и 16 HLA-DRB1*, 03 аллеля HLA-DQB1* и 16 HLA-DRB1*, 02 аллеля HLA-DQB1* и 04 аллеля HLA-DRB1* положительно ассоциируются с развитием хронических, прогрессирующих форм заболевания, характеризующихся преобладанием активности гуморального звена иммунитета.

Н.В. Ставицкая (2010 г.) [72], изучая вопросы генетической предрасположенности установила, что генетическая предрасположенность к туберкулезу у детей славянской национальности связана с аллелями *04 и *16, генетическая устойчивость – с аллелями *03, *11, *12 системы HLA локуса DRB1. Согласно результатам, полученным М.В. Павловой и соавт. (2011 г.) [73], встречаемость *04 аллеля гена HLA-DRB1* у больных туберкулезом детей достоверно превышает таковую среди здоровых, что свидетельствует о его предрасполагающей роли в развитии туберкулезной инфекции.

В настоящее время предрасположенности к туберкулезу все чаще рассматриваются в свете коморбидной патологии, и прежде всего при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Так группа исследователей, проводивших изучение частоты встречаемости различных гаплотипов антигенов HLA-DRB1* и HLA-DQB1 у пациентов бразильского региона, обнаружили, что HLA-A31 и HLA-B41 в и HLA-DRB1*10, HLA-DQB1*05 аллели достоверно чаще представлены у больных, страдающих СПИД и туберкулезом. Сделано закономерное предположение о том, что именно эти аллели связаны с предрасположенностью к туберкулезу у бразильских больных СПИД [74]. Также в поле зрения исследователей попадают вопросы значения факторов наследственной предрасположенности у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом [72]. В настоящее время установлено, что и туберкулез, и сахарный диабет первого типа являются мультифакториальными заболеваниями, в развитии и течении которых существенная роль принадлежит наследственной предрасположенности [71].

Приводимые современными авторами данные встречаемости различных аллельных вариантов генотипа среди больных туберкулезом достаточно разнятся, что закономерно и может быть объяснено имеющимися различиями генотипов рас и национальностей. Так, по данным польских исследователей [52], наиболее высокий риск заболевания туберкулезом связан с аллелем HLA-DRB1*16. В исследованиях, проведенных китайскими учеными [50], по материалам динамического наблюдения пациентов ханьской национальности из северного региона Китая, больных туберкулезом легких, установлено, что частота HLA-DRB1*15 значительно выше в группе легочно-го туберкулеза, чем в здоровой контрольной группе ($p=0,001$, ОШ – 3,793).

В работе М.М. Кызыл-оол и соавт. [75] выявлено, что генетические факторы системы HLA влияют

на восприимчивость к туберкулезу, характер и течение заболевания у лиц молодого возраста тувинской национальности. При наличии специфичности HLA-DRB1*13, а также антигенов HLA-Cw4, HLA-B17 и HLA-B27 туберкулез органов дыхания у лиц молодого возраста тувинской национальности имеет более тяжелое течение. При наличии специфичности HLA-DRB1*15 туберкулез органов дыхания у лиц молодого возраста тувинской национальности протекает более благоприятно.

Данные научных публикаций указывают на более активное участие в патогенезе туберкулеза HLA-антигенов D локуса, которые определяют тенденции и интенсивность адаптивного иммунитета при этой инфекции. При этом наиболее выраженные ассоциации с туберкулезом отмечаются у аллелей гена DRB1, связанных с локусом HLA класса II [50, 74, 76].

Различия результатов подобных исследований во многом определяются наличием дифференциации генотипов рас и национальностей. Так, например, у пациентов с туберкулезом была отмечена более высокая частота встречаемости аллеля DQB1*05 и низкая частота встречаемости DQB1*02 аллеля, чем в контрольной группе [77]. Проведенные в России исследования выявили у представителей этнической тувинской популяции DRB1*13 и DRB1*14 в качестве маркеров восприимчивости к туберкулезу [51, 78, 79].

В Индии и Китае маркером предрасположенности к туберкулезу оказался аллель DRB1*15 [50, 51, 80]. В Бразилии выявлены как маркеры восприимчивости туберкулеза HLA-аллели DRB1*04, DRB1*07, соответственно [74].

В своих исследованиях А.В. Липницкий и соавт. (2015г.) [81], при изучении влияния полиморфизмов генов человека на иммунный ответ после вакцинации, учитывая, что большинство генов, влияющих на иммунный ответ, пока недостаточно изучено полагает, что высокополиморфная система HLA, участвующая в презентации антигенов, в значительной степени определяет иммунный ответ [82-85].

Каждая молекула HLA связывается с соответствующим набором пептидов, которые регулируют развитие клеточного иммунитета и способны модифицировать гуморальный ответ с помощью Тхелперных клеток лимфоцитов. Многие зарубежные авторы утверждают, что эффективность защиты организма связана как с генетическими отличиями популяций реципиентов, так и с внешними факторами, такими как социально-экономические условия жизни, различия в характере питания, вариабельность вакцинных штаммов и прочее [86-90].

С другой стороны, связь определенных генетических маркеров с любым заболеванием, в том числе и туберкулезом, не является однозначной [72]. Это отражается на выявлении положительных ассоциаций с туберкулезом различных генетических вариантов одних и тех же генов в разных по происхождению популяциях [2, 91, 92]. Поэтому выявление групп риска в отношении заболеваемости туберкулезом с помощью

генетических методов диктует необходимость проведения исследований в различных региональных популяциях.

Изучая полиморфизм гена HLA-DRB1 у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Астраханском регионе Н.А. Степанова и соавт. [93], пришли к выводу что исследуемой выборке аллели HLA-DRB1 *01, *11 и *16 определялись чаще остальных (по 17,6%) [91, 92, 94]. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания аллели HLA-DRB1 *16, *11, *01 в генотипе встречались чаще остальных (по 17,6%). У пациентов, имеющих в генотипе аллели HLA-DRB1 *04, *11, *13, *16, определяется выраженная катаболическая направленность обменных процессов, аллели *04, *11, *12, *13 и *16 ассоциируются с длительным субфебрилитетом, выраженным бронхолегочным синдромом и осложненным течением заболевания. У пациентов с аллелями *01, *08, *14, *15 клинические проявления туберкулеза органов дыхания имели минимальную степень выраженности. Результаты исследования свидетельствуют о возможной ответственности аллелей HLA-DRB1 *04, *11 и *16 за выраженность клинических симптомов заболевания.

Развитие туберкулеза связано не только с биологическими свойствами микобактерий, но и зависит от степени напряженности клеточного иммунитета больного и во многом определяется генетическими факторами. К настоящему времени выявлен ряд генетических маркеров повышенной чувствительности к туберкулезной инфекции [91, 92, 94].

Проведенный в 2011 г. в Челябинской области анализ генов HLA-DRB1*, DQA1*, DQB1* у больных туберкулезом легких представителей русской популяции показал, что у представителей русской этнической группы гены HLA-DRB1*16 являются фактором предрасположенности к туберкулезу легких вне зависимо-

сти от тяжести течения заболевания и исхода [93]. У больных с тяжелыми формами туберкулеза повышена частота аллелей DRB1*03 и DQB1*0201 и гаплотипа DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201. DRB1*07 и DQA1*0201 не встречаются в группе больных хроническим туберкулезом [87-89]. В то же время у больных туберкулезом органов дыхания тувинской национальности носителей специфичности HLA-DRB1*13, а также антигенов HLA-Cw4, HLA-B17 и B27, заболевание имеет более тяжелое течение с распространенными инфильтративно-деструктивными поражениями легочной ткани и замедленной динамикой процесса при комплексном лечении. А у носителей специфичности HLA-DRB1*15, заболевание протекает бессимптомно или малосимптомно с быстрой динамикой специфических изменений под влиянием комплексного лечения [85].

Заключение

Таким образом, исходя из анализа источников литературы, и данных исследований, проводимых ранее, очевидно, что проблема актуальная и требует дальнейшего исследования. Для оздоровления нации, необходима программа мониторинга и алгоритм ведения больных после лечения первичного туберкулеза. При развитии рецидива, необходимы меры по предотвращению развития осложнений и распространения заболевания для контроля эпидемиологической ситуации как в очаге, так и на уровне популяции. Выявление причин развития, исследование генов, влияющих на течение и предрасположенность к туберкулезу, позволят предупредить рецидив болезни и определить ранние сроки развития туберкулеза, своевременно назначить эффективный курс лечения. Изучение рецидивов туберкулеза органов дыхания, позволит в дальнейшем развить персонализированную медицину, основываясь на генетических исследованиях.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи. Конфликт интересов. Не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование. Не проводилось.

Список литературы:

- Сагалбаева ГЖ, Мордык АВ, Кортусова ЛН, Евдокименко СИ. Причины формирования и структура клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания. Туб. и болезни легких. 2015;5:163-164.
- Sagalbaeva GZH, Mordyk AV, Kortusova LN, Evdokimenko SI. Prichiny formirovaniya i struktura klinicheskikh form tuberkuleza rannih i pozdnih recidivov zaboлевaniya. Tub. i bolezni legkih. 2015;5:163-164.
- Дробот НН, Шевченко НП, Шаполовский ВВ. Характеристика причин, индуцирующих развитие рецидивов легких. Журнал инф. патологии. 2013;Т.20;1-4:142-143.
- Drobot NN, Shevchenko NP, SHaplovskij VV. Harakteristika prichin, induciyuyushchih razvitie recidivov legkih. ZHurnal inf. patologii. 2013;20(1):142-143.
- Ильина ТЯ, Жангиреев АА, Сидоренко ОА. Особенности бактериовыделения и чувствительности микобактерий туберкулеза к химиопрепаратам у больных рецидивами туберкулеза легких. Пробл. туб. и болезней легких. 2008;5:20-22.
- Il'ina TYA, ZHangireev AA, Sidorenko OA. Osobennosti bakteriovydeleniya i chuvstvitel'nosti mikobakterij tuberkuleza k himiopreparatam u bol'nyh recidivami tuberkuleza legkih. Probl. tub. i boleznej legkih. 2008;5:20-22.
- Ильина ТЯ, Жангиреев АА, Сидоренко ОА и др. Распространенность рецидивов туберкулеза органов дыхания при напряженной эпидемиологической ситуации. Пробл. туб. 2005;7:15-17.
- Il'ina TYA, ZHangireev AA, Sidorenko OA, et al. Rasprostranennost' recidivov tuberkuleza organov dyhaniya pri napryazhennoj epidemiologicheskoy situacii. Probl. tub. 2005;7:15-17.
- Алексеев СН, Дробот НН. Ранние рецидивы туберкулеза легких – эпидемиологические и экономические проблемы. Современные проблемы. науки и образования. 2019;2. URL: <http://www.science-education. Ru/article/viewid=28739>.

- Alekseenko SN, Drobot NN. Rannie recidyvy tuberkuleza legkih – epidemiologicheskie i ekonomicheskie problemy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;2. URL: <http://www.science-education.ru/article/viewid=28739>
- Sachdeva KS, Satyanarayana S, Dewan PK, et al. Source of Previous Treatment for Re-Treatment TB Cases Registered under the National TB Control Programme. India. *Plos One*. 2011;6(7): e22061. doi: 10.1371/journal.pone.0022061
 - Рукосуева ОВ, Васильева ИА, Пузанов ВА и др. Особенности течения и диагностики рецидивов туберкулеза легких. *Туб. и болезни легких*. 2011;7:138–139.
Rukosueva OV, Vasil'eva IA, Puzanov VA, et al. Osobennosti techeniya i diagnostiki recidyvov tuberkuleza legkih. Tub. i bolezni legkih. 2011;7:138–139.
 - Костромцов СВ и др. Изучение причин и факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулеза органов дыхания. *Туб. и болезни легких*. 2011;4:211–212.
Kostromcov SV. Izuchenie prichin i faktorov, sposobstvuyushchih razvitiyu recidyvov tuberkuleza organov dyhaniya. Tub. i bolezni legkih. 2011;4:211–212.
 - Андрианова АЮ. Рецидивы туберкулеза органов дыхания у лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями, снятых с учета противотуберкулезных учреждений: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.:2012;24.
Andrianova AYU. Recidyvy tuberkuleza organov dyhaniya u lic s ostatochnymi posttuberkuleznymi izmeneniyami, snyatyh s ucheta protivotuberkuleznyh uchrezhdenij: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M.2012:24.
 - Черников АЮ, Майкова ТЗ, Ветрик ГВ, Процкая ИВ. Проблема рецидивов туберкулеза в практике фтизиатра. *Туб. и болезни легких*. 2011;5:222–223.
Chernikov AYU, Majkova TZ, Vetric GV, Prockaya IV. Problema recidyvov tuberkuleza v praktike ftiziatra. Tub. i bolezni legkih. 2011;5:222–223.
 - Шишкина КА, Богородская ЕМ, Алексеева ЕМ и др. Факторы риска развития рецидива туберкулеза легких. *Туб. и болезни легких*. 2011;5:238–239.
SHishkina KA, Bogorodskaya EM, Alekseeva EM, et al. Faktory riska razvitiya recidiva tuberkuleza legkih. Tub. i bolezni legkih. 2011;5:238–239.
 - Shen X. Recurrent tuberculosis after successful treatment in an urban in China. *The International J. Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(12):991–03.
 - Андрианова АЮ, Мишин ВЮ. Отдаленные наблюдения лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких в поликлиниках общей медицинской сети. *Фтизиатрия и пульмонология*. 2011;1:8.
Andrianova AYU, Mishin VYU. Otdalennye nablyudeniya lic s ostatochnymi tuberkuleznymi izmeneniyami v legkih v poliklinikah obshchej medicinskoj seti. Ftiziatriya i pul'monologiya. 2011:1:8.
 - Нечаева ОБ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в РФ (основные тенденции). Материалы доклада X съезда фтизиатров России. Воронеж, 2015.
Nechaeva OB. Epidemicheskaya situaciya po tuberkulezu v RF (osnovnyye tendencii). Materialy doklada X s'ezda ftiziatrov Rossii. 2015.
 - Luzze H, Johnson DF, Dickman K, et al. Relpase more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1–2 years post treatment in urban Uganda. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2013;17(3):361–367. doi: 10.5588/ijtld.11.0692
 - Cuevas-Córdoba B, Juárez-Eusebio DM, Almaraz-Velasco R, et al. Mutation at embB Codon 306, a Potential Marker for the Identification of Multidrug Resistance Associated with Ethambutol in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2015;59(9):5455–5462. doi: 10.1128/AAC.00117-15
 - Цыганков ИЛ, Бородулин БЕ, Чернова ОЭ и др. Наркомания как фактор, отягощающий течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туб. и болезни легких*. 2014;9:75–76.
Syganokov IL, Borodulin BE, Chernova OE, et al. Narkomaniya kak faktor, otyagoshchayushchij techenie tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciy. Tub. i bolezni legkih. 2014;9:75–76.
 - Martín A, Herranz M, Navarro Y, et al. Evaluation of the Inaccurate Assignment of Mixed Infections by Mycobacterium tuberculosis as Exogenous Reinfection and Analysis of the Potential Role of Bacterial Factors in Reinfection. *J. Clin. Microbiol*. 2011;49:1331–1338. doi: 10.1128/JCM.02519-10
 - Marjani M, Baghaei P, Tabarsi P, et al. Drug resistance pattern and outcome of treatment in recurrent episodes of tuberculosis. *East Mediterr. Health J*. 2012;18(9):957–961. doi: 10.26719/2012.18.9.957
 - Pang Y, Zhang Z, Wang Y, et al. Genotyping and Prevalence of Pyrazinamide- and Moxifloxacin-Resistant Tuberculosis in China, 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2): e02170-16. doi: 10.1128%2FAAC.02170-16
 - Schirolli C, Franzetti F. Recurrent tuberculosis: relapse or reinfection? *Infez. Med*. 2013;21(4):251–260.
 - Pascopepella L, DeRiemer K, Watt JP, Flood JM. When Tuberculosis Comes Back: Who Develops Recurrent Tuberculosis in California? *PLoS One*. 2011;6(11):e26541. doi.org/10.1371/journal.pone.0026541
 - Pasipanodya JG, Gumbo TA. Meta-Analysis of Self-Administered vs Directly Observed Therapy Effect on Microbiologic Failure, Relapse, and Acquired Drug Resistance in Tuberculosis Patients. *Clin. Infect. Dis*. 2013;57(1):21–31. doi: 10.1093/cid/cit167
 - Вязкова НН. Значение динамического диспансерного наблюдения для предупреждения развития рецидива туберкулеза органов дыхания из III группы диспансерного учета: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008:28.
Vyazkova NN. Znachenie dinamicheskogo dispansernogo nablyudeniya dlya preduprezhdeniya razvitiya recidiva tuberkuleza organov dyhaniya iz III gruppy dispansernogo ucheta: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2008:28.
 - Сиродждинова УЮ, Бобоходжаев ОИ, Пиров КИ, Сиродждинов ФС. Выявляемость локального туберкулеза у школьников в разных регионах Республики Таджикистан. *Вестник Авиценны–2017*;19(1):90–93. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-90-93.
Sirodzhidina UYU, Bobohodzaev OI, Pirov KI, Sirodzhidinov FS. Vyavlyаемость lokal'nogo tuberkuleza u shkol'nikov v raznyh regionah Respubliki Tadjikistan. Vestnik Aviceny. 2017;19(1):90–93. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-90-93
 - Бобоходжаев ОИ, Сиродждинова УЮ, Джумаев РР, Раджабов ДМ. Причины развития туберкулеза легких в Республике Таджикистан. *Здравоохранение Таджикистана*. 2015;3:41–47.
Bobohodzaev OI, Sirodzhidina UYU, Dzhumaev RR, Radzhabov DM. Prichiny razvitiya tuberkuleza legkih v Respublike Tadjikistan. Zdravoohranenie Tadjikistana. 2015;3:41–47.
 - Платонова ИЛ, Ткач НА, Сахелашвили МИ, Рак ЛМ. Показатели специфической реактивности у больных с рецидивом туберкулеза легких. *Туб. и болезни легких*. 2011;5:110–112.
Platonova IL, Tkach NA, Sahelashvili MI, Rak LM. Pokazateli specificheskoy reaktivnosti u bol'nyh s recidyvom tuberkuleza legkih. Tub. i bolezni legkih. 2011;5:110–112.
 - Мордык АВ, Пузырева ЛВ, Жернакова ГН. Социальные аспекты информированности по вопросам туберкулеза. *Дальневосточный журнал инф. патологии*. 2012;21:163–167.
Mordyk AV, Puzyreva LV, ZHernakova GN. Social'nye aspekty informirovannosti po voprosam tuberkuleza. Dal'nevostochnyj zhurnal inf. patologii. 2012;21:163–167.
 - Рогожина НА, Ивановичева НС, Лямипа ЕЛ, Максимова СА. Рецидивы туберкулеза в Республике Мордовия. *Туб. и болезни легких*. 2011; №5:134–135.
Rogozhina NA, Ivanovicheva NS, Lyamipa EL, Maksimova SA. Recidyvy tuberkuleza v Respublike Mordoviya. Tub. i bolezni legkih. 2011; №5:134–135.
 - Сепчихин ПВ, Чушкин МИ. Клинические особенности и симптоматология лиц, излеченных от туберкулеза органов дыхания. *Туб. и болезни легких*. 2011;5:155–156.
Sepchihin PV, Chushkin MI. Klinicheskie osobennosti i simptomatologiya lic, izlechenykh ot tuberkuleza organov dyhaniya. Tub. i bolezni legkih. 2011;5:155–156.
 - Цыбикова ЭБ. Оценка факторов риска, влияющих на результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких. *Туб. и болезни легких*. 2014;12:40–46.
Cybikova EB. Ocenka faktorov riska, vliyayushchih na rezul'taty lecheniya vpervye vyavlennykh bol'nykh tuberkulezom legkih. Tub. i bolezni legkih. 2014;12:40–46.

32. Тарасова ЛГ, Стрельцова ЕН. Причины рецидивов туберкулеза легких. Астраханский мед. журнал. 2014;1:125–130. *Tarasova LG, Strel'cova EN. Prichiny recidivov tuberkuleza legkih. Astrahanskij med. zhurnal. 2014;1:125–130.*
33. McIvor A, Koornhof H, Kana BD. Relapse, re-infection and mixed infections in tuberculosis disease. *Pathogens and Disease. 2017;75(3).* doi: 10.1093/femspd/ftx020
34. Pang Y, Zhou Y, Wang S, et al. Prevalence and risk factor of mixed Mycobacterium tuberculosis complex infections in China. *J. Infect. 2015;71:231–237.* doi: 10.1016/j.jinf.2015.03.012
35. Черников АЮ, Землянский ЛГ. Особенности течения туберкулеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. Туб. и болезни легких. 2013;1:37–41. *Chernikov AYU, Zemlyanskiy LG. Osobennosti techeniya tuberkuleza u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkih. Tub. i bolezni legkih. 2013;1:37–41.*
36. Рублева НВ, Рачина НВ, Гаранин АВ. Оценка приверженности лечению больных туберкулезом легких. Научные стремления: Сб. материалов IV Международная. научно-практическая. молодежная конференция. Минск, 2013:140–144. *Rubleva NV, Rachina NV, Garanin AV. Ocenka priverzhennosti lecheniyu bol'nyh tuberkulezom legkih. Nauchnye stremleniya. Sb. materialov IV Mezhdunarodnaya. nauchno-prakticheskaya. molodezhnaya konferenciya. Minsk, 2013:140–144.*
37. Пирогова НД, Овсянкина ОВ, Романенко ОМ и др. Экономическая эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016;1:79–80. *Pirogova ND, Ovsyankina OV, Romanenko OM, et al. Ekonomicheskaya effektivnost' lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustojchivost'yu vzbudatelya. Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya. 2016;1:79–80.*
38. Черников АЮ, Коломиец ВМ, Землянский ЛГ. Медико-социальная реабилитация и формирование приверженности к лечению больных туберкулезом асоциального типа. Туб. и болезни легких. 2015;5:189. *Chernikov AYU, Kolomiec VM, Zemlyanskiy LG. Mediko-social'naya reabilitaciya i formirovanie priverzhennosti k lecheniyu bol'nyh tuberkulezom asocial'nogo tipa. Tub. i bolezni legkih. 2015;5:189.*
39. Khanna A, Lohya S, Sharath BN, Harries AD. Characteristics and treatment response in patients with tuberculosis and diabetes mellitus in New Delhi, India. *Public Health Action. 2013;3(1):48–50.* doi: 10.5588/pha.13.0025
40. Gounder S, Harries AD. Screening tuberculosis patients for diabetes mellitus in Fiji: Notes from the field. *Public Health Action. 2012;2(4):145–147.* doi: 10.5588/pha.12.0058
41. Сельцовский ПП, Ильченко АД, Горбунов АВ. Проблемы и перспективы организации противотуберкулезной помощи социально дезадаптированному и непостоянному населению города Москвы. Тезисы докладов XIII Московской ассамблеи «Здоровье столицы». М., 2014:37–38. *Sel'covskiy PP, Il'chenko AD, Gorbunov AV. Problemy i perspektivy organizacii protivotuberkuleznoj pomoshchi social'no dezadaptirovannomu i nepostoyannomu naseleniyu goroda Moskvu: Tezisy dokladov XIII Moskovskoj assamblei «Zdorov'e stolicy». M. 2014:37–38.*
42. Bryant JM, Harris SR, Parkhill J, et al. Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with Mycobacterium tuberculosis: a retrospective observational study. *Lancet Respir. Med. 2013;1(10):786–792.* doi: 10.1016/S2213-2600(13)70231-5
43. Velayati AA, Farnia P, Masjedi MR. Recurrence after treatment success in pulmonary multidrug resistant tuberculosis: Prediction by continual PCR positivity. *Int. J. Clin. Exp. Med. 2012;5(3):271–272.*
44. Плиева СЛ. Прогнозирование рецидивов туберкулеза органов дыхания в современных условиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2017. *Plieva SL. Prognozirovanie recidivov tuberkuleza organov dyhaniya v sovremennyh usloviyah: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2017.*
45. Рецидивы туберкулеза органов дыхания (особенности развития и реабилитации вторичного туберкулеза) / Коломиец ВМ. СПб., 2014:263. *Kolomiec VM. Recidivy tuberkuleza organov dyhaniya (osobennosti razvitiya i reabilitacii vtorichnogo tuberkuleza). SPb. 2014:263.*
46. Бекмуратов ЕБ, Скребцов БА, Касаева ЛТ и др. Пути совершенствования профилактики рецидивов туберкулеза легких у взрослых. *Клин. медицина Казахстана. 2013;2(28):59.* *Bekmuratov EB, Skrebcev BA, Kasaeva LT, et al. Puti sovershenstvovaniya profilaktiki recidivov tuberkuleza legkih u vzroslyh. Klin. medicina Kazahstana. 2013;2(28):59.*
47. Мухамедов КС и др. Риск развития рецидива после лечения деструктивных форм туберкулеза легких. XX Национальный конгресс по бол. органов дыхания: Сб. трудов. М., 2010:357–358. *Muhamedov KS, et al. Risk razvitiya recidiva posle lecheniya destruktivnyh form tuberkuleza legkih. XX Nacional'nyj kongress. po bol. organov dyhaniya: Sb. trudov. M. 2010:357–358.*
48. Тарасова ЛГ. Причины рецидивов туберкулеза. Вестник Витебского ГМУ. 2010;4:142–145. *Tarasova LG. Prichiny recidivov tuberkuleza. Vestnik Vitebskogo GМУ. 2010;4:142–145.*
49. Velayutham B, Chadha VK, Singla N, et al. Recurrence of tuberculosis among newly diagnosed sputum positive pulmonary tuberculosis patients treated under the Revised National Tuberculosis Control Programme. India. A multi-centric prospective study. *PLoS One. 2018;13:e0200150.* doi: 10.1371/journal.pone.0200150
50. Shi GL, Hu XL, Yang L, et al. Association of HLA-DRB alleles and pulmonary tuberculosis in North Chinese patients. *Genet. Mol. Res. 2011;10(3):1331–1336.*
51. Ravikumar M, Dheenadhayalan V, Rajaram K, et al. Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India. *Tuber. Lung Dis. 1999;79(5):309–317.* doi: 10.1054/tuld.1999.0213
52. European Center for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm. European Centre for Disease. 2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>. Accessed 7 Aug 2017
53. Шилова МВ. Туберкулез в России в 2012–2013 годах. М., 2014:143. *Shilova MV. Tuberkulez v Rossii v 2012–2013 godah. M., 2014:143.*
54. Räisänen PE, Soini H, Vasankari T, et al. Tuberculosis in immigrants in Finland, 1995–2013. *Epidemiol. Infect. 2016;144(2):425–433.* doi: 10.1017/S0950268815001508
55. Korhonen V, Smit PW, Haanperä M, et al. Whole genome analysis of Mycobacterium tuberculosis isolates from recurrent episodes of tuberculosis. Finland. 1995–2013. *Clin. Microbiol. Infect. 2016;22(6):549–554.* doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.014
56. Wang L, Zhang H, Ruan Y, et al. Tuberculosis prevalence in China, 1990–2010; a longitudinal analysis of national survey data. *Lancet. 2014;383(9934):2057–2064.* doi: 10.1016/S0140-6736(13)62639-2
57. Рукосуева ОВ. Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012:16. *Rukosueva OV. Prichiny recidivov u bol'nyh tuberkulezom legkih v Ivanovskoj oblasti: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M. 2012:16.*
58. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. МИ Перельмана. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007:512. *Perel'man MI. Ftiziatriya: nacional'noe rukovodstvo. 2007. 512 p.*
59. Арефьева ЭВ. Социально-гигиеническое исследование причин и факторов развития рецидивов туберкулеза по данным мониторинга в субъекте Российской Федерации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009:26. *Aref'eva EV. Social'no-gigienicheskoe issledovanie prichin i faktorov razvitiya recidivov tuberkuleza po dannym monitoringa v sub'ekte Rossijskoj Federacii: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. 2009. 26p.*
60. Рукосуева ОВ. Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010:26. *Rukosueva OV. Prichiny recidivov u bol'nyh tuberkulezom legkih v Ivanovskoj oblasti: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. 2010. 26p.*
61. Ариэль БМ. Некоторые теоретические аспекты патологической анатомии туберкулеза. Туберкулез. Проблемы диагностики, лечения и профилактики: Труды Всерос. науч.-практической конференции. СПб., 2003:20–23. *Ariel' BM. Nekotorye teoreticheskie aspekty patologicheskoy*

- anatomii tuberkuleza. Tuberkulez. Problemy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki: Trudy Vseros. nauch.-prakticheskoy konferencii. Spb. 2003:20–23.
62. Tyrylgin MA. Unknown aspects of TB epidemicsdevelopment. Tuberculosis today: Papers of the 7th Russian Congress of Phthysiologists. M., 2003:28.
Tyrylgin MA. Unknown aspects of TB epidemicsdevelopment. Tuberculosis today: Papers of the 7th Russian Congress of Phthysiologists. M. 2003:28.
 63. Собкин АЛ. Значение факторов наследственной предрасположенности у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002:24.
Sobkin AL. Znachenie faktorov nasledstvennoj predraspolozhennosti u bol'nyh tuberkulezom v sochetanii s saharnym diabetom: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2002:24.
 64. Борисов СЕ. Диагностика туберкулеза: возможности и пределы. Пробл. туб. 2001;3:5–10.
Borisov SE. Diagnostika tuberkuleza: vozmozhnosti i predely. Probl. tub. 2001;3:5–10.
 65. АптАС. Генетические аспекты выявления групп риска по туберкулезу. Пробл. туб. 2001;7:65–68.
Apt AS. Geneticheskie aspekty vyavleniya grupp riska po tuberkulezu. Probl. tub. 2001;7:65–68.
 66. Поспелов ЛЕ, Мишин ВЮ, Сайдюлаев АА, Нагорная ЕД. Характеристика антигенной системы HLA у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких. Туберкулез сегодня: материалы 7 Росс. Съезда фтизиатров. М., 2003:114.
Pospelov LE, Mishin VYU, Sajdulayev AA, Nagornaya ED. Karakteristika antigennoj sistemy HLA u bol'nyh ostroprogressiruyushchim tuberkulezom legkih. Tuberkulez segodnya: materialy 7 Ross. S'ezda ftiziatrov. Moskva 2003:114.
 67. Новик АА, Камилова ТА, Цыган ВН. Генетика в клинической медицине: Руководство для врачей. СПб.: ВМедА, 2001:219.
Novik AA, Kamilova TA, Cygan VN. Genetika v klinicheskoy medicine: Rukovodstvo dlya vrachej. SPb.:VMedA. 2001:219.
 68. Довгальук ИФ. Роль иммунопатогенетических факторов в развитии и течении туберкулезной инфекции у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1993.
Dovgalyuk IF. Rol' immunopatogeneticheskikh faktorov v razviti i techenii tuberkuleznoj infekcii u detej: Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk. SPb., 1993.
 69. Мишин ВЮ, Чуканова ВП, Поспелов ЛЕ и др. Течение остро прогрессирующего туберкулеза легких у больных с различным фенотипом антигенов HLA. Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза. СПб., 2005:86–89.
Mishin VYU, Chukanova VP, Pospelov LE, et al. Techenie ostroprogressiruyushcheg otuberkuleza legkih u bol'nyh s razlichnym fenotipom antigenov HLA. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya tuberkuleza. SPb. 2005:86–89.
 70. Kettaneh A, Seng L, Tiev KP, Toledano C, et al. Human leukocyte antigens and susceptibility to tuberculosis: a meta-analysis of case-control studies. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2006;10(7):717–725.
 71. Арчакова ЛИ. Значение иммуногенетических факторов в формировании туберкулеза легких. Материалы 18 Нац. конгресс по болезням органов дыхания. Екатеринбург, 2008:151.
Archakova LI. Znachenie immunogeneticheskikh faktorov v formirovanii tuberkuleza legkih: Materialy 18 Nac. kongress po boleznyam organov dyhaniya. Ekaterinburg. 2008:151.
 72. Ставицкая НВ. Исследование генетических факторов у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Успехи современного естествознания. 2010;5:53–59.
Stavickaya NV. Issledovanie geneticheskikh faktorov u detej s latentnoj tuberkuleznoj infekciej. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2010;5:53–59.
 73. Павлова МВ, Старшинова АА, Довгальук ИФ и др. Распределение HLA-DRB 1 у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Туб. и болезни легких. 2011;5:92–93.
Pavlova MV, Starshinova AA, Dovgalyuk IF, et al. Raspredelenie HLA-DRB 1 u detej s razlichnymi proyavleniyami tuberkuleznoj infekcii. Tub. i bolezni legki. 2011;5:92–93.
 74. Figueiredo JFC, Rodrigues MLV, Deghaide NHS, Donadi EA. HLA profile in patients with AIDS and tuberculosis. Braz. J. Infect. Dis. 2008;12(4). doi: org/10.1590/S1413-86702008000400004
 75. Кызыл-оол ММ. Течение туберкулеза органов дыхания у лиц молодого возраста тувинской национальности с различным фенотипом антигенов HLA: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010:32.
Kyzyl-ool MM. Techenie tuberkuleza organov dyhaniya u lic molodogo vozrasta tuvinskoj nacional'nosti s razlichnym fenotipom antigenov HLA: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2010:32.
 76. Dubaniewicz A, Lewko B, Moszkowska G et al. Molecular subtypes of the HLA-DR antigens in pulmonary tuberculosis. Int. J. Infect. Dis. 2000;4(3):129–133. doi: 10.1016/S1201-9712(00)90073-0.
Dubaniewicz A, Lewko B, Moszkowska G, et al. Molecular subtypes of the HLA-DR antigens in pulmonary tuberculosis. Int. J. Infect. Dis. 2000;4(3):129–133. doi: 10.1016/S1201-9712(00)90073-0
 77. Кондакова МН. Клинико-иммунологическая характеристика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и генерализованных форм туберкулеза у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2000.
Kondakova MN. Kliniko-immunologicheskaya karakteristika tuberkuleza vnutrigrudnyh limfaticeskikh uzlov igeneralizovannyh form tuberkuleza u detej: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. SPb., 2000.
 78. Rudnev SG, Selitskaya RP, Boldyreva MN. On the relative risk concept and TB morbidity in Russia: linking population genetics and epidemiological studies. Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2009;24(4):377–384. doi: org/10.1515/RJNAMM.2009.023
 79. Dubaniewicz A, Moszkowska G, Szczerkowska Z, Hoppe A. Analysis of DQB1 allele frequencies in pulmonary tuberculosis: preliminary report. Thorax. 2003;58(10):890–891. doi: 10.1136/thorax.58.10.890
 80. Wang J, Song C, Wang S. Association of HLA-DRB1 genes with pulmonary tuberculosis. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2001;24(5):302–305.
 81. Липницкий АВ, Баркова ИА, Антонов ВА, Барков АМ. Влияние полиморфизмов генов человека на иммунный ответ после вакцинации. Инф. Болезни. 2015;Т.13;4:37–42.
Lipnickij AV, Barkova IA, Antonov VA, Barkov AM. Vliyanie polimorfizmov genov cheloveka na immunnyj otvet posle vakcinacii. Inf. Bolezni. 2015;13;4:37–42.
 82. Lalor MK, Ben-Smith A, Gorak-Stolinska P, et al. Population differences in immune responses to Bacille Calmette-Guerin vaccination in infancy. J. Infect. Dis. 2009;199:795–800
 83. Moller M, Hoal EG. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis. Tuberculosis (Edinb.). 2010;90:71–83.
 84. Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, et al. Genome-wide association studies of tuberculosis in Asians identify distinct at-risk locus for young tuberculosis. J. Hum. Genet. 2012;57:363–367.
 85. Литвинов ВИ, Поспелов ЛЕ, Маленко АФ, Кетова НА. Массовое иммуногенетическое обследование больных легочной патологией в различных регионах Советского Союза. Конференция «Методология, организация и итоги массовых иммуно-генетических обследований». Ангарск, 1987:53–54.
Litvinov VI, Pospelov LE, Malenko AF, Ketova NA. Massovoe immunogeneticheskoe obsledovanie bol'nyh legochnoj patologiej v razlichnyh regionah Sovetskogo Soyuza. Konferenciya «Metodologiya, organizaciya i itogi massovyh immunogeneticheskikh obsledovanij». Angarsk. 1987:53–54.
 86. Amirzargar AA, Yalda A, Hajabolbaghi M, et al. The association of HLA-DRB1, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with pulmonary tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2004;8(8):1017–1021.
 87. Cooke GS, Campbell SJ, Bennett Setal. Mapping of a Novel Susceptibility Locus Suggests a Role for MC3R and CTSZ in Human Tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008;178(2):203–207. doi: 10.1164/rccm.200710-1554OC
 88. Stein CM, Zalwango S, Malone LL, et al. Genome Scan of M. tuberculosis Infection and Disease in Ugandans. PLoS One. 2008;3:4094. doi:10.1371/journal.pone.0004094
 89. Mahasirimongkol S, Yanai H, Nishida N, et al. Genome-wide SNP-based linkage analysis of tuberculosis in Thai. Genes and Immun. 2009;10:77–83.
 90. Thye T, Vannberg FO, Wong SH, et al. Genome-wide association analy

- sesidentifices a susceptibility locus for tuberculosis on chromosome 18q11.2..Nat. Genet. 2010;42:739–741.
91. Png E, Alisjahbana B, Sahiratmadja E, et al. A genome wide association study of pulmonary tuberculosis susceptibility in Indonesians. BMC Med. Genet. 2012;13(5). doi:10.1186/1471-2350-13-5.
92. Поспелов ЛЕ, Матракин АГ, Еремеев ВВ и др. Изучение распределения антигенов системы HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц в отдельных регионах Республики Тыва. Пробл. туб. и болезней легких. 2003;1:54–55.
Pospelov LE, Matrakshin AG, Ereemeev VV, et al. Izuchenie raspredeleniya antigenov sistemy HLA u bol'nyh tuberkulezom i zdorovyh lic v otdel'nyh regionah Respubliki Tyva. Probl. tub. i boleznej legkih. 2003;1:54–55.
93. Степанова НА, Галимзянов ХМ, Кантемирова БИ, Попова НА. Полиморфизм гена HLA-DRB1 у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Астраханском регионе. Вестник Ивановской мед. акад. 2017;Т.22;1:21–24.
Stepanova NA, Galimzyanov HM, Kantemirova BI, Popova NA. Polimorfizm gena hla-drb1 u pervye vyavlenykh bolnyh tuberkulezom legkih v astrahanskom regione. Vestnik Ivanovskoj med.akad. 2017;22(1):21–24.
94. Поспелов ЛЕ, Серова ЛД, Маленко АФ, Литвинов ВИ. Изучение связи распределения антигенов локуса DR системы HLA и туберкулеза в различных популяциях. Пробл. туб. 1987;10:54–56.
Pospelov LE, Serova LD, Malenko AF, Litvinov VI. Izuchenie svyazi raspredeleniya antigenov lokusa DR sistemy HLA i tuberkuleza v razlichnyh populyacijah. Probl. tub. 1987;10:54–56.
93. Степанова НА, Галимзянов ХМ, Кантемирова БИ, Попова НА.

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-119-124

УДК 614.71:616-00

МРНТИ 76.33.31, 76.29

АУА ҚҰРАМЫНЫҢ ӨЗГЕРІСТЕРІНЕН ТУЫНДАЙТЫН БІРҚАТАР АУРУЛАР

Б.Ж. САЛИМГЕРЕЕВА, Г.К. ЕСИМОВА, И.З. КАКЕТАЕВА, Н.М. ТУСУПОВА, А.А. ЕГИЗБАЕВА

Қазақстан – Ресей медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Салимгереева Б.Ж. – <https://orcid.org/0009-0000-6231-4273>Есимова Г.К. – <https://orcid.org/0000-0002-9655-1039>Какетаева И.З. – <https://orcid.org/0000-0003-3444-4657>Тусупова Н.М. – <https://orcid.org/0000-0002-6751-9443>Егизбаева А.А. – <https://orcid.org/0009-0001-0091-473X>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Salimgereyeva BA. Esimova GK. Kaketaeva IZ. Tusupova NM. Yegizbayeva AA. Diseases Arising from Changes in Air Composition. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):119-124

Салимгереева БЖ, Есимова ГК, Какетаева ИЗ, Тусупова НМ, Егизбаева А.А. Ауа құрамының өзгерістерінен туындайтын бірқатар аурулар. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):119-124

Салимгереева БЖ, Есимова ГК, Какетаева ИЗ, Тусупова НМ, Егизбаева АА. Заболевания, возникшие из-за изменения состава воздуха. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):119-124

Diseases Arising from Changes in Air Composition

B.A. Salimgereyeva, G.K. Esimova, I.Z. Kaketaeva, N.M. Tusupova, A.A. Yegizbayeva

Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

The age of science and the internet development produces waves that cause major changes in air composition. At the beginning, the changes were related to industrial enterprises, but nowadays the danger comes from active dissemination of waves. There is 99,7% of general gas composition (N₂, O₂, Ar), then other 0,04% is solids.

Keywords: monitoring, atmosphere, ozone, gas, weather forecaster, steam, carcinogen.

Ауа құрамының өзгерістерінен туындайтын бірқатар аурулар

Б.Ж. Салимгереева, Г.К. Есимова, И.З. Какетаева, Н.М. Тусупова, А.А. Егизбаева

Қазақстан – Ресей медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Ғылым мен ғаламтор тең дамыған уақыт деп қарасақ сол ғаламтордың толқындарынан ауа құрамы едәуір өзгерістерге ұшырап тұр. Әуелде ауа құрамының бұзылыстарын өнеркәсіп орындарымен байланыстыратын едік, қазір қауіп белсенді тарағыш толқындардан келіп тұр. Жер бетінің қалыпты ауа құрамы 1 кестеде көрсетілген; Негізгі газдардың құрамына (N₂, O₂, Ar), бұл жалпы ауаның 99,7% болса қалғаны 0,04% құрғақ заттар.

Негізгі сөздер: мониторинг, атмосфера, озон, газ, синоптик, бу, канцероген

Заболевания, возникшие из-за изменения состава воздуха

Б.Ж. Салимгереева, Г.К. Есимова, И.З. Какетаева, Н.М. Тусупова, А.А. Егизбаева

Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан

В нынешнее время наука и интернет одинаково развиваются, и волны интернета продолжают влиять на изменение состава воздуха. Изначально, изменения воздуха связывали с промышленностью, но позже выяснилось, что опасность исходит и от активных волн. В таблице №1 было показано, что основные газы (N₂, O₂, Ar) составляют 99,7%, а 0,04% приходят на сухое вещество.

Заключение. Много лет авторы в своих работах представляют тему о вреде солнечных лучей и барометрического давления. Мониторинг окружающей среды с каждым годом становится неутешительным, и поиск правильных решений требует частой установки очистителей воздуха в больших городах, эффективной утилизаций полиэтилена и пластиковых отходов, большего количества экопостов и ограничения использования интернета в ночное время. Если в ближайшем будущем пищевая промышленность не сократит потребление синтетических продуктов, то впоследствии лечить всевозможные болезни будет значительно трудно.

Ключевые слова: мониторинг, атмосфера, озон, газ, синоптик, пар, канцероген

Г.К. Есимова
e-mail: esimova_gk@mail.ruReceived/
Келін түсті/
Поступила:
12.06.2023Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
12.09.2023ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Введение

Құрғақ ауаны атмосфера деп қарайтын болсақ, Сол атмосфераның үш негізгі құрамдас бөлігі бар: ол 1) судан пайда болған бу, 2) азон қабаты-бұл қалыпты жағдайда атмосфера, 3) көмірқышқыл газы. Арнайы синоптик ғалымдардың зерттеулері бойынша атмосфера қабаты радиацияны, түрлі толқындарды жойғыш қасиетке ие, сонымен қатар жер бетіндегі температураны реттегіш ретінде саналып келді [1]. Атмосфера жер шарын қаптап тұрған газдан тұрады, біздер оны жалпы ауа құрамы деп қабылдаймыз, осы газдардан түзілген қабаттың қалыңдығы жер бетінен шамамен 2000 км биіктікті алып тұр, планета аралық кеңістіктерді ескерсек бұл көрсеткіштің ауытқуы ықтимал жағдай, егер құрлық, тау, теңіз деп бөліп қарасақ. Атмосферадағы тропо, страто және ионосфера қабаттарының өздерінің айрықша физикалық қасиеттері бар, мысалы; ауа қысымы мен тығыздығының көрсеткіштері әр қабатта әртүрлі болып келетіні анық. Тропосфера қабатындағы ауа тербелістері үздіксіз ауысып тұрады. Оның құрамындағы 78% азот, 21% оттегі және шамамен 1% аргон, көмірқышқыл газы, сутегі неон, гелий, төменгі қабатында ұсақ қатты бөлшектер яғни шаң бөлшектері кездеседі [2]. Бұл қабаттағы су буының және қатты, ұсақ бөлшектердің көбеюінен ауада анықтық жойылып, көру бейімділігі нашарлап, көздің қасаң қабығы кеуіп, көз қорғаныс қабілетін төмендетеді, қалыңдығы 7-8 км-ді құрайды, ауа бөлшектерінің үздіксіз қозғалыс үрдістері және ауаның жылу температурасы толқын тербелістерін тудырады, сондықтан түрлі элементтер жиналып тәуліктік жылдық ауа райының өзгерісін қалыптастырады. Жер шарындағы ауқымды метеорологиялық өзгерістердің болуы тікелей осы қабатпен байланысты. Солтүстік полюстағы мұздардың еруі, теңіз деңгейлерінің көтерілуі, суық ауа массаларының көшуі, тіпті солтүстіктің ығысуы да осы факторға тікелей байланысты.

Стратосфера тропосферадан жоғары қабат, бұл қабатта әдетте бұлттар болмайды, жел жоқ, қабат қалыңдығы 85-500 км ға дейін созылады, атмосфералық қабаттың газдары мен атомдары, молекулалық бөлшектері, яғни иондық массалардың көптігінен бұл қабаттың температурасы әлдеқайда жоғары, сондықтан да өткізгіштігі жоғары, сыну, шағылысу және жұту. Радиотолқындар поляризациясы өте жоғары. Ал қызықтығы сол түнгі аспандағы жұлдыздар, полярлық шағылысу, магниттік толқындар осы қабат арқылы таралады. Стратосферадан кейінгі көңіл бөлетін элемент ол – ауа температурасы, бұл шкаланы газдардың жылулық деңгейі деп сипаттауға болады [3]. Әдетте температураны Цельсиймен немесе Кельвиннің абсолютті көрсеткіштері арқылы өлшейміз, мысалы; 0° ол мұздың еритін, 100 судың қайнауын көрсетсе қалыпты жағдайдағы ауа қысымы 760 мм.сынап бағасы норма болып саналады. Сондықтан барлықтарыңыздың назарына жердегі температура +10°.

Келесі параметр ол – ауа қысымы, қысым салмақпен өлшенеді, ал салмақ пайда болады ауа қабаттарының жиынтығынан, яғни бір квадрат ауа өлшеміне 1 кг салмақ есептелінеді, сынап бағанасымен

өлшегенде ол- 735,6 мм, егер бұл қысым стандартты деңгейден артып кетсе, мысалы; 1,033 десек онда бұл тек ауа қысымы емес, барометрлік қысым деп талады. Барометрлік қысым ауа құрамында төмендесе қан тамырларының жиырылғыштығы артып, қан қысымы жоғарылайды, әсіресе ол қар, жаңбыр, қырау жауған немесе күн бұлттанған кезде байқалады, егер жоғарыласа бас ішілік және ағзадағы түікті сүйектердің ішіндегі қысым жоғарылауынан, сүйектердің сырқырауына әкеледі. Тірек-қимыл жүйесіне әсер ететін факторлар атмосфералық қысым мен ауа құрамының тығыздығы, тығыздық 1м3 көлеммен есептелінеді [4]. Қысымның өзгеруі ауа тығыздығын қалыптастырады, физикалық тұрғыдан қарасақ тығыздықтың екі түрі бар; салмақтық және көлемдік, Ньютонның заңы бойынша ауа көлемі оның салмағына тең болады. Тереңірек қарасақ ауа қысымы қанша болса, тығыздық сонша болуы қажет. Қысым мен тығыздыққа температураны қосу арқылы ауадағы газдың көлемін анықтай аламыз, бұл қатынасты Бойл-Мариот-Гей-Люссак заңы деп қарастырамыз.

Соңғы жылдардағы атмосфера қабатының өзгерістері ауа температурасының аномальды түрде өзгеруіне; соның ішінде ауа қысымының жиі толқуына, ауа тығыздығының жиі өзгеруі нәтижесінде ғаламтор толқындарының (бұл толқындарды ауа қабаты қалыпта жойып отыруы тиіс) жойылмауының салдарынан туындауда (магнитті толқындар тербелісі), ауа құрамында газдар көбейіп адам денсаулығына кері әсерін тигізуде [5]. Қазіргі кезеңмен салыстырғанда бұдан он-он бес жылдар бұрын аспан өте таза, тұнық, көгілдір, ашық болатын, қазір ашық болса да бұлт торлап тұрады, себебі атмосфера қабатында тығыздық артқандықтан тропосфераның төменгі қабатындағы температура жоғары көтеріліп, суық ауа төменге түседі, нәтижесінде ауада температура өзгеріп бұлттар пайда болады, соңында жел тұрып, қысқа жаңбырлар жауып өтеді. Ауа температурасы өзгергендіктен Бас ішілік, буын ішілік қысымдар жоғарылап, бас аурулары жиілейді. Бас ішілік қысым жоғарылағандықтан адамдар мазасызданып, агрессияға бейімділік қалыптасады, сондықтан үлкен мегаполистерде тұратын адамдардың көпшілігінде шизофрениялық жеке симптомдар байқалады. Бір ғана ауа қысымы мен тығыздық температураны өзгертуі салдарынан табиғат иелері осыншама жайсыздыққа тап болады деп ешкім ойламайды. Табиғи ортаға шағын өнеркәсіптерден бөлінген сұйық газ және қатты қалдықтар бөлініп отырады, бұл қалдықтардың құрамындағы химиялық қосылыстар ауаға, суға, топыраққа түсіп, трофикалық тізбектер арқылы адам ағзасына түседі, нәтижесінде бас айналулары, құсқысының келуі, тамақтың жыбырлауы, қысқа күндізгі жөтелдер, тамақтың қышуы сияқты көріністер қалыптасады. Қазіргі кезде ауаны ластайтын улы заттардың 150 ден астам түрлері белгілі болған, осы қосындылар күн сәулесімен соқтығысқанда жаңа қосындылар түзіледі. Өнеркәсібі дамыған мемлекеттер мен үлкен қалаларда ауаны ластаушы ретінде көш бастап тұрған – ол күкірттің қос тотығы (CO), коксохимия зауыттары мен тау кен өндіру және

целлюлоза зауыттарынан бөлінеді. Құрамында күкірт қышқылы бар тұман (біздің қаламызда биылғы жылы өте көп болды) сан алуан тері ауруларының белен алуына себеп; түрлі этиологияларғы дисгидроздар, псориаз, нейродермиттер мен аллергиялық бөртпелер [6].

Қоректік тізбек деген түсінік адамдар арасына әлі де таралмай жатқан мәселе болып тұр, анығырақ айтсақ – ол ауа, өсімдіктер, жәндіктер, жануарлар, құстар, адамдар болып жалғасып адам ағзасына қайта түсуі. Осы қоректік тізбек ауаның ылғанданған бөлімі арқылы тіршілігін жалғастырады. Ылғанданған белдем аумақтың атмосфералық ылғалдылық дәреже белгісі бойынша өлшенеді, сондықтан: 1-артық ылғалдық белдем, 2-оңтайлы ылғалдық белдем, 3- тұрақсыз ылғалды белдем, 4-жеткіліксіз ылғалдық белдем деп бөлінеді. Келесі бір атмосфералық критерий – ол ылғалдану, яғни ылғалдану коэффициенті, ауа райына байланысты жерден бөлінетін ылғал мөлшерінің арақатынасы, қалыпта ол 1-ге тең, артуы немесе кем болуы жердің климаттық деңгейіне тікелей байланысты, Алматы қаласы бойынша ылғалдық өте жоғары болып саналады, сондықтан да тыныс алу жолдарының аурулары өте жиі кездеседі, тіпті ауырмадым деген адамның өзінде жыл маусымдарында мұрынның кілегейлі қабығы ісініп, иіс сезу ауытқулары жиі анықталады, мұрын қуысы мен аңқаның кілегейлі қабаты кеуіп, қолайсыз белгілерді қалыптастырады [7]. Ауа температурасының, ылғалдылығының, жарықтың жиынтығын Абиотикалық факторларға жатқызамыз, биотикалық факторлар- ол тірі организмдердің әсері, бұл факторларға – күн мен түннің ұзақтығы, желдің әсері, ауа құрамы мен ауа қысымдарының әсері кіреді. Адам баласының денсаулығының бұзылуы және биосфера шегіндегі факторлар: маусымдылығы мен бағыттылығы бойынша 3 топқа бөлінеді, 1) қатаң маусымдылық факторы – тәулік уақыты, жыл мезгілдері, келіп кету құбылыстары, 2) ауа райының қайталану құбылыстары, су тасқыны, жер сілкіну, вулкан т.б, 3) бағыттылықпен әсер етуші факторлар, оларға климаттық жылу немесе суытып кету үрдістерін жатқызуға болады. Бұдан басқа белгісіз әсер етуші факторлар бар, оларға; антропогендік факторлар жатады, осы айтылған факторлар ағзалар мен жүйелердің бірлестіктері үшін қауіпті. Қауіптілігі адам ағзасындағы байланыстардың өзгерістері: 1) қоректену немесе трофикалық байланыс, 2) топикалық байланыс-өмір сүру ортасына бағытталғын өзгерістер, 3) форикалық –бұл байланыс бір ағзаның басқа ағзамен алмасуы кезінде, яғни трансплантация кезеңдерінде өрбиді. Осы үрдістерді өзара әрекеттесу ережелері деп атайды, яғни белгілі бір фактордың ықпалы жүру үшін келесі бір фактордың әлсіреуі немесе күшеюі қажет, мысалы; жылудың көп мөлшері ауаның ылғалдылығын төмендетеді. Мысалы; атмосфераның төменгі қабатында оның массасының қалыптасуына жердің гравитациялық күші әсер етеді, ауаның ең жоғарғы қысымы теңіз деңгейінде байқалады, теңіз деңгейінен биіктік жоғарылаған сайын, атмосфералық қысым мен ауаның тығыздығы, яғни парциалдық қысым төмендейді, ат-

мосфералық қысымның аздаған тәуліктік ауытқуы адам ағзасына әдетте көп әсер етпейді, бірақ, биіктікке көтерілгенде, қысымның айқын төмендеуі немесе кейбір жұмыс түрлерінің (кессондық, сүңгуірлік) барысында қолайсыз әсерлер тудыруы мүмкін, 2700 м биіктікке көтерілгенде биіктік немесе тау ауруы пайда болады, ол кешенді симптомдар жиынтығынан тұрады [8]. Ол альпинистерде, ұшқыштарда, биік таулар деңгейінде жұмыс жасайтын жұмысшыларда, әуе шарларын ұшыру кезінде, декомпрессиялық камералармен жұмыс істегенде туындайды.

Ауадағы оттегінің парциалды қысымының төмендеуі ағзадағы оттегі жеткіліксіздігіне әкеледі, оның алғашқы белгілеріне; бас ауруы, әлсіздік, жүрек айну, енгіту, ұйқының бұзылуы, тахикардия, биіктікке көтерілгенде ақ байқала бастайды, биіктікте ұзақ уақыт болған кезде айқын гипоксия дамиды, биіктікке тән өкпенің, мидың сулы ісігі, көздің торлы қабығына қан құйылу, мұрнынан және ас қорыту жүйесінен қан кету болады. Бірнеше сағат шінде өлімге әкеліп соғатын, кома дамуы мүмкін. Ұшқыштарда болатын биіктік ауруы, тау ауруына қарағанда биіктікке тез көтерілуіне байланысты жедел дамиды және ауыр өтеді. Тау ауруына көбінесе балалар және етеккір алдындағы кезеңіндегі әйел адамдар жиі ұшырайды. Бұл сипаттау практикалық метрологияға жатады, метрологияның тағы басқа заңнамалы және фундаментальды түрлерін ажыратамыз. Сондықтан биіктікке баяу көтерілу қажет, үлкен дене жүктемесінен бас тарту қажет, тез сіңетін, жеңіл қорытылатын көмірсуларды пайдалану және суды көп мөлшерде ішу (құрғақ ауа биік жерде ағзаның сусыздануына әкеледі) сонымен бірге, рационда тұздың мөлшерін азайту керек. Өте жоғары биіктікте ағзаны оттегімен қамтамасыз ететін, оттегілік аспап пен қорғайтын киімдерді пайдалану керек. Дене шынықтыру және биіктікке бұрын көтерілген тәжірибесі болуы биіктік ауруынан сақтамайды, Тіпті жоғары маманданған, жиі тауға шығап жүрген альпинистердің өзі Эверестті бірден бағындыра алмайтыны осы себептерден болар.

Жоғары барометрлік қысымның қолайсыз әсері гипербариялық оксигенация әдісін пайдалануды талап етеді, ол түрлі барокамералар, су астында жүзу, автономды тыныс алатын аппараттар [9]. Жоғарғы қысымда жұмыс істейтін адамдарда декомпрессия кезеңі қатаң сақталуы керек (ол кессондар, жер бетіне асықпай ақырын шығуы), теренге түсер кезеңде де қысымды біртіндеп ұлғайтқан дұрыс, бұл компрессия кезеңі деп қарастырылады. Әдетте, компрессия кезеңі еш қиындықсыз өтуі тиіс, қауіп ол декомпрессияны жүргізу ережелерін дұрыс сақтамағанда, жоғары қысым аймағынан қалыпты атмосфералық қысым аймағына өткенде пайда болуы мүмкін. Қысым жоғарылаған кезде, қан мен тіндер ауа газдарымен қанығады, ал жоғары қысым аумағынан тез шыққанды олар өкпе арқылы бөлініп үлгермей, қан мен тіндерде газды көпіршіктерге айналады. Бұл жағдай әр түрлі коронарлық жетіспеушіліктерге, ми тамырларының эмболияларына әкеледі. Май тінінің қанмен қамтамасыз етілуі нашар болғандықтан азоттың шығуы баяулап,

құрамында май тіні жақсы дамыған ағзалар мен тіндерде орталық және шеткі жүйке жүйесі, сүйек кемігі, тері асты шел майы, буындар жиі зақымдалады.

Тез декомпрессия кезеңінде сүйектерде және аяқ колдарда бұлшық еттерде қатты ауру сезімі, парестезиядан салдануға дейінгі әр түрлі дәрежедегі жүйкелік бұзылыстар дамиды. Өкпе артериясындағы асфиксияға әкелетін массивті эмболия, жүрек етіндегі ишемиялық өзгерістер қалыптасады. Келесі метео фактор – ол күн сәулесінің биологиялық әсерінің өзгерістері, күн сәулесі энергиясының әсерінен ағзада, фотобиологиялық үрдістер деп аталатын, әр түрлі биохимиялық және физиологиялық айналымдар жүреді. Олардың негізінде: фотоиондану, фотокалпына келу және тотығу, фотодиссоциация деп аталатын, фотохимиялық реакциялар жатыр. Фотобиологиялық үрдістердің сипаты сәулену энергиясына байланысты. Күн сәулесінің энергиясының әсеріне байланысты зат алмасу үрдістері, көмірсулардың, майлардың, ақуыздардың, дәрумендердің және пигменттердің синтезі, сонымен бірге, өсімдіктердегі хлорофиллдің синтезі және т.б. ынталандырылады. Күн спектрін құрайтын бөліктері сүт қоректілерде ағзалардың көру үрдісін қамтамасыздауда және өсімдіктердің фототаксис, фототропизм, фотопериодизм қасиеттеріне байланысты дамуы мен өсуін реттеуде өте маңызды рөл атқарады [10].

Күннің көрінетін сәулесінің фотохимиялық әсері, инфрақызыл сәулесіне қарағанда, едәуір жоғары, ол көбінесе фотосенсибилизаторлар қатысуымен іске асырылады. Фотосенсибилизаторлар деп, сәуле энергиясының кванттарын алып, қысқа уақыттық өзгерістерге ұшырайтын, ал содан кейін, бұл энергияны қоршаған тіндерге шоғырланған түрінде беріп, өз қасиеттерін қайтадан қалпына келтіретін заттарды айтады. Осындай фотосенсибилизаторлардың бірі – көз торының пигменттері болып табылады. Күннің көрінетін сәулелері бұл пигменттермен әсерлесіп, көру талдағышының жұмысын қамтамасыз етеді. Бұл кезде көрінетін сәуленің ең маңызды қабілеттілігі біртүсті емес, түрлі түсті көру ақпаратының қамтамасыз етуі болып табылады, себебі оның спектріне түрлі түсті сәулелер: қызыл, қызғылт-сары, жасыл, сары, көгілдір, көк, күлгін түстер кіреді. Күн жарығынан пайда болған түстердің гаммасы ағзаға әр түрлі әсер етеді, ең әуелі, оның психоэмоционалдық салсына: көк және күлгін түстер көңіл-күйді төмендетеді, көгілдір – тыныштандырады, жасыл – индифферентті болады, ашық сары түс – тітіркендіреді, қызыл – қоздырады. Көрінетін жарық спектріндегі жасыл және сары диапазондағы толқындар көру талдағыштарының жұмысы үшін ең қолайлы деп есептеледі.

Келесі ауа құрамын өзгертуші фактор ол – күн жарығы, рефлекторлы түрде көру талдағыштары және біршама дәрежеде шеткі жүйке ұштары арқылы әсер етіп, жалпы биологиялық әсер береді. Ол ағзада зат алмасу үрдістерін ынталандырады, үлкен ми сыңарлары қыртысының белсенділігін жоғарылатады, гипофиз серециясын күшейтеді, осыған байланысты адамның тіршілік тоңусы жоғарылайды, өзін сезінуі және эмоционалдық күй-жайы жақсарады. Ағзаның дамуы

мен өсу үрдістерінде де күннің көрінетін сәулесі белгілі рөл атқарады. Күннің көрінетін сәулесі жылылық қасиет беретін инфрақызыл сәуле, адамзатқа қажетті жылу энергиясының жартысына жуығын береді. Энергиялық жылулығы инфрақызыл сәуледен де жоғары ол ультракүлгін сәуле деп саналады және бұл сәуле түрі бірқатар гигиеналық маңызға ие, сәуле спектрі жағынан біркелкі емес, толқын ұзындықтары мен биологиялық белсенділігі жағынан да ерекшеленеді. Толқын ұзындығының А, В, С аймақтарын ажыратамыз, жер бетіне ұзын және орта толқынды сәулелер ғана жетеді, қысқа ультракүлгін (яғни жанама әсері аз толқын) сәулені тек жасанды көздерден аламыз, мысалы; шыны немесе әйнек арқылы түскен сәулелерден, сондықтан нәрестелерге қысқа толқынды ультракүлгін сәулелерді қабылдауды жөн көреміз. Дегенмен де ультракүлгін сәулелердің биогенді және абиогенді әсерлері бар, әсер ету сипаты толқындардың ұзындығына және дозасы мен диапазонына байланысты, абиогенді-яғни зақымдайтын әсері-ол эритемдік белгілер, биогенді-яғни пайдалысы- 1) ол күнге күйеу, сәуле дозасына қарай тері пигменттерін өндіру, терінің қорғаныс қызметін арттыру, 2) рахитке қарсы (Д дәруменін түзуші) [11]. УК сәулесінің әсер ету механизмінде биофизикалық, гуморальдық, жүйкелік, рефлекторлық сияқты бірнеше компоненттер анықталады. Гуморальдық компоненті ағзадағы фотохимиялық реакциялар нәтижесінде зат алмасу үрдісін ынталандыруды, биофизикалық компоненті жасушалардағы ақ уыздың каллоидтық жағдайы мен иондық құрамын өзгертеді. Ал жүйкелік – рефлекторлық компонент гистамин және гистамин тәрізді заттардың жүйке ұштарын тітіркендіруі нәтижесінде, ағзада көптеген қызметтер үстемелене жұмыс атқарады.

Фотохимиялық тұман - атмосфера қабатында азот оксидтері, көмірсулар, озон, күннің радиациясының фотохимиялық реакцияға ұшырауы нәтижесінде пайда болатын улы түтін. Емхана дәрігерлерінің қорытындылаулары бойынша түрлі аллергиялық аурулар, өкпе демікпесі, қатерлі ісіктердің көбеюі тұрғылықты аймақтың экологиялық деңгейіне тікелей байланысты, яғни гологенді көмірсулар, бұл топқа бірнеше көміртегі атомдары; хлор, бром, иод, фтормен алмасқан органикалық қосылыстарды жатқызуға болады. Ауада ең көп таралғаны хлорлы көмірсулар, оларды адам ағзалары тез сіңіреді, кейбір жекелеген мүшелер оларды қор ретінде сақтайды. ПВХ мен винилхлорид бауырдың қатерлі ісігін, тері, сүйек, аяқ-колдардың зақымдануын шақыратын винилхлоридтік аурулар шақырады, сол себепті қазіргі уақытта екінші бірі аяқ колдарының қақсайтынын айтып шағымданып жүреді. 1970 жылдардан бастап инсектицидтерді қолдануға заң жүзінде тыйым салған үкімет, бірақ олар ауа құрамында тізбектер түрінде 50 жылға дейін кездеседі. Диоксиндердің канцерогенді, мутагенді, тератогенді әсерлері анықталған, бұл әсерлер адам ағзасының репродуктивті қызметін әлсіретеді. Фенолмен улану бауырды, бүйректі, қанды зақымдайды, қандағы хромосомдарды әлсіретіп, тұқым қуалаушылық жолымен берілетін аурулар қатарын көбейткен. Көптеген

ауыр металдар: цинк, мыс, марганец, темір тірі ағзаларға енгеннен кейін ақуыздармен жеңіл байланысып, майда еріп, жинақталады, ет пен тері массаларының қатынастарының өзгерістерін қалыптастырады,

Соңғы зерттеулер бойынша ауа құрамында көміртегінің түрлері, күкірт, фтор туындылары, хром және бром атомдары тұрақты түрде кездеседі, соның ішінде бериллий, никель, бензопирен, асбест, көлемдері жоғары болып тұр [12].

Атмосфералық бассейн құрамында көміртегінің болуы – ол жүйке жүйесінің зақымдануына әкеледі, яғни жүйке жасушалары нейрондардың өсінділері импульс қабылдау қабілетінен айрылады, адам жүйелі түрде ойлап, ақпараттарға сараптама жасай алмайды, нәтижесінде зейіні төмендеп, қабылдауы тежеліп, жиі бас ауруына, одан жоғары тітіркенгіш күйге еніп, ашуланшақ, сабырсыздық туындайды [13]. Мектеп оқушылары мен студенттер зейіні төмендеп кеткені соншалық, олар сөздерден сөйлем құрауға қабілетсіз болып барады. Біздер оны соңғы кезеңдердегі жиі қолданылып жүрген тест түріндегі емтихандармен байланыстырып жүрміз. Тіпті оқыған ақпараттарын қысқа уақыттың ішінде ұмытып қалады, дәл осы жағдай нейрон аралық байланыстардың жоқтығының тағы бір себебі болып табылады. Осы тұрғыдан мектеп психологтарының бас миының даму қабілеттіктерін арттыратын ми жаттығуларын жасатуға көңіл бөлгендері дұрыс деп санаймын.

Күкірт элементтерінің көбеюінен тері құрғап, түрлі нейродермит туындап, түктердің және шаштың жиі түсуіне [14], теріде түрлі дисгидроздарды шақырып, түрлі ойық жаралар түзіледі, тыныс жолдарының кілегейлі қабығы үнемі құрғап жайсыздық пайда болады. Күкірт тыныс алу жолдарына түскен соң бронхтардың кілегейлі қабатындағы хеморецепторлардың тітіркенуі тұрақсыз, уақытша, жалған еңтігулер тудырады, нәтижесінде аллергиялық аурудың ең қорқынышты түрі Бронх астмасы пайда болады, көптеген дәрігерлер соның ішінде пульмонологтар мен алергологтар кілегейлі қабықтың жасушаларына мән бермей, дұрыс ем тағайындай алмайды (бронхтар қабырғасындағы эндокриноциттер қызметін тыныс жолдарына қолданатын жаттығулар арқылы функционалды тұрғыдан қалыптастыру қажет) [15]. Күкірт тек қана тыныс алу жүйесі ауруларын шақырып қана қоймай, адам ағзасының тірек қимыл жүйесінің негізгі бөлігі шеміршек тінінің де құрамына қайтымсыз өзгерістер шақырады, шеміршек негізінің аморфты заты қатайып, серпімділік азаяды, шеміршектің изогенді топтары бұзылып, олардың шекалары, шеміршек құрамындағы коллаген, эластин талшықтары жойылады. Сондықтан әрбір 20-шы науқас бұдан 30 жыл бұрын Бехтер ауруымен ауыратын болса, соңғы бес жылда әрбір бесінші адам шеміршек тінінің семуімен, яғни Бехтер ауруымен ауырады [16].

Фтор туындыларының әсерінен туындаған хлор мен бромның атомдары да адам ағзасында зиянды әсерлерді қалыптастырады; атап айтсақ олар бериллий, никель, бензопирен, астбес. Ауадағы фторлы сутек аса қауіпті, оның хлорлы атомы пластмас өнімдерін

жаққан кезде пайда болады, тыныс алу жолдарының кілегейлі қабығын зақымдап, өкпе ісігін тудырады, сондықтан қатерлі ісіктердің арасынан өкпе обыры өте жиі кездеседі [17]. Ауыр металл ретінде ағзаға жиналып созылмалы улануға шалдықтырады, соңында тез шаршағыш, әлсіздік, зейіні төмендеп, ұмытшақтыққа ұшырап, көңіл күйі өзгермелі болып, жүйке жүйесінде эмоциялық ауытқулар тұрақтылыққа айналады. Өте үлкен өзгерістер бауыр ауруларының пайда болуы, бауыр паренхимасында ауыр металл отырып, диффузды өзгерістерге әкеледі, бауырдың қан тамырларының қабырғасы жұқарып, түрлі гемангиомалар пайда болады, сонымен қатар бауыр жасушаларының зақымдануынан өт қышқылының түзілуі тежеледі, бұл құбылыстан кейін өт әсерінен ыдырайтын тамақ бөлшектері қорытылмайды, осы өзгерістердің барлығы жеке-жеке ауру түрлерін қалыптастырады, әсіресе ескі көліктерден бөлінетін ауыр металдар [18].

Бериллий ол – ауыр металл, сипаты сілті, ал Бензопирен болса белсенді ароматты қосылыс болғанымен соңғы екеуі де жоғары белсенді канцероген, өз кезегінде қатерлі ісіктің көбеюіне себепші элементтер қатарында. Ең бастысы бұлар басқа да химиялық қоспалармен қосылғанда түрлі аномалиялардың қалыптасуына ықпал жасайды.

Атмосфера құрамының антропогенді өзгерістері; 1) жылу әсерінің өзгерістеріне, 2) азон қабығының бұзылысын, 3) қышқылды жаңбырларды жаудырып, 4) улы тамшыларды көбейтіп, 5) атмосфераның өзін –өзі тазалау механизмін жою сияқты экологиялық мәселелерді туындатады [19, 20].

Қорытынды: Мен өз жұмыстарымда Күн сәулесінің ағзаға әсерлерін, барометрлік қысым әсерлерін көп жылдар бойы қарастырып келемін, экологиялық мониторинг жыл сайын қайтымсыз өзгерістерге ұшырауда, туындайтын мәселелер көбеюде, дұрыс шешім табу үшін;

Үлкен қалаларда ауа тазартатын құрылғыларды жиі орнату, полиэтилен мен пластмас қалдықтарын тиімді жолмен жою, экостарды жиілету, түнгі уақытта ғаламторды шектеу, ең бастысы тағам өнеркәсібінде синтетикалық өнімдерді пайдалануды шектемесе түрлі ауруларды емдеп үлгері алмайтын жағдайға жеттік.

Жер бетіне жақын ауа құрамы:

Газдар	% құрамы
Азот (N ₂)	78,084
Оттегі (O ₂)	20,946
Аргон (Ar)	0,934
Көмірқышқыл газы (CO ₂)	0,030
Неон (Ne)	(1,821)*10 ⁻³
Гелий (He)	(5,239)*10 ⁻⁴
Криптон (Kr)	(1,14)*10 ⁻⁴
Сүтегі (N ₂)	5*10 ⁻⁵
Ксенон (Xe)	8,7*10 ⁻⁶
Озон (O ₃)	1*10 ⁻⁶
Құрғақ ауа	

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі:

1. Алматы қаласының метеорологиялық станциясының 2021-2022 анықтамалар жиынтығы...
Almaty қаласының метеорологиялық станциясының 2021-2022 анықтамалар жиынтығы... (In Kazakh).
2. Н.Сейдакова. Алматы қ.,// «Валеология», Қоршаған ортаның экологиялық жағдайының балалар денсаулығына әсері, №5, С-14-17.
Sejdaikova N. Қоршаған ортаның экологиялық жағдайының балалар денсаулығына әсері Валеология. 5:14-17.
3. Смағұлов Н.К, Нугуманова Ш.М. Сосотояния школьников в процессе адаптации организма к неблагоприятному воздействию внешней среды//материалы IVсъезда физиологов Казахстана.,/ Астана-Қарағанда.,-1999. –С -438-440.
Smagulov NK, Nugumanova SHM. Sosotoyaniya shkol'nikov v processe adaptacii organizma ki neblagopriyatnomu vozdeystviyu vneshnej sredy. materialy IV'sezda fiziologov Kazahstana. 1999:438-440.
4. Намазбаева З.Н. Медико-биологический мониторинг в качестве адаптационных возможностей организма при хроническом воздействии антропогенных факторов//материалы Vсъезда физиологов Казахстана, «Физиология, адаптация, стресс», Караганда., 2003., С 236-239
Namazbaeva ZN. Mediko-biologicheskij monitoring v kachestve adaptacionnyh vozmozhnostej organizma pri hronicheskom vozdeystvii antropotekhnogennyh faktorov. materialy Vs'ezda fiziologov Kazahstana, «Fiziologiya, adaptaciya, stress». Karaganda. 2003:236-239.
5. Г.К.Есимова, Ф.Д.Алсеитова, Н.М.Тусупова. Процессы адаптации растущего детского организма на действия природных факторов, «Вестник» КазНМУ 2016.,№4,С- 132-135
Esimova GK, Alseitova FD, Tusupova NM. Processy adaptacii rastushchego detskogo organizma na dejstviya prirodnyh faktorov. Vestnik KazNM. 2016;4:132-135.
6. «Экологиялық жағдай және адам денсаулығы », 3-ші тарау Қоршаған ортаның экологиялық жағдайы мен ауру деңгейі, Алматы, 2019, 167-171
Ekologiyalyқ jaғдай және адам денсаулығы, 3-shi tarau Қоршаған ортаның экологиялық жағдайы мен ауру деңгейі. 2019:167-171.
7. Алифанова Л.А.//Педиатрия. -2002. -№67 –С7 37-41.
Alifanova LA. Pediatriya. 2002;67:7 37-41.
8. Зарьтовская Н.В. Физическое развитие школьников, проживающих в иододефицитном регионе: Автореферт. дис....канд. мед. наук. – Ставрополь, 2001.
Zarytovskaya NV. Fizicheskoe razvitie shkol'nikov, prozhivayushih v iododeficitnom regione: Avtorefert. dis....kand. med. nauk. 2001.
9. Зарьтовская Н.В., Калмыкова А.С., Ткачева Н.В., Морочкина Л.И.//Педиатрия. -2002. -№6. –С. 50-53.
Zarytovskaya NV, Kalmykova AS, Tkacheva NV, Morochkina LI. Pediatriya. 2002;6:50-53.
10. Минздрав РФ. Всероссийская диспансеризация детей – 2002 // <http://www.demoskope.ru/wekly/2003/0135/analit01.php>
Minzdrav RF. Vserossiyskaya dispanserizaciya detej. 2002: http://www.demoskope.ru/wekly/2003/0135/analit01.php
11. Амреева Л.М, Егорина Е.С. Влияние экологических факторов на физическое развитие и состояние здоровья детей младшего школьного возраста.URLстатья:<http://prirodavko.ugk.kz/pages/vestnik6.html>.
Amreeva LM, Egorina ES. Vliyaniye ekologicheskikh faktorov na fizicheskoe razvitie i sostoyaniye zdorov'ya detej mladshego shkol'nogo vozrasta. URLstat'i:http://prirodavko.ugk.kz/pages/vestnik6.html
12. Апанасенко Г.Л,Казакевич В.К. //МедицинскийВсесвіт. -202. –III. № 1-2.
Apanasenko GL, Kazakevich VK. MedichnyjVsesvit. 202;III(1-2).
13. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. –М: Медицина, 1997. –С -236.
Baevskij RM, Berseneva AP. Ocenka adaptacionnyh vozmozhnostej organizma i risk razvitiya zabolevanij1997.236 p.
14. Калюжная Р.А. //Биологический возраст и возрастная периодизация. –М: Медицина., 1978. –С-60-68.
Kalyuzhnaya RA. Biologicheskij vozrast i vozrastnaya periodizaciya1978. 60-68 p.
15. Кутепов Е.Н. //Гиг и сан. -№193. -С-6-9.
Kutepov EN. Gig i san. 1993;1:6-9.
16. Мазурин Ю.В., Понамаренко В.А., Ступакон Г.П. Гомеостатический потенциал и биологический возраст человека. –М, Медицина, 1998
Mazurin YUV, Ponamarenko VA, Stupakon GP. Gomeostaticeskij potencial i biologicheskij vozrast cheloveka1998.
17. Меерсон Ф.З., Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. –М,1978
Meerson FZ. Adaptaciya, dezadaptaciya i nedostatochnost' serdca1978.
18. Мешков Н.А. //Изд. акад. пром.экол. – 1996 - №8. –С. 21-24.
Meshkov NA. Izd. akad. prom.ekol. 1996;8:21-24.
19. Cale T.J. BelizziM.C.,FegalK.M.,Dielz W.H. //Br. Med. J. – 2000. – Vol.320 – P.1-6
Cale TJ. Belizzi MC, Fegal KM, Dielz WH. Br. Med. J. 2000;320:1-6.
20. EinausDaten der Blutzirkulationkalkulierter Index zur Beurteilung de vegetativenTonuslage von I. Kerdo // ActaNeurovegetat. -1966.-Bd 29, N 2 –S. 250-268.
Einaus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung de vegetativen Tonuslage von I. Kerdo. ActaNeurovegetat. 1966;29(2):250-268.

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-125-132

УДК 591.363.463:502

МРНТИ 34.37, 34.35.51

ЗАКОНОМЕРНОСТИ АДАПТИВНЫХ И РЕАКТИВНЫХ ПЕРЕСТРОЕК ГОНАД ПОЗВОНОЧНЫХ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ УРБАНИЗИРОВАННОЙ СРЕДЫ

Н.Н. ШЕВЛЮК

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Шевлюк Н.Н. – <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>, SPIN-код 6952-0466

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Shevlyuk NN. Patterns of Adaptive and Reactive Rearrangements of Vertebrate Gonads Under Long-Term Influence of Urbanized Environment Factors. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):125-132

Шевлюк НН. Урбанизацияланған орта факторларының ұзақ мерзімді әсерінен омыртқалы жыныс бездерінің бейімделу және реактивті қайта құрылу үлгілері. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):125-132

Шевлюк НН. Закономерности адаптивных и реактивных перестроек гонад позвоночных в условиях длительного влияния факторов урбанизированной среды. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):125-132

Patterns of Adaptive and Reactive Rearrangements of Vertebrate Gonads Under Long-Term Influence of Urbanized Environment Factors

N.N. Shevlyuk

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Despite the numerous works devoted to the influence of various anthropogenic factors on the organisms of vertebrates, many issues of reactive and adaptive rearrangements of the testes and ovaries of these animals inhabiting urbanized ecosystems need to be clarified and supplemented, or are debatable.

Purpose: to establish patterns of reactive and adaptive transformations of the testes and ovaries of vertebrates inhabiting urbanized ecosystems.

Methods. Using the methods of light and electron microscopy, immunohistochemistry and morphometry, an analysis was made of the transformations of the organs of the reproductive system of vertebrates (amphibians, reptiles, birds, mammals) from populations living in urbanized ecosystems.

Results. It was found that in the conditions of urbanized ecosystems there is an intensification of reproduction, a higher proportion of males and females of the animal species we studied (up to 100%) took part in reproduction during the breeding season than in ecologically safe ecosystems. At the same time, animals of smaller mass take part in reproduction, which indicates a decrease in the age of puberty in populations of the studied vertebrate species from anthropogenic landscapes. Against the background of the intensification of reproductive activity in the structures of the gonads, there is a two to three times increase in destructive changes in the male and female gonads. In the testes, the proportion of tubules with destruction of the spermatogenic epithelium increases, in the ovaries there is an increase in atretic bodies, a more rapid depletion of the reserve of follicles. Attention is drawn to the increase in the proportion of interstitial tissue in the testes of the studied animals.

Discussion. Comparative analysis of the identified morphological equivalents of adaptive transformations in the organs of the reproductive system indicates that a number of studied species of vertebrates (common and bank voles, small forest, field and house mice, rock dove) have a high adaptive potential, thanks to which they manage to successfully adapt to anthropogenic conditions and keep populations at a sufficiently high level.

It is known that environmental factors are the driving factors of the evolutionary process. The obtained results indicate that anthropogenic factors may be the leading factors of microevolutionary transformations in vertebrate populations.

Keywords: *testis, ovary, anthropogenic factors, Leydig cells, spermatogenic epithelium.*

Урбанизацияланған орта факторларының ұзақ мерзімді әсерінен омыртқалы жыныс бездерінің бейімделу және реактивті қайта құрылу үлгілері

Шевлюк Н.Н.

Орынбор мемлекеттік медицина университеті, Орынбор, Ресей

Әртүрлі антропогендік факторлардың омыртқалы жануарлардың ағзаларына әсеріне арналған көптеген еңбектерге қарамастан, урбанизацияланған экожүйелерді мекендейтін осы жануарлардың аталық бездері мен аналық бездерінің реактивті және бейімделгіш қайта құрылуының көптеген мәселелері



Н.Н. Шевлюк
e-mail: k_histology@orgma.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
21.06.2023

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
24.08.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

нактылауды және толықтыруды қажет етеді немесе пікірталас тудырады.

Мақсаты: урбанизацияланған экожүйелерді мекендейтін омыртқалылардың аталық бездері мен аналық бездерінің реактивті және бейімделгіш түрлену заңдылықтарын анықтау.

Материал және әдістер. Жарық және электронды микроскопия, иммуногистохимия және морфометрия әдістерін қолдана отырып, урбанизацияланған экожүйелерде өмір сүретін популяциялардан омыртқалылардың (қосмекенділер, бауырымен жорғалаушылар, құстар, сүтқоректілер) ұрпақты болу жүйесінің мүшелерінің өзгеруіне талдау жасалды.

Нәтижелер. Урбанизацияланған экожүйелер жағдайында көбеюдің интенсивтілігі байқалатыны, экологиялық қауіпсіз экожүйелермен салыстырғанда біз зерттеген жануарлар түрлерінің аталықтары мен аналықтарының көбірек үлесі (100%-ға дейін) көбею кезеңінде көбеюге қатысқаны анықталды. Бұл ретте көбеюге массасы аз жануарлар қатысады, бұл антропогендік ландшафттардан зерттелетін омыртқалы жануарлар түрлерінің популяцияларында жыныстық жетілу жасының төмендеуін көрсетеді. Жыныс бездерінің құрылымдарында репродуктивті белсенділіктің күшеюі фондында аталық және әйел жыныс бездерінде деструктивті өзгерістердің екі-үш есе жоғарылауы байқалады. Аталық бездерде сперматогендік эпителийдің бұзылуымен түтікшелердің үлесі артады, аналық бездерде атретикалық денелердің ұлғаюы, фолликулалар қорының тезірек сарқылуы байқалады. Зерттелетін жануарлардың аталық бездеріндегі интерстициальды тіндердің үлес салмағының жоғарылауына назар аударылады. Нәтижелерді талқылау. Репродуктивті жүйе органдарындағы бейімделу өзгерістерінің анықталған морфологиялық эквиваленттерін салыстырмалы талдау омыртқалы жануарлардың бірқатар зерттелген түрлерінің (қарапайым және жағалау тышқандары, ұсақ орман, дала және үй тышқандары, тас көгершін) жоғары бейімделу потенциалына ие екенін көрсетеді. олар антропогендік жағдайларға сәтті бейімделіп, популяцияларды жеткілікті жоғары деңгейде ұстай алады.

Экологиялық факторлар эволюциялық процестің қозғаушы факторлары екені белгілі. Алынған нәтижелер омыртқалы популяциялардағы микроэволюциялық өзгерістердің жетекші факторлары антропогендік факторлар болуы мүмкін екенін көрсетеді.

Негізгі сөздер: аталық без, антропогендік факторлар, Лейдиг жасушалары, сперматогенді эпителий

Закономерности адаптивных и реактивных перестроек гонад позвоночных в условиях длительного влияния факторов урбанизированной среды

Н.Н. Шевлюк

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Несмотря на многочисленность работ, посвященных влиянию различных антропогенных факторов на организм позвоночных животных, многие вопросы реактивных и адаптивных перестроек семенников и яичников этих животных, населяющих урбанизированные экосистемы, нуждаются в уточнении и дополнении, либо являются дискуссионными.

Цель. Установление закономерностей реактивных и адаптивных преобразований семенников и яичников позвоночных, населяющих урбанизированные экосистемы.

Материалы и методы. С использованием методов световой и электронной микроскопии, иммуногистохимии и морфометрии проведен анализ преобразований органов репродуктивной системы позвоночных (амфибий, рептилий, птиц, млекопитающих) из обитающих в урбанизированных экосистемах популяций.

Результаты. Было выявлено, что в условиях урбанизированных экосистем наблюдается интенсификация репродукции. В сезон размножения в репродукции принимали участие более высокая доля самцов и самок, исследуемых нами видов животных (до 100%), чем в экологически благополучных экосистемах. При этом в репродукции принимают участие животные меньшей массы, что свидетельствует о снижении возраста половой зрелости в популяциях исследованных видов позвоночных из антропогенных ландшафтов. На фоне интенсификации репродуктивной активности в структурах гонад наблюдается в два-три раза возрастание деструктивных изменений в мужских и женских гонадах. В семенниках возрастает доля канальцев с деструкцией сперматогенного эпителия, в яичниках наблюдается возрастание атретических тел, более быстрое

истощение резерва фолликулов. Обращает на себя внимание возрастание доли интерстициальной ткани в семенниках исследованных животных.

Обсуждение результатов. Сравнительный анализ выявленных морфологических эквивалентов адаптивных преобразований в органах репродуктивной системы свидетельствуют о том, что ряд исследованных видов позвоночных (обыкновенная и рыжая полевки, малая лесная, полевая и домовая мыши, сизый голубь) обладают высоким адаптивным потенциалом, благодаря которому им удается успешно адаптироваться к антропогенным условиям и сохранить численность популяций на достаточно высоком уровне.

Известно, что факторы среды являются движущими факторами эволюционного процесса. Полученные результаты указывают на то, что антропогенные факторы могут быть ведущими факторами микроэволюционных преобразований в популяциях позвоночных.

Ключевые слова: семенник, яичник, антропогенные факторы, клетки Лейдига, сперматогенный эпителий

Введение

В результате многолетней деятельности человека сформировались разнообразные экосистемы, которые в значительной степени отличаются от естественных биоценозов. К числу наиболее измененных ландшафтов деятельностью человека относятся урбанизированные территории. Типичными примерами таких территорий являются крупные города, в которых на человека и животных действует комплекс негативных факторов, а также города с небольшим населением, в которых основное негативное влияние оказывают промышленные выбросы градообразующих предприятий черной и цветной металлургии, нефтяной, газовой и химической промышленности. При этом влияние промышленных выбросов может распространяться на десятки километров. В зоне влияния промышленных предприятий создаются наиболее сложные условия для живых организмов [1-6]. В зоне влияния предприятий черной и цветной металлургии ведущими негативными факторами являются соединения различных металлов, содержащиеся в почве и воде, а также ряд соединений серы и азота [3, 7-16]. В зоне влияния предприятий нефтяной, газовой и химической промышленности в атмосфере производственных и санитарно-защитных зонах предприятий содержится комплекс различных органических и неорганических веществ, среди которых ведущее негативное влияние оказывают углеводороды, сероводород, окислы серы, азота [3, 4, 17].

На территории и в окрестностях многих крупных промышленных центров образовались так называемые «индустриальные пустыри», где резко снижено видовое биоразнообразие растений и животных, ряд видов вынуждены покинуть эти территории, либо погибнуть [3, 4, 7].

Несмотря на многочисленность работ, посвященных влиянию различных антропогенных факторов на организм позвоночных животных [1-3, 18-22 и др.], многие вопросы реактивных и адаптивных перестроек сперматогенеза и овогенеза в организме этих животных нуждаются в дальнейшем изучении.

В данной работе обобщены результаты многолетних исследований морфофункциональных изменений

в органах репродуктивной системы позвоночных животных, населяющих различные территории урбанизированных экосистем.

Целью исследования явилось установление закономерностей реактивных и адаптивных преобразований семенников и яичников позвоночных, населяющих урбанизированные экосистемы.

Материалы и методы

Исследовали семенники и яичники представителей различных классов позвоночных – амфибий (озерная лягушка *Pelophylax ridibundus*, травяная лягушка *Rana temporaria*, зеленая жаба *Bufo viridis*, обыкновенная жаба *Bufo bufo*), рептилий (прыткая ящерица *Lacerta agilis*), птиц (сизый голубь *Columba livia*), млекопитающих (обыкновенная бурозубка *Sorex araneus*, обыкновенная полевка *Microtus arvalis*, рыжая полевка *Myodes glareolus*, степная пеструшка *Lagurus lagurus*, малая лесная мышь *Apodemus uralensis*, домовая мышь *Mus musculus*, полевая мышь *Apodemus agrarius*, малый суслик *Spermophilus pygmaeus*, рыжеватый суслик *Spermophilus major*, байбак *Marmota bobak*). Сбор материала осуществляли в экологически благополучных экосистемах Южного Урала и в урбанизированных территориях (жилая застройка, дачные массивы, территории промышленных предприятий, лесополосы, парки и скверы городов Оренбурга, Медногорска, Новотроицка).

Семенники и яичники животных с выраженным сезонным характером репродукции исследовали как в период репродуктивной активности, так и в период сезонного угнетения репродукции. Сбор материала осуществляли в период 2000-2023 годов. При подготовке данной работы были проанализированы семенники и яичники от 20 особей каждого вида.

При работе с животными соблюдали требования, содержащиеся в «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (1986).

Материал обрабатывали с использованием гистологических, гистохимических, ультраструктурных, иммуногистохимических и морфометрических методов [3, 23, 24].

Для проведения светооптических исследований

материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине, в спирт-формоле. Фиксированный материал подвергался обезвоживанию при последовательном погружении в спирты возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. На ротационном микротоме изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином [2].

Для электронно-микроскопических исследований материал фиксировали в охлажденном 2,5% растворе глутарового альдегида на S-коллединовом буфере (pH 7,2-7,4). Постфиксацию проводили по Millonig G. [24]. Материал дегидратировали в ацетоне возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 и аралдит. Ультратонкие срезы, полученные на ультратоме LKB-5 (производства Швеции), перед просмотром подвергали двойному контрастированию в 2% водном растворе уранил-ацетата при температуре +370С в течение 2 часов и цитрате свинца [27]. Срезы изучали на электронном микроскопе марки ЭМВ 100 АК (производства завода в г. Сумы, Украина). Фотографировали изучаемые структуры при увеличениях от 6400 до 40000.

С использованием моноклональных антител фирмы «Affinity Biosciences» (Китай) на срезах выявляли экспрессию белков P53 и bcl2 и подсчитывали количество клеток, экспрессирующих эти белки.

На гистологических срезах семенников проводили подсчет площади, которую занимали извитые семенные канальца и интерстициальная соединительная ткань. Подсчитывали численность клеток Лейдига, измеряли линейный и объемный показатели их ядер. На строго поперечных срезах измеряли диаметр извитых семенных канальцев [7]. В придатках семенника измеряли высоту эпителия, диаметр канальцев, учитывали количество сперматозоидов. В корковом веществе яичников, производили подсчет развивающихся фолликулов различной степени зрелости, а также количество атретических тел. Морфометрию эндокринных и герминативных структур семенников и яичников осуществляли на микроскопе MX-300T (MikroOptix, Австрия) с использованием программы «TopView», (USA) в соответствии со сложившимися принципами системного количественного анализа.

Обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel 2007» из пакета программ Microsoft Office 2007. С помощью лицензированного пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft, Inc.») по правилам параметрической статистики с применением критериев оценки достоверности результатов по Стьюденту, с учетом вариабельности первичных измеряемых объектов и индивидуальной изменчивости.

Результаты

В результате анализа гистологических препаратов семенников и яичников исследованных видов животных был выявлен ряд закономерных преобразований

морфологии и физиологии репродуктивной активности животных в условиях урбанизированных территорий. Основными закономерностями являются следующие:

1. Изменение численности животных на урбанизированных территориях

Антропогенная трансформация экосистем ухудшает условия существования не только крупных, но также и мелких млекопитающих. Анализ видового разнообразия показал, что в условиях урбанизированной среды количество видов в сообществах позвоночных существенно снижено, некоторые из исследованных видов не способны существовать в условиях урбанизированной среды. В условиях урбанизированных территорий численность исследованных видов мелких млекопитающих на разных участках городских территорий была неравномерной. Так, в лесополосах была высокая численность обыкновенной и рыжей полевки, малой лесной мыши. В дачных массивах и в районах одноэтажной жилой застройки численность домового и полевой мышей практически не отличалась по сравнению с естественными экосистемами, а снижение численности населения обыкновенной полевки и домового мыши более чем в два раза было отмечено в парках и скверах, на территориях промышленных предприятий и вокруг них. Очевидно, что на территориях промышленных предприятий ведущим фактором снижения численности исследованных явилась недостаточная кормовая база. Что же касается парков и скверов, то, вероятно, ведущими факторами снижения численности в этих экосистемах явились стрессорные факторы, вызванные постоянным присутствием человека и домашних животных (собак и кошек).

Численность сизого голубя была высокой на большинстве территорий городской застройки, тогда как в естественных экосистемах его численность была низкой, либо голуби отсутствовали. Подобные факты указывают на высокий адаптационный потенциал этого вида птиц, на хорошую приспособляемость этих птиц к условиям урбанизированной среды.

Распространенность исследованных рептилий в урбанизированных экосистемах была мозаичной. Так, ящерицы практически отсутствовали в парках и скверах, однако, в лесополосах, пустырях и дачных участках их численность была снижена незначительно.

Обращает на себя внимание снижение численности исследованных амфибий на урбанизированных территориях (более чем в три раза). Основными причинами этого является нарушение их среды обитания.

2. Интенсификация размножения

Анализ гистологических препаратов семенников и яичников исследованных видов животных показал, что число животных, состояние семенников или яичников которых свидетельствует о том, что эти животные могут участвовать в размножении, в условиях антропогенных экосистем выше, чем в естественных

экосистемах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях антропогенной трансформации ландшафтов наблюдается интенсификация репродукции, в сезон размножения в репродукции принимала участие более высокая доля самцов и самок исследуемых нами видов животных. Если в естественных экосистемах в репродукции обычно участвуют 50-60% самцов и самок, то, как показали наши исследования, в условиях антропогенных экосистем доля участвующих в репродукции особей обоих полов может достигать 100%.

Одной из причин, приводящих к интенсификации размножения, является снижение численности популяций, которая обусловлена, прежде всего, повышенной эмбриональной и постэмбриональной смертностью, связанной с воздействием негативных антропогенных факторов.

3. Снижение возраста половозрелости. Ускорение полового созревания

Анализ морфофункциональной характеристики извитых семенных канальцев и коркового вещества яичников показал, что по состоянию семенников и яичников в антропогенных экосистемах в репродукции могли участвовать амфибии, рептилии и млекопитающие животные более низкой массы по сравнению с животными естественных биоценозов. Так, у разных видов было отмечено снижение массы размножающихся животных на 10-35%. Полученные факты свидетельствуют о том, что в антропогенных экосистемах в репродукции начинают участвовать особи более раннего возраста. То есть, эти результаты свидетельствуют о снижении возраста половой зрелости в популяциях исследованных видов позвоночных из антропогенных ландшафтов. Сходные данные были получены при исследовании биологии размножения рыб в зоне влияния предприятия цветной металлургии на Кольском полуострове [2]. Как показали эти авторы, одной из ответных реакций популяций ряда рыб из водоемов, загрязненных соединениями тяжелых металлов, является ускорение полового созревания и появление способных к размножению карликовых взрослых форм.

4. Снижение массы гонад

Было выявлено, что животные, населяющие урбанизированные экосистемы, имеют меньшую массу семенников и яичников. Одной из причин такого снижения является участие в репродукции животных более ранних возрастов, которые, соответственно имеют меньшую массу тела и меньшую массу гонад. У исследованных видов было выявлено снижение диаметра извитых семенных канальцев на 5-20%. Это приводило к тому, что наблюдалось снижение доли извитых семенных канальцев в общем объеме семенника. Если в условиях естественных экосистем на долю канальцев приходилось более 90% объема семенника, то в условиях урбанизированных территорий объем извитых семенных канальцев колебался в пределах 80-85% объема семенника. При этом необходимо отметить, что в условиях урбанизированной среды у живот-

ных с сезонным характером размножения произошло уменьшение на одну-две недели календарных сроков, в течение которых структура гонад свидетельствует о возможном участии животных в размножении. Эти факты являются еще одним подтверждением интенсификации размножения.

5. Возрастание деструктивных изменений в гонадах

На фоне интенсификации репродуктивной активности в структурах гонад наблюдается возрастание деструктивных изменений в мужских и женских гонадах. Обращает на себя внимание возрастание доли интерстициальной ткани в семенниках исследованных животных. В условиях городской территории доля соединительной ткани в семенниках возрастала в 2-3 раза у разных видов. Выявлено, что в семенниках практически у всех исследованных животных из антропогенно измененных территорий отмечается уменьшение диаметра извитых семенных канальцев. Наиболее рельефное снижение диаметра извитых семенных канальцев проявляется у животных, населяющих зоны влияния предприятий черной и цветной металлургии. При этом у ряда животных гистологическая картина извитых семенных канальцев свидетельствует об остановке сперматогенеза, в сперматогенном эпителии выявляются только клетки Сертоли и сперматогонии. По своей морфологической характеристике такие извитые семенные канальцы сходны с канальцами периода эмбриогенеза. На фоне снижения диаметра извитых семенных канальцев в семенниках возрастала доля канальцев с различными деструктивными изменениями в сперматогенном эпителии. Наиболее частыми проявлениями деструктивных изменений в сперматогенном эпителии являются: дезинтеграция клеток сперматогенного эпителия различные нарушения в морфологии развивающихся половых клеток, появление многоядерных клеток в просвете извитых семенных канальцев, отслоение сперматогенного эпителия от базальной мембраны. В соединительнотканной части стенки извитых семенных канальцев на ультраструктурном уровне выявляются нарушения структуры компонентов и гематотестикулярного барьера и нарушение целостности этого барьера. В яичниках животных из антропогенных экосистем увеличивается численность фолликулов, вступающих в стадию быстрого роста. Одновременно с этим возрастает количество атретических фолликулов. В совокупности эти два процесса приводят к более быстрому истощению резерва фолликулов в яичниках животных из урбанизированных экосистем.

6. Некоторые закономерности реализации адаптивного потенциала исследованных видов

Сравнительный анализ морфофункциональной характеристики гонад, исследованных позвоночных показал, что способность к адаптации к жизни в антропогенной среде у исследованных позвоночных существенно различается. Было выявлено, что в се-

менниках и яичниках ряда исследованных видов млекопитающих (обыкновенная и рыжая полевки, малая лесная, полевая и домовая мыши) деструктивные изменения были слабо выражены, либо совсем отсутствовали. Сходное состояние семенников и яичников было выявлено и у сизого голубя. Полученные факты свидетельствуют о том, что эти виды обладают высоким адаптивным потенциалом, благодаря которому им удается успешно адаптироваться к антропогенным условиям и сохранить численность популяций на достаточно высоком уровне, тогда как многим видам это не удается. К числу наименее адаптивных видов относятся все исследованные виды амфибий (озерная лягушка, травяная лягушка, зеленая жаба, обыкновенная жаба). В семенниках этих животных были отмечены многочисленные деструктивные изменения как в сперматогенном эпителии, так и в соединительнотканной части стенки извитых семенных канальцев. В яичниках этих животных были выявлены многочисленные деструктивные изменения в развивающихся яйцеклетках и окружающих их фолликулярных клетках.

7. Изменение пролиферативной активности в сперматогенном эпителии семенников

Анализ экспрессии белков bcl2 и P53 в сперматогенном эпителии показал, что у ряда исследованных животных (озерная лягушка, травяная лягушка, зеленая жаба, обыкновенная жаба) в сперматогенном эпителии существенно снижается доля клеток, экспрессирующих bcl2 и возрастает доля клеток с экспрессией P53. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне интенсификации размножения, на фоне участия в размножении все большего числа особей, сперматогенный эпителий функционирует в весьма напряженном режиме и демонстрирует снижение пролиферативной активности развивающихся половых клеток. При этом на фоне снижения пролиферативной активности в популяции сперматогенных клеток возрастает доля клеток, демонстрирующих возрастание генетически запрограммированной гибели. Таким образом, полученные результаты указывают, что органы репродуктивной системы ряда исследованных видов, населяющих урбанизированные экосистемы, функционируют на пределе своих возможностей.

Обсуждение результатов

Как показали наши результаты, одной из ведущих ответной реакцией популяций позвоночных урбанизированных территорий на действие негативных факторов среды обитания является интенсификация размножения, направленная на компенсацию повышенной эмбриональной и постнатальной гибели животных. Другой важной реакцией популяций животных из урбанизированных территорий является ускорение полового созревания. Наши данные согласуются с данными ряда исследователей, показавших снижение возраста половой зрелости и даже появление способных к размножению карликовых взрослых форм в условиях техногенных изменений среды обитания [1, 2, 5, 11].

Сравнительный анализ выявленных морфологических эквивалентов адаптивных преобразований в органах репродуктивной системы свидетельствуют о том, что ряд исследованных видов позвоночных (обыкновенная и рыжая полевки, малая лесная, полевая и домовая мыши, сизый голубь) обладают высоким адаптивным потенциалом, благодаря которому им удается успешно адаптироваться к антропогенным условиям и сохранить численность популяций на достаточно высоком уровне.

Наличие наиболее выраженных деструктивных изменений в семенниках и яичниках исследованных амфибий указывает на то, что эти амфибии являются наиболее восприимчивыми к действию негативных факторов среды, что приводит к снижению их численности. На урбанизированных территориях основными источниками загрязнения водоемов являются промышленные стоки, а также газообразные поллютанты, которые растворяясь в воде существенно нарушают ее качество. Значительное снижение численности исследованных лягушек напрямую зависит от ухудшения качества воды в пресных водоемах, с которыми связаны все этапы жизни лягушек.

Наши результаты свидетельствуют о том, что в условиях урбанизированной среды количество видов в сообществах позвоночных существенно снижено, некоторые из исследованных видов не способны существовать в условиях урбанизированной среды. Таким образом, на урбанизированных территориях формируется сообщество позвоночных, которое характеризуется сниженной численностью большинства видов и сниженным биоразнообразием. Виды, которые успешно адаптируются к факторам антропогенной урбанизированной среды являются полностью или в значительной степени синантропными.

Известно, что факторы среды являются движущими факторами эволюционного процесса. Полученные результаты указывают на то, что антропогенные факторы могут быть ведущими факторами микроэволюционных преобразований в популяциях позвоночных.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном негативном влиянии факторов урбанизированной среды на биологию размножения исследованных амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих. Комплекс негативных факторов антропогенной среды приводит к нарастанию деструктивных изменений в гонадах, что при длительном воздействии комплекса антропогенных факторов приводит к снижению численности ряда видов, вплоть до полного их исчезновения (гибели, либо миграции в более благополучные экосистемы).

Ведущими ответными реакциями популяций животных, населяющих урбанизированные экосистемы являются интенсификация размножения, снижение возраста половой зрелости, снижение массы животных, участвующих в размножении.

Анализ деструктивных изменений, исследованных

в мужских и женских позвоночных гонадах показал, что наиболее выражены деструктивные изменения в семенниках и яичниках наблюдаются у амфибий. Это указывает на то, что эти амфибии являются наиболее восприимчивыми к действию негативных факторов среды, что вероятно, обусловлено тем, что поскольку они обитают как в водной среде, так и на суше, то испытывают негативное воздействие и водной и воздушной среды.

Как показал сравнительный анализ гистологических препаратов семенников и яичников,

более устойчивыми к действию негативных факторов урбанизированной среды являются органы репродуктивной системы обыкновенной и рыжей полевки, малой лесной, полевой и домовый мышей, сизого голубя. Это указывает на их высокий адаптивный потенциал, благодаря которому им удается успешно адаптироваться к условиям урбанизированной среды, успешно осуществлять размножение и сохранить численность популяций на достаточно высоком уровне.

Вклад автора

Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Вклад автора выразился в разработке концепции и дизайна исследования, сборе и обработке биологического материала, редактировании текста, анализе литературы, интерпретации результатов, написании статьи.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Список литературы:

1. Лукьянова Л.Е., Лукьянов О.А. Экологически дестабилизированная среда: влияние на население мелких млекопитающих // Экология. 2004. № 3. С. 210 – 217.
Luk'janova L, Luk'janov OA. Ecologically Destabilized Environments: Impact on Small Mammal Population. Ecology. 2004;3:210 – 217. (In Russ.).
2. Решетников Ю.С., Акимова Н.В., Попова О.А. Аномалии в системе воспроизводства рыб при антропогенном воздействии // Известия Самарского научного центра РАН. 2000. Т. 2. №2. С. 274 – 282.
Reshetnikov JuS, Akimova NV, Popova OA. Anomalies in the fish reproduction system under anthropogenic impac. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN. 2000;2(2):274 – 282. (In Russ.).
3. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Клетки Лейдига семенников позвоночных (онтогенез, ультраструктура, цитофизиология, факторы и механизмы регуляции). Оренбург: Изд-во ОРГМА. 2010. 484с.
Shevljuk NN, Stadnikov A. Leydig cells of vertebrate testes (ontogeny, ultrastructure, cytophysiology, factors and mechanisms of regulation) 2010. 484 p. (In Russ.).
4. Шевлюк Н.Н., Бекмухамбетов Е.Ж., Мамырбаев А.А., Джаркенов Т.А., Умбетов Т.Ж., Боков Д.А. Биология размножения, стратегия выживания и механизмы адаптации позвоночных антропогенных ландшафтов. Оренбург: Изд-во ОРГМУ. 2016. 267 с.
Shevljuk NN, Bekmuhambetov EZh, Mamyrbayev AA, et al. Biology of reproduction, strategy of survival and mechanisms of adaptation of vertebrate anthropogenic landscapes 2016. 267 p. (In Russ.).
5. Baker P, Ansell R., Dodds P, Webber C., Harris C. Factor affecting the distribution of small mammals in an urban area // Mammal Rev. 2003. Vol. 33, № 1. P. 95 – 100. doi:10.1046/j.1365-2907.2003.00003.x
Baker P, Ansell R, Dodds P, Webber C, Harris C. Factor affecting the distribution of small mammals in an urban area. Mammal Rev. 2003;33(1):95-100. doi:10.1046/j.1365-2907.2003.00003.x
6. Pulu putturi S.R., Dayapulae J.R. Metals: male reproductive function // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2012. Vol. 16(2), №13. P. 56-60.
Pulu putturi SR, Dayapulae JR. Metals: male reproductive function. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2012;16(2):56-60.
7. Шевлюк Н.Н., Мамырбаев А.А., Умбетов Т.Ж. Морфофункциональная характеристика репродуктивной системы позвоночных в условиях воздействия на их среду обитания соединений тяжелых металлов. Эколого-морфологические аспекты // Морфология. 2018. Т. 154. № 4. С. 90 – 99.
Shevljuk NN, Mamyrbayev AA, Umbetov TZh. Morphofunctional characteristics of the reproductive system of vertebrates under the influence of heavy metal compounds on their habitat. Ecological and morphological aspects. Morfologija. 2018;154(4):90 – 99. (In Russ.).
8. Мамина В.П., Шейко Л.Д., Жигальский О.А. Оценка состояния сперматогенного эпителия и выход доминантных летальных мутаций у крыс, подвергнутых действию шестивалентного хрома в малых дозах // Успехи современного естествознания. 2013. № 11. С. 50 – 53.
Mamina VP, Shejko LD, Zhigal'skij OA. Evaluation of the condition of the spermatogenic epithelium and the yield of dominant lethal mutations in rats exposed to low doses of hexavalent chromium. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2013;11:50 – 53. (In Russ.).
9. Боков Д.А., Шевлюк Н.Н., Абдильданова А.М. Формирование изменчивости цитометрических параметров в различных кластерах интерстициальных эндокриноцитов семенников мышей CBAx C57BL6 при хром-бензолной интоксикации в эксперименте // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2014. Т. 157. № 1. С. 53 – 56.
Bokov DA, Shevljuk NN, Abdil'danova AM. Formation of Variability of Cytometric Parameters in Different Clusters of Interstitial Endocrinocytes of Testes of CBAx C57BL6 Mice in Experimental Chromium-Benzene Intoxication. Bjull. jeksperim. biol. i med. 2014;157(1):53-56. (in Russian).
10. Blanco A., Moyano R., Vivo J., Flores-Acuna R., Molina A., Blanco C., Aguera E., Monterde J.G. Quantitative changes in the testicular structure in mice exposed to low doses of cadmium // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2007. Vol. 23, №1. P. 96-101. doi: 10.1016/j.etap.2006.07.008.
11. Karim R, Williams Sh. Heavy metal accumulation and associated histological changes in the ovary of Liza parsia (Ham, 1822). Int. J. Curr. Res. 2015;7(1):11866-11868.
12. Masarat J, Borana K, Sujaad N. Effect of mercuric chloride on histology of ovaries of African catfish, Clarias gariepinus. IMPACT: International Journal of Research in Applied, Natural and Social Sciences (IMPACT: IJRANSS). 2014;2(5):107-110.
13. Messaoudi L, Banni M, Said L, Kerkeni A. Evaluation of involvement of testicular metallothionein gene expression in the protective effect of zinc against cadmium-induced testicular pathophysiology in rat. Reprod. Toxicol. 2010;29(3):339-345. doi:10.1016/j.reprotox.2010.01.004
14. Pant N, Kumar G, Upadhyay AD, et al. Reproductive toxicity of lead, cadmium, and phthalate exposure in men. Environmental Science and Pollution Research. 2014;21(18):11066 – 11074. doi: 10.1007/s11356-014-2986-5
15. Egea-Serrano A, Relyea RA, Tejado M, Torralva M. Understanding

- of the impact of chemical on amphibians: a meta-analytic review. *Ecology and evolution*. 2012;2(7):1382-1397. doi: 10.1002/ece3.249
16. Dettlaff TA, Ginsburg AS, Schmalhausen OI. *Sturgeon Fishes*. Developmental Biology and Aquaculture. Springer-Verlag1993. 313 p.
 17. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А., Боков Д.А., Блинова Е.В. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система млекопитающих при воздействии на организм дестабилизирующих факторов различной интенсивности. Вестник Оренбургского государственного медицинского университета. 2007; 5(78): 208 – 210.
Shevljuk NN, Stadnikov AA, Bokov DA, Blinova EV. The hypothalamic-pituitary-gonadal system of mammals under the influence of destabilizing factors of varying intensity on the body. Vestnik Orenburgskogo sudarstvennogomedicinskogo universiteta. 2007; 5(78):208 – 210. (in Russian).
 18. Rana S. Perspectives in ecological toxicity of heavy metal. *Biological Trace Element Research*. 2014;160(1):1 – 14. doi 10.1007/s12011-014-0023-7
 19. Шевлюк Н.Н. Сравнительная гистология мужской репродуктивной системы позвоночных. Оренбург: Изд-во ОрГМУ; 2017. 176с.
Shevljuk NN. Comparative histology of the male reproductive system of vertebrates 2017. 176 p. (In Russ.).
 20. Cheng CY, Mruk DD. The biology of spermatogenesis: the past, present and future. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2010;365(1546):1459 – 1463. doi: 10.1098/rstb.2010.0024
 21. Gofur MR, Khan MZI, Karim MR, Islam Bangl MN. Histomorphology and histochemistry of testis of indigenous bull (*Bos indicus*) of Bangladesh. *J. Vet. Med.* 2008;6(1):67 – 74. doi:10.3329/bjvm.v6i1.1341
 22. Шевлюк Н.Н. Морфофункциональная характеристика интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига) семенников некоторых позвоночных в условиях сезонного изменения репродуктивной активности. *Морфология*. 1995; 108(2): С. 57 – 60.
Shevljuk NN. Morphofunctional characteristics of interstitial endocrinocytes (Leydig cells) of the testes of some vertebrates under conditions of seasonal changes in reproductive activity. Morfologija. 1995;108(2):57 – 60. (In Russ.).
 23. Семченко В.В., Барашкова С.А., Ноздрин В.И., Артемьев В.Н. Гистологическая техника. 3-е изд., доп. и переработ. Омск – Орёл: Омская областная типография. 2006. 290 с.
Semchenko VV, Barashkova SA, Nozdrin VI, Artem'ev VN. Histological technique. Omsk – Orjol. Omskaya oblastnaya tipografija. 2006:290. (In Russ.).
 24. Ухов Ю.И., Астраханцев А.Ф. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников // *Архив анат.* 1983; 84(3): 66 – 72.
Uhov Ju.I, Astrahancev AF. Morphometric methods in assessing the functional state of the testicles. Arhiv anat. 1983; 84(3):66 – 72. (In Russ.).

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-133-138

УДК 616.8-036.1

МРНТИ 76.29.51

ОЦЕНКА БРЕМЕНИ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ГОСУДАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ИНВАЛИДНОСТИ

А.К. МАММЕДБЕЙЛИ

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

Маммедбейли А.К. – <https://orcid.org/0000-0003-1364-9848>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Mammadbayli A.K. Assessment of Burden of Nervous Diseases According to the Materials of State Monitoring of Disability. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):133-138

Маммедбейли А.К. Мүгедектікті мемлекеттік мониторингілеу материалдары бойынша жүйке ауруларының ауыртпалығын бағалау. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):133-138

Маммедбейли А.К. Оценка бремени нервных болезней по материалам государственного мониторинга инвалидности. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):133-138

Burden Assessment of the Nervous Diseases according to the Materials of the State Monitoring of Disability

А.К. Mammadbayli

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Purpose: to assess the burden of nervous diseases according to the materials of state monitoring of disability.

Methods. Materials of the state statistics have been used in the study. Methodological standards were used for grouping disabled people by age and social groups:

- Working age: 15-62 years for men and 15-58 years for women;
- Urban residents: resident of a city or town;
- Age grouping with an interval of 5 years: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85-89 and so on;
- The grouping of children with disabilities (disabled) was carried out by age: 0-3, 4-7, 8-13, 14-17, 0-17 (in accordance with the classification of the State Statistics Committee of the Republic);

All calculations were implemented by using of standard Excel hardware on personal computer.

Achieved results and their discussions. Share of diseases of the nervous system (class VI) among the causes of primary disability in 2019 and 2020 significantly differs from each other (respectively 9.7 ± 0.2 and $9.1 \pm 0.2\%$; $p > 0.05$), although the absolute decline in the indicator is not high (0.6%). Share of cerebrovascular diseases are among the causes of primary disability more than the proportion of diseases of the nervous system (respectively 10.2 ± 0.2 and $10.3 \pm 0.2\%$) and didn't significantly differ from each other during 2019 and 2020 years. Comparing the specific gravity of cerebrovascular diseases and diseases of nervous system (class VI) among the causes of primary disability in 2019 year confirms the validity of the null hypothesis ($p > 0.05$), at the same time, in 2020, between them was revealed a statistically significant difference ($p > 0.05$): the proportion of cerebrovascular diseases exceeds the proportion of diseases of the nervous system (class VI). Share of other diseases of the nervous system in the structure of causes of primary disability was comparatively less ($1.2 \pm 0.1\%$ in 2010 year, $1.4 \pm 0.1\%$ in 2020 year).

Conclusion. Burden of nervous diseases by the degree of disability of the population significantly exceeds their load on the incidence of the population, which is associated with a severe, chronic course of nervous diseases.

The burden of nervous diseases, assessed according to their specific gravity among causes of disability is variable and strongly dependent on the age of the population.

Keywords: nervous diseases, assessment of the burden, monitoring of disability

Мүгедектікті мемлекеттік мониторингілеу материалдары бойынша жүйке ауруларының ауыртпалығын бағалау

А.К. Маммедбейли

Әзірбайжан медицина университеті, Баку, Әзірбайжан

Зерттеудің мақсаты: Мүгедектікті мемлекеттік мониторингілеу негізінде жүйке ауруларының ауыртпалығын бағалау.**Зерттеу әдістері мен материалдары.** Жұмыс барысында мемлекеттік статистикаМаммедбейли А.К.
e-mail: ayten2001@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
28.08.2023Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
28.09.2023ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

материалдары қолданылды. Мүгедектерді жасқа және әлеуметтік топ бойынша біріктіруде методологиялық стандарттар қолданылды:

- Еңбекке жарамдылық жас: 15-62 ерлер үшін, 15-58 әйелдер үшін;
 - Қала тұрғыны: қала немесе ауыл тұрғыны;
 - 5 жас интервалы бойынша жасқа топтастыру: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85-89 және одан әрі;
 - Денсаулығы бойынша шектеулері бар (мүгедектер) балаларды топтастыру: 0-3, 4-7, 8-13, 14-17, 0-17 (Республиканың мемлекеттік статистика комитеті жіктелісіне сәйкес);
- Барлық зерттеу нәтижелері «Excel» бағдарламасының стандартты пакеттерін қолдану арқылы жүргізілді.

Алынған нәтижелер және оларды талдау. 2019 және 2020 жылдардағы бастапқы мүгедектік себептері арасында жүйке жүйесі ауруларының үлесі (VI сынып) бір-бірінен айтарлықтай ерекшеленеді (тиісінше $9,7 \pm 0,2$ және $9,1 \pm 0,2\%$; $p > 0,05$), көрсеткіштің абсолютті төмендеуі болғанымен жоғары емес ($0,6\%$). Бастапқы мүгедектік себептері арасында цереброваскулярлық аурулардың үлесі жүйке жүйесі ауруларының үлесінен жоғары (тиісінше $10,2 \pm 0,2$ және $10,3 \pm 0,2\%$) және 2019 және 2020 жылдардағы бір-бірінен айтарлықтай айырмашылығы жоқ. 2019 жылы бастапқы мүгедектік себептері арасында цереброваскулярлық аурулар мен жүйке жүйесі ауруларының үлесін (VI сынып) салыстыру кезінде нөлдік болжамның дұрыстығы расталды ($p > 0,05$), ал 2020 жылы бір мезгілде статистикалық маңызды. олардың арасындағы айырмашылық анықталды ($p > 0,05$): цереброваскулярлық аурулардың үлесі жүйке жүйесі ауруларының үлесінен жоғары (VI класс).

Алғашқы мүгедектік себептерінің құрылымында жүйке жүйесінің басқа ауруларының үлесі салыстырмалы түрде аз (2010 ж. $1,2 \pm 0,1\%$, 2020 ж. $1,4 \pm 0,1\%$).

Қорытынды. Халықтың мүгедектік дәрежесі бойынша жүйке ауруларының ауыртпалығы халық арасында сырқаттанушылық бойынша ауыртпалығынан айтарлықтай асып түседі. Мұның себебі жүйке ауруларының ауыр, созылмалы ағыммен өтуімен байланысты.

Жүйке ауруларының ауыртпалығы, олардың мүгедектік себептері арасындағы үлесі бойынша бағаланатын, өзгермелі және айтарлықтай халықтың жасына байланысты.

Негізгі сөздер: *жүйке аурулары, ауыртпалықты бағалау, мүгедектікті мониторингілеу*

Оценка бремени нервных болезней по материалам государственного мониторинга инвалидности

А.К. Маммедбейли

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

Цель исследования: оценка бремени нервных болезней по материалам государственного мониторинга инвалидности.

Материалы и методы исследования. В работе использованы материалы государственной статистики. При группировке инвалидов по возрасту и социальным группам были использованы методологические стандарты:

Трудоспособный возраст: 15-62 для мужчин, 15-58 для женщин;

Городской житель: житель города или поселка;

Возрастная группировка с интервалом 5 лет: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85-89 и так далее;

Группировка детей с ограничением возможности здоровья (инвалиды) проводилась по возрастам: 0-3, 4-7, 8-13, 14-17, 0-17 (в соответствии с классификацией Госкомстата Республики);

Все расчеты проводились при помощи персонального компьютера с использованием стандартного пакета программы «Excel».

Полученные результаты и их обсуждение. Доля болезней нервной системы (VI класс) среди причин первичной инвалидности в 2019 и 2020 годах друг от друга достоверно отличается (соответственно $9,7 \pm 0,2$ и $9,1 \pm 0,2\%$; $p > 0,05$), хотя абсолютное снижение показателя невысоко ($0,6\%$). Доля цереброваскулярных болезней среди причин первичной инвалидности больше, чем доля болезней нервной системы (соответственно $10,2 \pm 0,2$ и $10,3 \pm 0,2\%$) и друг от друга за 2019 и 2020 годы достоверно не отличается. При сравнении удельного веса цереброваскулярных болезней и болезней нервной системы (VI класс) среди

причин первичной инвалидности за 2019 год подтверждается справедливость нулевой гипотезы ($p > 0,05$), в то же время в 2020 году между ними выявляется статистически значимое различие ($p > 0,05$): доля цереброваскулярных болезней превышает долю болезней нервной системы (VI класс). Доля других болезней нервной системы в структуре причин первичной инвалидности относительно мала ($1,2 \pm 0,1\%$ в 2010, $1,4 \pm 0,1\%$ в 2020 годах).

Выводы. Груз нервных болезней по степени инвалидизации населения значительно превышает их груз по заболеваемости населения, что связано с тяжелым, хроническим течением нервных болезней.

Груз нервных болезней, оценённых по их удельному весу среди причин инвалидности, изменчив и существенно зависит от возраста населения.

Ключевые слова: *нервные болезни, оценка бремени, мониторинг инвалидности*

Введение

Роль и место нервных болезней в формировании инвалидности слабо изучены [1]. Имеющиеся литературные данные косвенно характеризуют эту проблему. Государственная статистика инвалидности не содержит полноценное сведение об инвалидах вследствие нервных болезней.

Анализируя инвалидность населения Нижегородской области России, авторы отмечают, что с 2000 года намечена тенденция ее снижения в основном за счет болезней системы кровообращения, костно-мышечной системы, эндокринной и нервной системы [2, 4-6]. Авторы не представляли данные о причинах снижения инвалидности.

В работе [3] относительно хорошо прослеживается роль болезней нервной системы в формировании детской инвалидности. Отмечается, что в 2005-2009 годах детская инвалидность в Калужской области России увеличилась с 18,1 до 25,4 случаев на 10 тыс. детей. Инвалидность выше среди мальчиков. В структуре причин детской инвалидности ведущими являются врожденные аномалии (26,9-31,6%), психические расстройства (16,8-16,3%), болезни эндокринной (10,4-9,8%) и нервной системы (12,2-12,7%). Болезни нервной системы занимают третье место среди причин детской инвалидности, в основном за счет церебрального паралича. На 10 тыс. детей приходится 3,2 случая инвалидности вследствие болезней нервной системы.

Первичная инвалидность трудоспособных лиц в Ингушетии и Ставрополе за 2000-2009 годы динамично увеличилась (с 10-35 до 80-95 на 10 тыс.). В структуре нозологических причин первичной инвалидности доля болезней системы кровообращения (38,2 и 42,3%) и нервной системы (10,2-3,7%) в этих регионах друг от друга отличается. Доля цереброваскулярных болезней 1,5 раза была меньше доли гипертонической болезни. Численность лиц, впервые признанных инвалидами с возрастом, увеличилась в 3,36 раз вследствие гипертонической болезни, в 3,39 раз вследствие цереброваскулярных болезней.

Цель исследования

Оценить бремя нервных болезней по материалам государственного мониторинга инвалидности.

Материалы и методы исследования

В работе использованы материалы государственной статистики. При группировке инвалидов по воз-

расту и социальным группам были использованы методологические стандарты:

Трудоспособный возраст: 15-62 для мужчин, 15-58 для женщин;

Городской житель: житель города или поселка;

Возрастная группировка с интервалом 5 лет: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85-89 и так далее;

Группировка детей с ограничением возможности здоровья (инвалиды) проводилась по возрастам: 0-3, 4-7, 8-13, 14-17, 0-17 (в соответствии с классификацией Госкомстата Республики);

При группировке больных, инвалидов и умерших по возрасту и социальным группам были использованы методологические стандарты:

Трудоспособный возраст: 15-62 для мужчин, 15-58 для женщин;

Городской житель: житель города или поселка;

Возрастная группировка с интервалом 5 лет: 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85-89 и так далее;

Группировка детей с ограничением возможности здоровья (инвалиды) проводилась по возрастам: 0-3, 4-7, 8-13, 14-17, 0-17 (в соответствии с классификацией Госкомстата Республики);

По собранным материалам были вычислены два типа показателей: доли и частоты событий (смертности); средние параметры.

Доли были использованы при определении структуры изученных явлений (заболеваемости, инвалидности и смертности и прочие). Частота смертности вследствие нервных болезней определялась соотношением случаев смерти со средне годовой численностью населения. Средние параметры были получены для количественных признаков (возраст умерших, среднесуточная температура воздуха, продолжительность солнечного сияния и прочие).

Все расчеты проводились при помощи персонального компьютера с использованием стандартного пакета программы «Excel» [7].

Полученные результаты и их обсуждение

Доля нервных болезней среди причин первичной инвалидности населения приведена в таблице 1.

Таблица 1. Доля (в %) нервных болезней среди причин первичной инвалидности населения старше 18 лет Азербайджанской Республики

	Нервные болезни	в том числе		
		Болезни нервной системы (VI класс)	Цереброваскулярные болезни IX класса	Другие нервные болезни
Азербайджанская республика				
2019 год	21,2±0,3	9,7±0,2	10,2±0,2	1,2±0,1
2020 год	20,8±0,3	9,1±0,2	10,3±0,2	1,4±0,1
2019 год, 18-29 лет	12,0±0,6	11,4±0,6	—	0,6±0,2
2019 год, 30-35 лет	14,4±0,7	12,3±0,7	1,1±0,5	1,0±0,3
2020 год, 18-29 лет	12,6±0,6	12,1±0,6	—	1,4±0,1
2020 год, 30-35 лет	11,4±0,6	9,2±0,5	1,2±0,6	1,0±0,2
2021 год, 18-29	10,8±0,6	10,3±0,6	—	0,5±0,1
2021 год, 30-35 лет	11,7±0,6	9,2±0,6	1,0±0,5	1,5±0,2
Баку, 2020 год	29,9±0,7	12,5±0,5	15,0±0,5	2,4±0,2
Сумгаит, 2020 год	21,3±1,8	10,1±1,3	8,4±1,2	2,8±0,7
Мингечаур, 2020 год	20,3±2,1	9,8±1,6	7,5±1,4	3,0±0,9
Гянджа, 2020 год	21,9±1,4	10,1±1,0	9,0±1,0	2,8±0,6
Ленкорань, 2020 год	23,2±1,8	9,9±1,3	11,3±1,3	2,0±0,6
Ширван, 2020 год	23,5±2,8	9,8±2,0	10,7±2,1	3,0±1,1
Нахичеванская АР, 2020 год	23,3±1,5	9,9±1,1	10,9±1,1	2,5±1,8

Доля болезней нервной системы (VI класс) среди причин первичной инвалидности в 2019 и 2020 годах друг от друга достоверно отличается (соответственно 9,7±0,2 и 9,1±0,2%; $p>0,05$), хотя абсолютное снижение показателя невысоко (0,6%). Доля цереброваскулярных болезней среди причин первичной инвалидности больше, чем доля болезней нервной системы (соответственно 10,2±0,2 и 10,3±0,2%) и друг от друга за 2019 и 2020 годы достоверно не отличается. При сравнении удельного веса цереброваскулярных болезней и болезней нервной системы (VI класс) среди причин первичной инвалидности за 2019 год подтверждается справедливость нулевой гипотезы ($p>0,05$), в то же время в 2020 году между ними выявляется статистически значимое различие ($p>0,05$): доля цереброваскулярных болезней превышает долю болезней нервной системы (VI класс). Доля других болезней нервной системы в структуре причин первичной инвалидности относительно мала (1,2±0,1% в 2019 г., 1,4±0,1% в 2020 годах).

Суммарная доля нервных болезней среди причин первичной инвалидности за 2019 и 2020 годы была сходной и соответственно составляла 21,1±0,3 и 20,8±0,3% ($p>0,05$).

Государственная система мониторинга причин инвалидности включает сведения об инвалидности в возрастах 18-29, 30-35 лет, что связано с социальной важностью этих возрастов в жизни человека. В этих возрастах доля болезней нервной системы являются основными компонентами нервных болезней, остальные причины (цереброваскулярные болезни и другие нервные болезни) имеют небольшую долю среди

причин инвалидности. Болезни нервной системы (VI класс) в 2019 году были причиной 11,4±0,6% первичной инвалидности в возрасте 18-29 и 12,3±0,7% в возрасте 30-35 лет ($p>0,05$). В 2020 году эти показатели (соответственно 12,1±0,6 и 9,2±0,5%; $p>0,05$) друг от друга достоверно отличаются.

Суммарная доля нервных болезней среди причин первичной инвалидности в 2019 году в возрасте 18-29 лет (12,0±0,6) и 30-35 (14,4±0,7%) лет друг от друга достоверно отличаются ($p>0,05$), относительно высока доля нервных болезней в возрасте 30-35 лет. Эта закономерность в 2020 году не подтверждается. Суммарная доля нервных болезней в структуре причин первичной инвалидности в 2020 году в возрастах 18-29 (12,6±0,6%) и 30-34 (11,4±0,6%) лет друг от друга достоверно не отличается. Обращает на себя внимание то, что суммарная доля нервных болезней в структуре причин первичной инвалидности в возрасте 18-35 лет ниже, чем её величина для общей совокупности, хотя доля болезней нервной системы (VI класс) выше в возрастах 18-29 и 30-35 лет.

Груз нервных болезней, оцененный по удельному весу их в составе причин первичной инвалидности, относительно высок в городе Баку, где одна треть всех случаев первичной инвалидности приходится на нервные болезни (29,9±0,7%). В Баку доля цереброваскулярных болезней (15,0±0,5%) достоверно выше, чем доля (12,5±0,5%) болезней нервной системы (VI класс) в структуре причин первичной инвалидности.

В городах Сумгаит, Мингечаур, Гянджа, Ленкорань, Ширван и Нахичеванский АР по данным

Таблица 2. Доля (%) нервных болезней среди причин первичных случаев ограничения здоровья детей до 18 лет

Годы	Возраст	Нервные болезни	Из них болезни нервной системы (VI класс)	Другие нервные болезни
2019	0-3	35,1±1,3	32,6±1,3	2,5±0,4
	4-7	32,9±1,1	29,0±1,1	3,9±0,5
	8-13	26,0±1,1	23,5±1,0	2,5±0,4
	14-17	24,7±1,3	22,7±1,3	2,0±0,4
	0-17	30,0±0,6	27,0±0,6	3,0±0,2
2020	0-3	30,5±1,0	29,1±1,0	1,4±0,3
	4-7	30,1±0,9	26,9±0,9	3,2±0,4
	8-13	24,4±0,9	20,4±0,8	4,0±0,4
	14-17	27,0±1,1	19,4±1,0	7,6±0,7
	0-17	28,4±,5	24,3±0,5	4,1±0,2
2021	0-3	37,1±1,0	34,5±1,0	2,6±0,4
	4-7	32,5±0,9	29,4±0,9	3,1±0,3
	8-13	29,7±0,9	25,5±0,8	4,2±0,4
	14-17	27,5±1,2	21,7±1,1	5,8±0,6
	0-17	32,5±0,5	28,5±0,5	4,0±0,2

за 2020 год, доля нервных болезней среди причин первичной инвалидности по сравнению с городом Баку меньше и друг от друга достоверно не отличается (соответственно: 21,3±1,8%; 20,3±2,1%; 21,9±1,4%; 23,2±1,8; 23,5±2,5% и 23,3±1,5%).

Таким образом, груз нервных болезней по степени инвалидизации населения значительно превышает их груз по заболеваемости населения, что связано с тяжелым, хроническим течением нервных болезней.

Изучение удельного веса нервных болезней среди причин ограничения здоровья детей показало, что в 2019 году 30,0±1,6%, в 2020 году 28,4±0,5% случаях основными причинами этих состояний являются нервные болезни. Причем ограничения здоровья детей преимущественно обусловлено болезнями нервной системы (VI класс). В 2020 году доля нервных болезней, в том числе болезней нервной системы по VI классу МКБ-10 (соответственно 28,4±0,5 и 24,3±0,5%) статистически значимо меньше таковой в 2019 году (соответственно: 30,0±0,6 и 27,0±0,6%; $p>0,05$).

Болезни нервной системы (VI класс) статистически значимо больше вызывают ограничения здоровья детей до 3-х лет (32,6±1,3% в 2010 г., 29,1±1,0% в 2020 году). С увеличением возраста детей груз нервных болезней по инвалидизации детей (таблица 2) уменьша-

ется, но остается на очень высоком уровне (22,07±1,3% в 2010 году, 19,4±0,6% в 2020 году в возрасте 14-17 лет). Доля нервных болезней и болезней нервной системы (VI класс) среди причин ограничения здоровья детей возрастных групп 8-13, 14-17 лет друг от друга достоверно не отличается, но существенно меньше таковой в младших возрастных группах (таблица 2).

Сравнение удельного веса нервных болезней среди причин ограничения здоровья детей (таблица 2) и среди причин инвалидности взрослых (таблица 1) подтверждает тяжесть груза этих патологий, которая более выражена в детских возрастах. Причем это различие больше выражено по тяжести груза болезней нервной системы (VI класс), доля которых среди причин детской инвалидности (ограничения здоровья) до 3-х раз выше (27,0±0,6% в 2019 г., 24,3±0,5% в 2020 годах) чем среди причин первичной инвалидности взрослого населения (соответственно 9,7±0,2 и 9,1±0,2%).

Таким образом, груз нервных болезней, оценённых по их удельному весу среди причин инвалидности, изменчив и существенно зависит от возраста населения.

Список литературы:

- Трепко АА. Мониторинг первичной инвалидности у лиц разного возраста. Международный студенческий научный вестник. 2017;4-10.
Трепко АА. Monitoring pervichnoj invalidnosti u lic raznogo vozrasta. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2017;4-10.
- Карепин АЕ, Сорокин ЕЛ, Ким ЭВ. Анализ динамики и структуры первичной инвалидности по зрению в Хабаровском крае. Современные технологии в офтальмологии. 2015;2:21.
Karepin AE, Sorokin EL, Kim E.V. Analiz dinamiki i struktury pervichnoj invalidnosti po zreniyu v Habarovskom krae. Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2015;2:21.
- Аксанин СС, Евдокимов ВИ, Бобринев ЕВ, Мухина НА. Анализ показателей первичной инвалидности сотрудников федеральной противопожарной службы МЧС России и населения России в возрасте 18-44 года с 2006 по 2015

- год. Медико-биологические и социально психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019;1:5-28.
- Aleksanin SS, Evdokimov VI, Bobrinev EV, Muhina NA. Analiz pokazatelej pervichnoj invalidnosti sotrudnikov federal'noj protivopozharnoj sluzhby MCHS Rossii i naseleniya Rossii v vozraste 18-44 goda s 2006 po 2015 god. Mediko-biologicheskie i social'no psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. 2019;1:5-28.*
4. Сравнительная эпидемиология первичной инвалидности детского населения в Российской Федерации, Южном Федеральном округе и Волгоградской области. 2016;1(57):116-117.
Sravnitel'naya epidemiologiya pervichnoj invalidnosti detskogo naseleniya v Rossijskoj Federacii, YUzhnom Federal'nom okruge i Volgogradskoj oblasti. 2016;1(57):116-117.
 5. Жапаров К.А., Кудиев А.И. Барынбаева А.А. Анализ структуры причин инвалидности на первичном уровне // Cyberleninka. Медицинские науки, с. 1-5
Жапаров КА, Кудиев АИ. Барынбаева АА. Analiz struktury prichin invalidnosti na pervichnom urovne. Cyberleninka. Medicinskie nauk:1-5.
 6. Голобородько Е.А. Оценка влияния напряженной экологической обстановки на функциональные состояние центральной нервной системы подростков русской и казахской национальностей// - Чита: Молодой ученый, 2009, №5, с.
Goloborod'ko E.A. Ocenka vliyaniya napryazhennoj ekologicheskoy obstanovki na funkcional'nye sostoyanie central'noj nervnoj sistemy podrostkov russkoj i kazahskoj nacional'nostej. Molodoy uchenyj2009;5.
 7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва. Изд. Практика. 1999, 459 с.
Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika1999. 459 p.

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-139-144

УДК 616.24-002.5(470.56)

МРНТИ 76.29.35

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

В.Р. МЕЖЕБОВСКИЙ, А.В. МЕЖЕБОВСКИЙ

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Межебовский В.Р. – <https://orcid.org/0000-0002-0416-0832>

Межебовский А.В. – <https://orcid.org/0000-0002-6050-7271>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Mezhebovsky VR, Mezhebovsky AV. Features of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Hiv-Infected Patients in Orenburg Region. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):139-144

Межебовский ВР, Межебовский АВ. Особенности проявлений туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у вич-инфицированных больных на территории Оренбургской области. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):139-144

Межебовский ВР, Межебовский АВ. Особенности проявлений туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у вич-инфицированных больных на территории Оренбургской области. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):139-144

Features of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Hiv-Infected Patients in Orenburg Region

V.R. Mezhebovsky, A.V. Mezhebovsky

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Purpose: to study the circumstances of detection, clinical manifestations, diagnosis and effectiveness of the inpatient stage of treatment of tuberculosis with MDR pathogen in HIV-infected patients living in the Orenburg region.

The object of the study was 182 HIV-infected patients sent to the hospital of an antitubercular dispensary with suspected pulmonary tuberculosis. The study used general clinical, radiological, functional, microbiological (including microscopic, cultural, molecular genetic), endoscopic and histological methods. Chemotherapy was carried out taking into account the LU of the causative agent of TV in parallel with ART.

Subsequently, it was found that 11.5% of patients had not tuberculosis, but non-tuberculosis infections in the form of mycobacteriosis, candidiasis, pneumocystis pneumonia and herpes.

Of the remaining tuberculosis patients, the latter in combination with HIV infection was detected in 67.7% aged 30-59 years, men (65.2%), urban residents (60.9%), unemployed (80.1%) prevailed. In 69.6% of HIV-infected people, TV developed with a decrease in CD 4 cells less than 300 in mcl. The most frequent manifestations of TV were febrility (60.2%), weight loss (60.2%) and cough (50.3%). The most frequent forms were disseminated (34.2%), infiltrative (28.6%), TV VGLU (13.0%) and tuberculous pleurisy (9.3%), 24.8% had extrapulmonary lesions. The radiological features of TV in HIV-infected individuals were atypical localization of lesions.

In 57.1% of HIV-infected patients, the causative agent of TV had a high degree of LU in the form of MDR and XDR. CT was effective in 55.9% of patients, 13.7% failed to achieve positive results, 13.0% had negative clinical and radiological dynamics even against the background of treatment. 17.4% of patients died, mainly with CNS TV, caseous pneumonia, miliary and disseminated forms of TV.

Keywords: Tuberculosis, HIV, manifestations, multiple drug resistance

Орынбор облысының аумағында АИТВ жұқтырған науқастарда қоздырғыштың көп дәріге төзімділігі бар туберкулез көріністерінің ерекшеліктері

В.Р. Межебовский, А.В. Межебовский

Орынбор мелекеттік медицина университеті, Орынбор, Ресей

Зерттеудің мақсаты. Орынбор облысының аумағында тұратын АИТВ жұқтырған науқастарда ҚДҚ қоздырғышымен Туберкулезді емдеудің стационарлық кезеңінің анықтау мән-жайларын, клиникалық көріністерін, диагностикасы мен тиімділігін зерттеу болды.

Зерттеу нысаны өкпе туберкулезіне күдікпен туберкулезге қарсы диспансердің стационарына жіберілген АИТВ жұқтырған 182 науқас болды. Зерттеуде Жалпы клиникалық, рентгенологиялық, функционалдық, микробиологиялық



В.Р. Межебовский
e-mail: mezhebovsky@yandex.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
06.07.2023

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
04.09.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

(оның ішінде микроскопиялық, культуралық, молекулалық-генетикалық), эндоскопиялық және гистологиялық әдістер қолданылды. Химиотерапия АРВТ-мен қатар ТВ қоздырғышын ескере отырып жүргізілді.

Кейіннен пациенттердің 11,5% - туберкулез емес, микобактериоз, кандидоз, пневмоцисталық пневмония және герпес түріндегі туберкулез емес инфекциялар болғандығы анықталды.

Қалған туберкулезбен ауыратын науқастардың ішінен соңғысы АИТВ-инфекциясымен бірге 30-59 жас аралығындағы 67,7% - да анықталды, ерлер (65,2%), қала тұрғындары (60,9%), жұмыс істемейтіндер (80,1%) басым болды. АИТВ жұқтырған ТВ-ның 69,6% - ДМ 4 жасушалары 300 в мкл-ден аз төмендеген кезде дамыды. Теледидардың ең көп таралған көріністері фебрилитет (60,2%), салмақ жоғалту (60,2%) және жөтел (50,3%) болды. Ең көп таралған түрлері-таралған (34,2%), инфильтративті (28,6%), ВГЛУ теледидары (13,0%) және туберкулезді плеврит (9,3%), 24,8% - да өкпеден тыс зақымданулар болды. АИТВ жұқтырған адамдарда теледидардың рентгенологиялық ерекшеліктері зақымданудың атипті локализациясы болды.

АИТВ жұқтырған науқастардың 57,1% - ТВ қоздырғышы mlu және Iiu түрінде LU жоғары дәрежеге ие болды. КТ науқастардың 55,9%-эффективті тиімді болды, 13,7% - да оң нәтижелерге қол жеткізу мүмкін болмады, 13,0% - да емдеу аясында да теріс клиникалық-рентгенологиялық динамика байқалды. Науқастардың 17,4% - ы қайтыс болды, негізінен ОЖЖ ТВ, казеозды пневмония, милиарлы және таратылатын ТВ формалары бар.

Негізгі сөздер: туберкулез, АИТВ, көріністер

Особенности проявлений туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у вич-инфицированных больных на территории Оренбургской области

В.Р. Межебовский, А.В. Межебовский

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Целью исследования явилось изучить обстоятельства выявления, клинические проявления, диагностику и эффективность стационарного этапа лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя у ВИЧ-инфицированных больных, проживающих на территории Оренбургской области.

Объектом исследования явились 182 ВИЧ-инфицированных больных, направленных в стационар противотуберкулезного диспансера с подозрением на наличие туберкулеза легких. В исследовании были использованы общеклинические, рентгенологические, функциональные, микробиологические (в т.ч. микроскопические, культуральные, молекулярно-генетические), эндоскопические и гистологические методы. Химиотерапия проводилась с учетом ЛУ возбудителя ТВ параллельно с АРВТ.

В последующем установлено, что у 11,5% больных имелись не туберкулез, а нетуберкулезные инфекции в виде микобактериоза, кандидоза, пневмоцистной пневмонии и герпеса.

Из числа оставшихся больных туберкулезом последний в сочетании с ВИЧ-инфекцией выявлялся у 67,7% в возрасте 30-59 лет, преобладали мужчины (65,2%), жители городов (60,9%), неработающие (80,1%). У 69,6% ВИЧ-инфицированных ТВ развился при снижении клеток СД 4 менее 300 в мкл. Наиболее частыми проявлениями ТВ были фебрилитет (60,2%), потеря веса (60,2%) и кашель (50,3%). Самыми частыми формами были диссеминированный (34,2%), инфильтративный (28,6%), ТВ ВГЛУ (13,0%) и туберкулезный плеврит (9,3%), у 24,8% имелись внелегочные поражения. Рентгенологическими особенностями ТВ у ВИЧ-инфицированных лиц являлись атипичная локализация поражений.

У 57,1% ВИЧ-инфицированных больных возбудитель ТВ имел высокую степень ЛУ в виде МЛУ и ШЛУ. ХТ была эффективна у 55,9% больных, у 13,7% положительных результатов добиться не удалось, у 13,0% даже на фоне лечения наблюдалась отрицательная клинко-рентгенологическая динамика. Умерли 17,4% больных, преимущественно с ТВ ЦНС, казеозной пневмонией, милиарной и диссеминированной формами ТВ.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, проявления, множественная лекарственная устойчивость

Введение

По мнению Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время только

три обстоятельства могут препятствовать ликвидации туберкулеза в мире, как глобальной проблемы – множественная лекарственная устойчивость возбудителя

к противотуберкулезным химиопрепаратам, пандемия ВИЧ-инфекции и низкая приверженность больных туберкулезом к лечению [1].

Лекарственной устойчивостью (ЛУ) считают природную или приобретенную способность возбудителя заболевания сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств.

При этом множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) называют устойчивость *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину одновременно, вне зависимости от устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Доля больных с МЛУ всех заболевших ТВ в России в 2015 г. достигала 39,8%, в Китае и Индии – соответственно 100,0% и 98,8% [1, 2].

Развитие МЛУ у больного туберкулезом (ТВ) влечет за собой снижение эффективности проводимой химиотерапии ТВ, увеличение социальных потерь и экономических затрат. Если стандартный курс химиотерапии при лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя эффективен у 69,3% больных ТВ, то при наличии МЛУ лечебный эффект достигается лишь у 54,1% больных [2].

При этом стоимость лечения одного больного с ЛУ в год в 4 с лишним раз больше, чем стоимость лечения больного с ЛЧ [2].

Что касается ВИЧ-инфекции, то впервые выявленное на территории Африки в 1930-1959 гг., это заболевание к 1970-1980 гг. наблюдалось уже среди населения США, а к 1987-1992 гг. появилось в России.

ВИЧ-инфекция остается одной из главных причин преждевременной смерти во всем мире, а ТВ является одной из главных причин смерти больных ВИЧ. В РФ в 2010-2015 гг. ТВ был выявлен у 63,4-69,1% умерших больных с ВИЧ – инфекцией [3]. При этом выявлена прямая зависимость вероятности летального исхода от количества внелегочных поражений.

В настоящее время доля больных с сочетанием ТВ и ВИЧ инфекции в некоторых странах достигает 75,1% [1, 3].

До недавнего времени (2010-2015 гг.) в России показатель заболеваемости ТВ среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, в 33,2 раза превышал таковой у прочего населения и лишь к настоящему времени существенно снизился благодаря лечебным и санитарно-эпидемиологическим мероприятиям, проводимым с данным контингентом [2, 3].

Доказано, что ТВ у ВИЧ-инфицированных лиц протекает в значительной степени атипично, как в отношении локализации, так и в его клинических проявлениях, осложнениях, и, естественно, требует умения правильно оценивать результаты диагностических исследований, которые могут отличаться от таковых у больных ТВ, не инфицированных ВИЧ.

Если учесть, что у ВИЧ-инфицированных больных могут встречаться различные инфекции (герпетические, микотические, пневмоцистные, нетуберкулезные микобактериозы, цитомегаловирусные), а также высокая частота развития онкозаболеваний, то стано-

вится очевидной сложность диагностики туберкулеза.

Давно известна зависимость эффективности терапии туберкулеза от степени приверженности больного туберкулезом к лечению.

Среди больных, пропускающих прием химиопрепаратов менее 2%, излечение ТВ достигается у 85,5%, в то время, как среди лиц с пропуском приема более 16%, излечение удастся добиться лишь у 44,3% [4].

Поэтому, учитывая, что больные ТВ представляют эпидемическую опасность для окружающих, во многих странах, в т.ч. и в России, предусмотрено принудительное лечение для некоторых больных ТВ [5].

Таким образом, ВИЧ-инфицированные больные ТВ с МЛУ возбудителя являются наиболее трудным для лечения контингентом пациентов, что диктует необходимость изучения этих больных и поиска возможностей оптимизации их лечения.

Целью исследования явилось изучить клинические проявления, обстоятельства выявления, диагностики и эффективность стационарного этапа лечения ТВ с МЛУ возбудителя у ВИЧ-инфицированных больных, проживающих на территории Оренбургской области.

Объект и методы

В данной работе проведен анализ обстоятельств выявления и особенности проявлений ТВ у ВИЧ-инфицированных больных, лечившихся в противотуберкулезных диспансерах г. Оренбурга в период 2015-2020 гг.

Работа представляет собой когортное проспективное исследование группы, сформированной методом случайной выборки.

Обязательными условиями включения в исследование были:

- возраст от 18 до 60 лет;
- наличие туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией;
- проживание на территории Оренбургской области не менее 5 лет;
- информированное согласие на обработку персональных данных.

Всего в разработку включено 182 ВИЧ-инфицированных больных, направленных в противотуберкулезный стационар с подозрением на ТВ.

У всех больных, кроме клинического осмотра, изучали анамнез с уточнением обстоятельств выявления ТВ, в котором обращали внимание на продолжительность периода от выявления ВИЧ-инфекции до развития ТВ, проведения или отсутствия антиретровирусной терапии (АРВТ) и т.п.

Рутинные лабораторные исследования включали общие анализы крови, мочи, мокроты, биохимические тесты на содержание билирубина, АЛАТ, АсАТ, креатинина, мочевины, протеинограмму.

У всех проводилось исследование мокроты методами прямой (световой) и люминесцентной бактериоскопии с окраской мазка по Цилю-Нильсену, посевом на селективные твердые (Левенштейна-Йенсена)

и жидкие (ВАСТЕС-960) среды с определением ЛЧ к химиопрепаратам и молекулярно-генетическими методами (ПЦР в режиме реального времени и Hain-test).

При необходимости материал для исследования получали методом индуцированной мокроты путем ингаляции аэрозоля гипертонического раствора хлорида натрия или в виде бронхиального смыва при фибробронхоскопии. Материалом для исследований служили также биоптаты слизистой оболочки бронхов, легких, периферических или внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ).

В 2015-2016 гг. результаты сопоставляли с таковыми, полученными при исследованиях, проводимых параллельно с этими же образцами материала от данных больных в ЦНИИТ РАМН.

При этом учитывали наличие генетических мутаций и ассоциированные с ними варианты ЛУ. Заключение о наличии или отсутствии ЛУ формировали с учетом полученных результатов бактериологических исследований (посевов).

Исследования состояния иммунитета проводились в иммунологической лаборатории областного центра профилактики и борьбы со СПИД.

Из показателей иммунитета принимали во внимание количество клеток СД 4 и количество вирусных копий в мкл.

Всем проводили компьютерную томографию органов грудной клетки с использованием мультипланарной реконструкции.

Инструментальные исследования включали регистрацию ЭКГ, ЭхоКС с оценкой состояния внутрисердечной гемодинамики, УЗИ органов брюшной полости и ФВД методом спирометрии с определением составляющих кривой «поток – объем».

При наличии показаний проводили фибробронхоскопию с оценкой состояния бронхиального дерева и получением материала для исследований в виде бронхиальных смывов, браш-биопсии со слизистой оболочки бронхов или чрезбронхиальной биопсии легких.

Противотуберкулезную химиотерапию (ХТ) проводили с соблюдением режимов согласно существующим рекомендациям. При наличии МЛУ ХТ осуществлялась по 4 стандартному режиму или по 4 индивидуальному при наличии теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

Все пациенты осматривались врачом-инфекционистом, под наблюдением которого проводилась антиретровирусная терапия (АРВТ) в соответствии с существующими рекомендациями.

Эффективность лечения оценивали по прекращению и закрытию полостей распада, уменьшению патологических изменений в легких и признаков интоксикации у больных.

При этом, в зависимости от полученного результата лечения, выделяли градации «эффективный курс» при прекращении бактериовыделения и закрытии полостей распада, положительной рентгенологической динамике и ликвидации признаков интоксикации,

«без перемен» – при сохранении бактериовыделения, признаков интоксикации и отсутствии динамики рентгенологической картины, «ухудшение» и «смерть».

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с определением показателя достоверности различий Стьюдента и вариационной статистики с определением критерия знаков и критерия Вилкоксона-Уайта.

Результаты и обсуждение

Из всех больных 75,3% (137) были лица, уже состоящие на учете, как ВИЧ-инфицированные, у которых при текущем плановом обследовании были выявлены изменения в легких. У 24,7% (45) наличие ВИЧ-инфекции было обнаружено в процессе обследования в связи с выявленной патологией в легких. При этом заболевание легких у 79,7% (145) было выявлено при профилактической плановой флюорографии (ФЛГ), у 20,3% (37) – при обращении в связи с наличием респираторных расстройств (кашля, одышки, болей в грудной клетке и т.п.).

В ходе дальнейшего исследования у 2,2% (4) из числа всех больных выявлены нетуберкулезные микобактерии (микобактериоз), у 2,2% (4) – пневмоцистная пневмония, у 5,5% (10) – висцеральный микоз (кандидозная пневмония в сочетании с кандидозом бронхов и пищевода), у 1,6% (3) – герпетическая пневмония.

У оставшихся 88,5% больных (161) было подтверждено наличие различных форм ТВ.

Среди больных ТВ 65,2% (105) составили мужчины.

Преобладали лица в возрасте 30-59 лет, доля которых составила 67,7% (109), больных в возрасте 18-29 лет была значительно меньше – 21,7% (35), а в возрасте старше 50 лет не превысила 10,6% (17 больных).

По месту проживания 60,9% (98) составили жители городов, 35,4% (57) – из сельской местности, 3,7% (6) – без определенного места жительства.

Основную долю в числе больных – 80,1% (129) составили неработающие лица.

До поступления в стационар в течение ближайших пяти прошедших лет побывали в исправительно-трудовых учреждениях 19,9% (32) больных.

По семейному положению 24,8% (40) больных имели семьи, 75,2% (121) были холосты (не замужем) или разведены. При направленном опросе и сопоставлении хронологии событий было установлено, что у 70,2% (66 из 94 разведенных), т.е. у большинства, распад семьи происходил уже после выявления ВИЧ-инфекции.

Наиболее значительную долю больных составили пациенты с диссеминированной, инфильтративной формами ТВ, туберкулезом ВГЛУ и плевритом туберкулезной этиологии – 34,2% (55), 28,6% (46), 13,0% (21) и 9,3% (15 больных), соответственно.

Доли больных с острым милиарным ТВ, казеозной пневмонией и очаговым ТВ составила по 5,0% (по 8 больных) каждая.

У 24,8% (40) больных ТВ легких сочетался с внелегочными поражениями в виде туберкулезного ме-

нингоэнцефалита (12), ТВ почек (8), ТВ кишечника и внутрибрюшных ЛУ (8), ТВ костей и суставов (6 больных), ТВ периферических ЛУ шеи (6).

Бактериовыделение в процессе обследования было выявлено у 49,1% (79) больных, наличие ДНК МБТ в биологических средах (мокрота, промывные воды бронхов, плевральный экссудат и т.п.) обнаружено у 88,2% (142) больных.

При этом ЛЧ возбудителя имела только у 25,4% (36) больных.

Среди оставшихся больных выявлена ЛУ МБТ различной выраженности – у 47,9% (68) больных МЛУ, у 14,1% (20) ПУ, у 9,2% (13) ШЛУ и у 3,5% (5) больных установлена МУ возбудителя.

У 11,8% (19) больных ТВ был установлен только при гистологическом исследовании биоптатов легких или ВГЛУ.

Иммунологические тесты в виде пробы Манту с 2 т.е. и диаскинтест были положительны у 49,1% (79) и 59,0% (95 больных) соответственно.

Состояние 69,6% (112) больных по ВИЧ-инфекции было оценено, как «4Б стадия вторичных проявлений», количество клеток СД 4 составила $235,5 \pm 70,5$ в мкл. при вирусной нагрузке от 300 тыс. до 1500 тыс. копий.

У 30,4% (49) инфекционных больных статус был расценен, как «4В стадия», количество клеток СД 4 не превышало 100 ($60,5 \pm 20,5$) при количестве копий от 1 млн. до 3 млн.

Сопутствующие заболевания в виде гепатита С отмечены у 55,3% (89) больных, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки у 14,9% (24).

Хронический пиелонефрит, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и кандидоз различной локализации (обычно пищевода, ротовой полости или половых путей) выявлены по 9,9% (по 16 больных) в каждой группе, герпес у 5,0% (8) больных.

Следует отметить, что у 52,8% (47) больных имелось по несколько заболеваний одновременно (гепатит С и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца).

Наиболее частым проявлением ТВ явились фебрилитет или интермиттирующие колебания температуры тела – от субфебрильной по утрам до $38,5^{\circ}\text{C}$ к вечеру, что было отмечено у 60,2% (97) больных.

С такой же частотой наблюдалась потеря веса, на которую жаловались 60,2% (97) больных.

Респираторные расстройства в виде кашля и одышки отмечены у 50,3% (81) и у 44,7% (72) больных, соответственно.

На резкую слабость жаловались 37,9% (61) больных.

Особенностями рентгенологической картины явились атипичная локализация процесса (в средней доле правого, язычковых сегментах левого, в нижних долях или в передних сегментах верхних долей обоих легких), а также высокая частота поражения ВГЛУ.

Кроме того, у 9,9% (16) больных, обычно при дис-

семинированных формах заболевания, изменения на рентгенограмме проявлялись уже после развития клинических признаков ТВ, поэтому у некоторых больных диагноз ТВ был установлен и начата ХТ на основании только клинических и микробиологических признаков ТВ.

«Эффективный курс» лечения к завершению интенсивной фазы ХТ (8-12 мес.) в виде прекращения бактериовыделения, закрытию или уменьшению размеров полостей распада, рассасыванию участков инфильтрации и исчезновению признаков интоксикации был отмечен у 55,9% (90) больных.

Результат лечения «без перемен» в силу продолжающегося бактериовыделения, сохранения полостей распада и инфильтрации в легочной ткани, а также признаков интоксикации, наблюдался у 13,7% (22) больных.

«Ухудшение» в виде появления отсевов в легочной ткани при сохраняющихся бактериовыделении, интоксикации и полостях деструкции легочной ткани наблюдалось у 13,0% (21) больных.

Умерли на стационарном этапе лечения 17,4% (28) больных, преимущественно с ТВ ЦНС, казеозной пневмонией, милиарной и диссеминированной формами ТВ.

Таким образом, анализ обстоятельств выявления, диагностики, проявлений ТВ у ВИЧ-инфицированных лиц, а также результатов их лечения свидетельствует о том, что данная категория больных является наиболее сложной как в диагностическом, так и в терапевтическом отношении.

Выявление ТВ затруднено высокой частотой нетуберкулезных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц (микобактериозов, герпеса, пневмоцистной или кандидозной пневмонии).

Проявления ТВ часто носят нетипичный для него характер в виде множественности и полиморфности симптоматики, наличия внелегочных поражений.

Диагностика ТВ затруднена ввиду атипичности рентгенологической картины в виде нехарактерной локализации и позднего появления поражений легких, иммунологические тесты информативны лишь у 59,0% больных, у 11,8% для определения диагноза приходится использовать биопсию и гистологические методы.

У 57,1% впервые заболевших больных имеется МЛУ возбудителя, что затрудняет ХТ, которая эффективна лишь у 55,9% больных

Заключение и выводы

ТВ в сочетании с ВИЧ-инфекцией выявляется у наиболее работоспособной части населения (67,7% в возрасте 30-59 лет), при этом преобладают мужчины (65,2%), жители городов (60,9%), неработающие (80,1%).

У 79,7% больных ТВ выявляется при профилактической ФЛГ, у 20,3% при обращении, при этом у большинства (69,6%) ВИЧ-инфицированных ТВ развивается при снижении клеток СД 4 менее 300 в мкл.

Наиболее частыми проявлениями ТВ являются фебрилитет (60,2%), потеря веса (60,2%) и кашель (50,3%).

Самыми частыми формами являются диссеминированный (34,2%), инфильтративный (28,6%), ТВ ВГЛУ (13,0%) и туберкулезный плеврит (9,3%), у 24,8% имеются внелегочные поражения в виде ТВ ЦНС, почек, периферических или внутрибрюшных ЛУ и кишечника, костей и суставов.

Рентгенологическими особенностями ТВ у ВИЧ-инфицированных лиц является часто атипичная локализация поражений.

У 57,1% ВИЧ-инфицированных больных возбу-

дитель ТВ имеет высокую степень ЛУ в виде МЛУ и ШЛУ.

ХТ эффективна лишь у 55,9% ВИЧ-инфицированных больных, у 13,7% положительных результатов добиться не удастся, а у 13,0% даже на фоне лечения наблюдается отрицательная клинико-рентгенологическая динамика.

Сочетание ТВ с МЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекции сопровождается высокой смертностью (17,4% больных) преимущественно у лиц с ТВ ЦНС, казеозной пневмонией, милиарной и диссеминированной формами ТВ.

Список литературы:

1. The end TB Strategy. WHO.HTM.TB. Geneva. 2015.
2. Васильева И.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации и пути ее совершенствования, 2022.-М.2022.
Vasil'eva IA. Jepidemicheskaja situacija po tuberkulezu v Rossijskoj Federacii i puti ee sovershenstvovanija2022. (In Russ.).
3. Туберкулез в Российской Федерации 2010. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в РФ по туберкулезу 2010.-М., 2011,284 с.
Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2010. Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v RF po tuberkulezu2011.284 p. (In Russ.).
4. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Кук Ф., Шайкевич Ш. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах. Проблемы туберкулеза. 2001;6:17-29.
Borisoв SE, Belilovskij EM, Kuk F, Shajkevich Sh. Dosrochnoe prekrashhenie lechenija v protivotuberkuleznyh stacionarah. Problemy tuberkuleza. 2001;6:17-29. (In Russ.).
5. Кодекс административного судопроизводства Российской Федерации от 08.03.2015. №21-ФЗ.
Kodeks administrativnogo sudoproizvodstva Rossijskoj Federacii ot 08.03.2015;21(FZ). (In Russ.).

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-145-155

УДК 615.281.9

МРНТИ 76.31.29

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ КЛАССОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ю.В. ЧЕРВИНЕЦ, В. БЕЛЯЕВ, А.Ю. ТИМОНИНА, К.С. СТЕПАНОВА

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Червинец Ю.В. – <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>, SPIN: 7367-3140

Беляев В.С. – <https://orcid.org/0000-0002-7165-5077>, SPIN: 5331-2093

Курмангалиева С.С. – <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>, SPIN: 4760-1614

Citation/

библиографиялық сілтеме/

библиографическая ссылка:

Chervinets Yu.V. Belyaev V. Timonina A.Yu. Stepanova K.S. New Approaches to Antibiotic Therapy Using New Classes of Antibacterial Drugs. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):145-155

Червинец ЮВ, Беляев В, Тимонина АЮ, Степанова КС. Бактерияға қарсы препараттардың жаңа кластарын қолданумен, антибиотикалық терапияның жаңа тәсілдері. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):145-155

Червинец ЮВ, Беляев В, Тимонина АЮ, Степанова КС. Новые подходы к антибиотикотерапии с применением новых классов антибактериальных препаратов. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):145-155

Advanced Approaches to Antibiotic Therapy Using New Classes of Antibacterial Drugs

Yu.V.Chervinets, V. Belyaev, A.Yu.Timonina, K.S.Stepanova

Tver State Medical University, Tver, Russia

Purpose: to analyze up-to-date information on the introduction and development of new antibacterial drugs, as well as mechanisms to combat antibiotic resistance.

Methods. a systematic review of domestic and foreign literature on the topic of the work was conducted: novel approaches to antibiotic therapy using recently developed classes of antibacterial drugs. The search for publications was carried out in electronic databases: PubMed, Google Search and eLibrary from 2010 to 2023.

Results. At the moment, new classes of drugs with a fundamentally new mechanism of action have been developed: zoliflodacin, which has a different binding site to DNA gyrase in contrast to fluoroquinolones, teixobactin, which inhibits peptidoglycan precursors. Antibiotics of already known classes are being improved, for example, eravacycline (a tetracycline drug), delafloxacin – a fluoroquinolone drug that acts better in an acidic environment compared to its predecessors, cefiderocol – cephalosporin with enhanced resistance to hydrolysis by B-lactamases. Various alternative substances with antibacterial activity invitro and invivo (preparations of silver nanoparticles) are being created. Certain hopes are associated with drugs that directly inhibit the mechanisms of development of antibiotic resistance (efflux pump inhibitors). Many groups of drugs with antibacterial activity of invitro-natural origin are described, the basis for which were substances isolated from marine flora and fauna: anthraquinones, polyketides and microketides, etc.

Conclusion: the problem of overcoming the spread of strains resistant to antibacterial drugs is solved in many ways. At the same time, scientists are creating more and more new approaches to solving this problem.

Keywords: antibiotic resistance, new classes of antibiotics, mechanisms for combating antibiotic resistance

Бактерияға қарсы препараттардың жаңа кластарын қолданумен, антибиотикалық терапияның жаңа тәсілдері

Ю.В. Червинец, В. Беляев, А.Ю. Тимонина, К.С. Степанова

Тверь мемлекеттік медицина университеті, Тверь, Ресей

Зерттеудің мақсаты жаңа бактерияға қарсы препараттарды енгізу және әзірлеу бойынша өзекті ақпаратты, сондай-ақ антибиотикке төзімділікпен күресу тетіктерін талдау болып табылады.

Зерттеу әдістері.

жұмыс тақырыбы бойынша отандық және шетелдік әдебиеттерге жүйелі шолу жасалды: Бактерияға қарсы препараттардың жаңа кластарын қолдана отырып антибиотикалық терапияның жаңа тәсілдері. Жарияланымдарды іздеу 2010 жылдан 2023 жылға дейін PubMed, Google Search және eLIBRARY электрондық дерекқорларында жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері.

Қазіргі таңда түбегейлі жаңа әсер ету механизмі бар препараттардың жаңа кластары әзірленді: фторхинолондардан айырмашылығы ДНҚ-гиразамен



Ю.В. Червинец
e-mail: julia_chervinets@mail.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
10.07.2023

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
04.09.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

байланысатын басқа сайты бар золифлодацин, пептидогликанның ізашарларын тежейтін тейксобактин. Антибиотиктердің атағы белгілі сыныптары жетілдірілуде, мысалы, эравациклин (тетрациклин қатарының препараты), делафлоксацин – қышқыл ортада ізашарлармен салыстырғанда жақсы әсер ететін фторхинолон қатарының препараты, цефидерокол – цефалоспорин В - лактамазалармен гидролизге төзімділігі жоғарылаған. Бактерияға қарсы белсенділігі *invitro* және *invivo* (күміс нанобөлшектерінің препараттары) бар әртүрлі балама заттар жасалады. Нақты үміттер антибиотикке төзімділіктің даму механизмдерін тікелей тежейтін дәрілермен байланысты (эффлокс-сорғы ингибиторлары). Табиғи INVITRO бактерияға қарсы белсенділігі бар көптеген препараттар топтары сипатталған, олардың негізі теңіз флорасы мен фаунасынан бөліп алынған заттар: антрахинондар, поликетидтер және микрокетидтер және т. б.

Қорытынды: бактерияға қарсы препараттарға төзімді штамдардың таралуын жеңу міндеті көптеген жолдармен шешіледі. Сонымен бірге ғалымдар бұл мәселені шешудің жаңа тәсілдерін жасауда.

Негізгі сөздер: антибиотиктерге төзімділік, антибиотиктердің жаңа кластары, антибиотиктерге төзімділікпен күресу механизмдері

Новые подходы к антибиотикотерапии с применением новых классов антибактериальных препаратов

Ю.В. Червинец, В. Беляев, А.Ю. Тимонина, К.С. Степанова

Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Россия

Целью исследования является анализ актуальной информации по внедрению и разработке новых антибактериальных препаратов, а также механизмов борьбы с антибиотикорезистентностью.

Методы исследования. Был проведен систематический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме работы: новые подходы к антибиотикотерапии с применением новых классов антибактериальных препаратов. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных: PubMed, GoogleSearch и eLIBRARY с 2010 по 2023 год.

Результаты исследования. На данный момент разработаны новые классы препаратов с принципиально новым механизмом действия: золифлодацин, имеющий другой сайт связывания с ДНК-гиразой в отличие от фторхинолонов, тейксобактин, угнетающий предшественники пептидогликана. Совершенствуются антибиотики уже известных классов, например, эравациклин (препарат тетрациклинового ряда), делафлоксацин – препарат фторхинолонового ряда, действующий лучше в кислой среде в сравнении с предшественниками, цефидерокол – цефалоспорин с усиленной устойчивостью к гидролизу В-лактамазами. Создаются различные альтернативные вещества с антибактериальной активностью *invitro* и *invivo* (препараты наночастиц серебра). Определённые надежды связаны с препаратами, непосредственно ингибирующими механизмы развития антибиотикорезистентности (ингибиторы эффлюкс-помпы). Описано множество групп препаратов с антибактериальной активностью *invitro* природного происхождения, основой для которых послужили вещества, выделенные из морской флоры и фауны: антрахиноны, поликетиды и микрокетиды и т.д.

Выводы. Задача преодоления распространения штаммов, резистентных к антибактериальным препаратам, решается множеством путей. При этом учёные создают всё новые и новые подходы к решению данной проблемы.

Ключевые слова: резистентность к антибиотикам, новые классы антибиотиков, механизмы борьбы с антибиотикорезистентностью

Актуальность

Приобретение патогенными микроорганизмами резистентности к антибактериальным препаратам является крайне важной проблемой. Лечение заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, представляет порой серьёзную сложность. В последние годы всё чаще встречаются резистентные или 2 штаммы различных микроорганизмов, полученные от пациентов с различным иммунным статусом. Многие бактерии

приобретают резистентность настолько быстро, что в течение нескольких лет ведущим эпидемиологическим организациям приходится порой полностью менять свои рекомендации по лечению. Развитие устойчивости шло рука об руку с внедрением новых поколений пенициллинов в клиническую практику. С момента открытия пенициллина было обнаружено более 150 антибиотиков, и у большинства доступных антибиотиков появился обширный профиль устойчивых к нему микроорганизмов.

Глобальная программа ВОЗ по эпиднадзору за устойчивостью гонококковой инфекции к противомикробным препаратам ведет наблюдение за тенденциями распространения гонореи с лекарственной устойчивостью [1]. Устойчивость возбудителя гонореи к пенициллинам развивалась очень быстро **[Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]**. В 1976 году гонококки, продуцирующие бета-лактамазу, были выделены в Англии и США. Через 10 лет после первого применения пенициллина для лечения гонореи распространенность устойчивых к гонококку штаммов достигла своего пика, особенно в Азии. По данным 77 стран, развитие устойчивости возбудителя гонореи к антибиотикам делает лечение более трудным, а иногда и вовсе невозможным. *N.gonorrhoeae*, устойчивая к цефалоспорином и фторхинолонам третьего поколения, включена в категорию высокоприоритетных патогенов: существует острая потребность в новых антибиотиках, способных преодолеть такую устойчивость.

Путь приобретения резистентности схож у многих бактерий: частое использование, бесконтрольное и некорректное использование одного вида антибактериального препарата обуславливает быстрый переход патогена в разряд антибиотикорезистентных. Например, уже в 1967 году штаммы *S.pneumoniae* (возбудитель типичной пневмонии) также стали устойчивыми к пенициллину. К 1999 году процент случаев, связанных с нахождением устойчивых к антибиотикам пневмококков, утроился по сравнению с 1979 годом, достигнув 14,4% в Южной Африке.

Одной из основных причин внутрибольничных инфекций является кишечная палочка (*E.coli*) [3]. Клиническая угроза, которую представляет *E.coli*, в основном объясняется ее способностью быстро приобретать устойчивость к антибиотикам с помощью множества механизмов. В период с 1950 по 2001 год примерно две трети кишечной палочки, вызывающей заболевания человека, в США были устойчивы к ампициллину, и уровень устойчивости к аминопенициллинам все еще растет.

Изучая инфекции у пациентов, можно увидеть взаимосвязь между использованием препаратов и уровнем устойчивости микроорганизмов. Так, например, высокое потребление триметоприма и сульфаметоксазола сопровождалось высоким уровнем устойчивости к антибиотикам. С учетом сказанного, показатели распространенности MRSA в Польше в 2013 году превышали 25% во многих государствах, являющихся членами ЕС [4].

Исходя из данных по частоте встречаемости штаммов резистентных к антибактериальным препаратам, становится очевидной необходимость разработки, изучения и освещения новых видов антибиотиков.

Целью исследования является анализ актуальной информации по внедрению и разработке новых антибактериальных препаратов, а также механизмов борьбы с антибиотикорезистентностью.

Материалы и методы исследования

Был проведен систематический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме работы: новые подходы к антибиотикотерапии с применением новых классов антибактериальных препаратов. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных: PubMed, GoogleSearch и eLIBRARY с 2010 по 2023 год.

Результаты и обсуждение

В 2017 году на международном конгрессе IDWEEK-2017, который проводился в Сан-Диего с 4 по 8 октября 2017 г., был представлен ряд новых антибиотиков, многие из которых были одобрены FDA (Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами) и поступили в продажу в качестве антибактериальных препаратов.

Наиболее перспективными оказались следующие антибиотики синтетического происхождения:

- Тейксобактин
- Золифлодацин
- Эравациклин
- Делафлоксацин
- Ваборбактам
- Плазомицин
- Цефидерокл
- Претоманид

Тейксобактин представляет собой депсипептид, состоящий из 11 аминокислот, четверо из которых образуют макролактоновое кольцо. Ингибирует синтез клеточной стенки путем связывания предшественников пептидогликана и тейхоевых кислот и в дальнейшем лизисе клетки. Он воздействует на липидную часть клеточной стенки бактерии, но не на белковые структуры, как это делали его предшественники, разрушающие структуру белка пептидогликана, на что бактерии выработали механизмы защиты, вследствие чего препараты становились бесполезными. Обычные мембранодействующие антибиотики, такие как низин, образуют поры или несут большой гидрофобный фрагмент, которого достаточно, чтобы повредить мембрану как бактерий, так и эукариотических клеток, вызывая токсичность. Эта проблема изящно решена в тейксобактине за счет разрушения мембраны только в том случае, если образуется надмолекулярная структура, если мембрана несет липид II [5].

Тейксобактин обладает активностью против грамположительных микробов, включая ванкомицин-устойчивые энтерококки (VRE) и метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA). На мышцах он продемонстрировал активность против нескольких устойчивых штаммов бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*, *M. tuberculosis* и потенциально может использоваться для лечения туберкулеза. *In vitro* тейксобактин был высокоэффективен против *Bacillus anthracis* и *C. difficile* [6].

Золифлодацин. Формула золифлодацина основана на новом бензизоксазольном каркасе и содержит спироциклический фармакофорпиримидинтриона.

Золифлодацин ингибирует бактериальную топоизомеразу II типа, связываясь с другим сайтом, отличным от сайта фторхинолонов. ДНК-гираза состоит из двух субъединиц, *gyrA* (97 кДа) и *gyrB* (90 кДа); основной мишенью золифлодацина является субъединица *gyrB*-гиразы, в отличие от ципрофлоксацина, который вместо этого помещается в основном в карман, присутствующий в субъединице *gyrA* (связь с Ser83 и Asp87) [7].

Золифлодацин демонстрирует очень низкую частоту резистентности и активен не только против *N.gonorrhoeae* с множественной лекарственной, он также обладает активностью против *S.aureus*, *Mycoplasma genitalium*, *Moraxella catarrhalis*, резистентного к ванкомицину *H.influenzae* и *Enterococcus faecalis*. Тесты *in vitro* не выявили генотоксичности или токсичности золифлодацина для костного мозга в самых высоких проверенных концентрациях. Это говорит о том, что этот антибиотик представляет меньший риск гематологической токсичности по сравнению с некоторыми фторхинолонами четвертого поколения (такими как гемифлоксацин), которые были связаны с подавлением функции костного мозга, анемией и лейкопенией. С 2019 года соединение золифлодацин находится в фазе III для лечения *N.gonorrhoeae* с множественной лекарственной устойчивостью. Золифлодацин не проявляет феномена перекрестной устойчивости с фторхинолонами, представленными в настоящее время на рынке [8].

Эравакилин сохраняет фармакофорную характеристику тетрациклинов; однако он демонстрирует два уникальных изменения в кольце D в положении C7 (добавление атома фтора) и в C9 (добавление пирролидинацетамидной группы). В структуре тигециклина отсутствует фтор, вместо которого имеется третичная аминогруппа. Механизм действия тетрациклинов осуществляется путем обратимого связывания с рибосомальной субъединицей 30S, блокируя проникновение молекул комплекса аминоацил-tРНК. Однако по сравнению с традиционными тетрациклинами связь эравакилина с рибосомой намного сильнее, поскольку он способен распознавать несколько участков атаки. Соединения, относящиеся к первому и второму поколению, являются бактериостатическими; однако эравакилин также обладает бактерицидной активностью *in vitro* в отношении определенных штаммов *A.baumannii*, *E.coli* и *K.pneumoniae*. Двумя основными механизмами, которые придают устойчивость патогенов к тетрациклинам, на самом деле являются приобретение генов, кодирующих некоторые насосы оттока, и наличие рибосомных защитных белков. Различные типы откачивающих насосов присутствуют у грамположительных и грамотрицательных бактерий; наиболее представленные откачивающие насосы кодируются генами *tet(A)* и *tet(B)* у грамотрицательных и *tet(K)* и *tet(L)* у грамположительных бактерий [9].

Тетрациклины третьего поколения (также называемые глицилциклинами), к которым относятся тигецилин и новый эравакилин,

позволяют преодолеть основную резистентность к тетрациклинам: откачивающие насосы не распознают эти молекулы, поскольку они имеют заместитель в положении 9 тетрацикла. Это ключевое отличие от предыдущих поколений тетрациклинов. Более того, они также нечувствительны к действию рибосомных защитных белков [9].

Эравакилин продемонстрировал мощную активность *in vitro*, в отношении широкого спектра грамположительных патогенов, включая *E.faecalis* и *E.faecium*, устойчивых как к ванкомицину, так и к *S.aureus*, а также грамотрицательных патогенов, включая устойчивые к карбапенему энтеробактерии. С 2018 года эравакилин в форме для внутривенного введения был одобрен ЕМА (европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами) как Xerava® во многих странах, включая Соединенные Штаты и некоторые европейские государства, для лечения сложных внутрибрюшных инфекций у взрослых пациентов [11].

Не существует механизма перекрестной устойчивости между эравакилином и другими классами антибактериальных препаратов, таких как фторхинолоны, пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы. Одновременный прием эравакилина с сильными индукторами этого цитохрома (клотримазол, азитромицин, рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, и многие другие) ускоряет метаболизм антибактериального препарата, снижая его концентрацию в плазме [12].

Делафлоксацин отличается от других фторхинолонов отсутствием основной группы в положении C7; как следствие, эта молекула представляет собой слабую кислоту, и при нейтральном pH она представляет собой анион, а амфотерный ион, как большинство антибиотиков, принадлежащих к тому же классу. Он ингибирует два жизненно важных фермента микробной клетки – ДНК-гиразу и топоизомеразу-4, при этом нарушается синтез ДНК, что приводит к гибели бактерий. Выживание бактерий зависит от экспрессии фермента, который придает устойчивость к полиаминам (противовоспалительным соединениям, способствующим регенерации тканей и заживлению ран). Полиамины присутствуют в кислой среде кожи и токсичны для стафилококка. Следствием этого является то, что требования к новым соединениям заключаются не только в их активности против устойчивых штаммов, но и в их стабильности при кислом pH кожи [13].

Делафлоксацин за счёт своей изменённой структуры, обладает большей активностью в кислой среде кожи, чем фторхинолоны прошлых поколений. Эффективен против золотистого стафилококка (включая метициллинрезистентные (MRSA), гемолитического стафилококка, групп ангинозных стрептококков (включая *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, и *Streptococcus constellatus*), *Streptococcus pyogenes* и *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*,

Klebsiellapneumoniae, *Legionella* spp., *P.aeruginosa* и *H.pylori*. Исследования *invitro* подтвердили эффективность делафлоксацина в отношении штаммов бактерий, устойчивых к фторхинолонам: *E.coli* через 6 часов и *S.aureus* через 10 часов. Делафлоксацин был разработан Melinta Therapeutics, а затем одобрен FDA в 2017 году для лечения острых бактериальных инфекций кожи и структуры кожи, продается под названием *Vaxdela*®. В исследовании, проведенном CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов) и EUCAST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам) в 2016 году, было обнаружено, что у делафлоксацина самые низкие значения MIC по отношению к MRSA по сравнению с другими антибиотиками, такими как левофлоксацин, цефтаролин, ципрофлоксацин, клиндамицин, линезолид и оксациллин [14].

Были проведены многочисленные исследования для изучения специфических побочных эффектов, связанных с принадлежностью к классу фторхинолонов. В клинических моделях делафлоксацин, по сравнению с моксифлоксацином, не был связан с сердечными нарушениями (такими как удлинение QT) даже в дозах, превышающих терапевтические. Более того, было проведено другое исследование светочувствительности, в котором было обнаружено, что делафлоксацин не является фототоксичным, несмотря на присутствие атома хлора в C8. Тем не менее, профиль безопасности делафлоксацина будет дополнительно продемонстрирован в ходе широкомасштабного применения [15].

Ваборбактам – это новый ингибитор β-лактамаз, циклический фармакофор которого основан на структуре бороновой кислоты. Он усиливает активность только меропенема. Эфир бора позволяет соединению принимать особую конформацию, которая может избирательно ингибировать β-лактамазы по сравнению с сериновыми протеазами млекопитающих. Он препятствует биосинтезу пептидогликанов, прерывая образование бактериальной клеточной стенки посредством ковалентного связывания с PBP (penicillinbinding proteins, пенициллинсвязывающие белки). Выработка карбапенемаз один из механизмов, с помощью которого микроорганизмы развивают резистентность [16]. Существуют также насосы оттока, ферментативные деградации, мутации на уровне порина и изменения целевого сайта. В результате варианты лечения инфекций CRE (карбапенем-резистентные энтеробактерии), к сожалению, ограничены. Основной стратегией прекращения гидролиза антибиотиков, принадлежащих к этому классу, является сочетание β-лактама и ингибитора β-лактамазы (BLI), такого как клавулановая кислота, тазобактам или сульбактам. Последние способны ингибировать вышеупомянутые ESBL (бактерии, вырабатывающие бета-лактамазу расширенного спектра), однако они не обладают активностью в отношении карбапенемаз. Ваборбактам эффективен против энтеробактерий (включая карбапенемустойчивую *K.pneumoniae*).

В последнее время наблюдается непрерывный рост числа инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами, особенно устойчивыми к карбапенему *Enterobacteriaceae*, включенными ВОЗ в список важнейших приоритетных патогенов, представляющих надвигающуюся опасность для мирового здравоохранения. Добавление ваборбактама не улучшило эффективность меропенема против *Acinetobacter* spp. или *P.aeruginosa*, потому что устойчивость таких видов бактерий к карбапенемам была многофакторной: она была вызвана не только выработкой β-лактамаз, но и зависела от других механизмов (одним из них была экспрессия насосов оттока). В этом рандомизированном исследовании фазы 3 Вабомер® (меропенем+ваборбактам) назначался в виде монотерапии пациентам с подтвержденными или подозреваемыми инфекциями CRE (карбапенем-резистентные энтеробактерии) и сравнивался с наилучшим доступным лечением, которое состояло в основном из монотерапии или комбинации нескольких антибиотиков (полимиксин В, колистин, карбапенемы, аминогликозиды, тигециклин или цефтазидим/авибактам). В ходе исследования ассоциация меропенема и ваборбактама продемонстрировала значительное снижение смертности и улучшение клинической безопасности (снижение побочных эффектов, таких как нефротоксичность) и переносимости, и было показано, что это эффективный терапевтический вариант для лечения НАВР/ВАВР (бактериальной пневмонии, связанной с ИВЛ) и бактериемии от CRE [17].

Плазომидин является производным сизомицина. Плазомидин относится к группе 2-дезоксистрептаминов в дополнение к амикацину, гентамицину и тобрамицину. Между положениями 4' и 5' существует двойная связь, которая отсутствует в структурах других аминогликозидов, за исключением нетилмицина, ненасыщенного производного гентамицина, обладающего меньшей ототоксичностью. Он связывается с 30S субъединицей рибосомы бактерии, что приводит к блокировке рибосом на стартовом кодоне (AUG), в результате отслаивается рибосомный комплекс и белок не полностью синтезируется. Наиболее распространенный механизм антибиотикорезистентности состоит в выработке ферментов (ацетилтрансферазы, фосфорилазы, аденозилтрансферазы), которые инактивируют антибиотик посредством реакций конъюгации за счет амино- и оксидильных функций, что делает его менее похожим на сайты связывания в бактериальной рибосоме. Существуют также модификации рибосом, которые вызывают высокую устойчивость: это метилирование специфических оснований (гуанина) рРНК в субъединице 16S. Ферментативная устойчивость к аминогликозидам очень распространена у видов *Enterobacteriaceae*. Плазомидин, особенно у бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, блокирует большую часть модифицирующих аминогликозидных ферментов, инактивирующих аминогликозидные антибиотики. Это связано с инновационной

химической структурой плазмицина по сравнению с другими аминогликозидами. Но, исследования *in vitro* показывают, что устойчивость к плазмицину может возникать в результате метилирования 16S-субъединицы рибосомы [18].

Плазмицин является антибиотиком широкого спектра действия, обладающим активностью против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая энтеробактерии (карбапенемрезистентные бактерии), которые являются патогенами, продуцирующими бета-лактамазу, и штаммы *E.coli*, не чувствительные к аминогликозиду гентамицину. Плазмицин продемонстрировал многообещающую эффективность и безопасность в результатах фазы II при лечении инфекций мочевыводящих путей, что позволило начать два исследования фазы III. Первое – это клиническое исследование EPIC (оценка плазмицина при инфекциях мочеполовой системы), в котором плазмицин вводили внутривенно взрослым пациентам, госпитализированным с осложнённой инфекцией мочевыводящих путей или острым пиелонефритом, оба из которых вызваны Enterobacteriaceae. Второе – это CARE (борьба с устойчивостью к антибиотикам Enterobacteriaceae) рандомизированное исследование, оценивающее эффективность и безопасность комбинированной терапии на основе плазмицина по сравнению с комбинированной терапией на основе колистина для лечения пациентов с инвазивными инфекциями, связанными с CRE (карбапенем-резистентные энтеробактерии), такими как вентиляторно-ассоциированная пневмония (VAP), госпитальная пневмония (HAP) и cUTI. В обоих исследованиях плазмицин оказался хорошо переносимым. Однако у пациента, участвовавшего в исследовании EPIC, была обнаружена обратимая ототоксичность (следовательно, может оказывать негативное действие на плод). Разработанный компанией Achaogen, плазмицин был одобрен FDA в Соединенных Штатах в 2018 году под названием Zemdiri® в качестве альтернативы для лечения с UTI и пиелонефрита, вызванных Enterobacteriaceae spp. (включая *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae*). В Европе плазмицин еще не получил разрешения на продажу [19].

Цефидерокол. Структура цефидерокола аналогична структуре цефепима, цефалоспорины четвертого поколения: оба имеют пирролидиновую группу, связанную с цепью в C3, что приводит к образованию четвертичного аммония. Карбоновая кислота в боковой цепи C7 улучшает проницаемость цефидерокола во внешней мембране. Оксимные и диметильные группы, с другой стороны, повышают устойчивость к гидролизу β-лактамазами. Механизм действия цефидерокола идентичен пенициллинам: блокирование синтеза бактериальной стенки. Он транспортируется внутри бактериальной клетки с помощью систем транспорта железа, расположенных на внешней мембране грамотрицательных клеток. Комплекс железо-сидерофор-антибиотик связывается с переносчиком железа за пределами бактериальной мембраны, и

оно активно транспортируется внутрь бактериальной клетки, минуя защитные системы патогена. После прохождения комплекса через внешнюю мембрану цефидерокол диссоциирует и, как и другие β-лактамы антибиотики, ингибирует PBP, что приводит к гибели бактерии, которая больше не может синтезировать клеточную стенку. Фактически, цефидерокол также сохраняет эффективность в случаях усиления эфлюкс механизма, что является одним из вариантов устойчивости патогенов к карбапенемазам [20].

Цефидерокол обладает абсолютно уникальным антибактериальным спектром против широкого спектра клинически значимых грамотрицательных штаммов, включая не только патогенные микроорганизмы, принадлежащие к семейству Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp., *Shigella flexneri*, *Salmonella* spp., *Vibrio* spp. и *Yersinia* spp.), но и против таких видов бактерий, как *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Burkholderia* spp. Он также обладает активностью против патогенов, таких как *Haemophilus* spp., которые вызывают инфекции дыхательных путей. Более того, этот антибиотик проявляет мощную активность *in vitro* с низкими значениями МИК в отношении нескольких грамотрицательных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью и штаммов-продуцентов β-лактамаз (включая ESBL, серин и металло-карбапенемазу). Основным аргументом в пользу цефидерокола является структурная стабильность в отношении широкого спектра сериновых и металло-β-лактамаз, таких как оксациллинкарбапенемаза и металло-β-лактамаза. В отличие от предыдущих сидерофорных цефалоспоринов, очень хорошая активность цефидерокола *in vitro* поддерживается клинической эффективностью *in vivo*. Цефидерокол был одобрен в качестве инъекционного препарата и, кроме того, является первым цефалоспорином, способным лечить инфекции *A.baumannii*. В 2019 году FDA объявило о своем одобрении под торговой маркой Fetroja® для лечения взрослых пациентов с инфекцией мочеполовой системы, вызванной чувствительными грамотрицательными микроорганизмами, которые имеют ограниченные возможности лечения или не имеют альтернатив. В 2020 году были добавлены показания для лечения HAVP и VABP, вызванных следующими бактериями: *A.baumannii*, *E.coli*, *Enterobacter cloacae*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* и *Serratiamarcescens*. После этого цефидерокол также был одобрен EMA (Европейское агентство лекарственных средств) в апреле 2020 года [21].

Результаты безопасности и эффективности пилотного исследования у пациентов с UTI показали, что у 72,6% прекратились симптомы и произошло уничтожение бактерий через семь дней после лечения по сравнению с 54,6% у пациентов, которые получали альтернативный антибиотик [22].

Претоманид является бициклический нитроимидазолом. Механизм его действия достаточно сложный. Микобактерии могут жить как в аэробных условиях, так и в анаэробных условиях. В аэробных условиях препарат ингибирует превращение гидроксимиколо-

вой кислоты в кетомиколат (т.е. миколовые кислоты, которые вместе с арабиногалактанами и липоарабиноманнанами составляют стенку микобактерий) с последующим накоплением гидроксимиколовой кислоты и истощением кетомиколатов. Кроме того, претоманид также блокирует клеточные дыхательные процессы микобактерий в анаэробной среде за счет выделения оксида азота, который убивает *M.tuberculosis*. Таким образом, претоманид эффективен как в отношении репликации, так и в отношении латентных клеток *M.tuberculosis*, аэробно и анаэробно. Поэтому механизм действия полностью инновационный [23].

В августе 2019 года FDA одобрило претоманид (Dovprela®, PA-824 в клинической разработке), первый противотуберкулезный бициклический нитроимидазо-оксазин, успешно разработанный и зарегистрированный TB Alliance, некоммерческой организацией, основанной в Южной Африке в 2000 году. В 2020 году препарат также получил одобрение от ЕМА в комбинированном режиме с бедаквилином и линезолидом, который можно принимать всего 6 месяцев для лечения туберкулеза с МЛУ (множественной лекарственной устойчивостью) у взрослых и туберкулеза, которые не реагировали на другие обычные антибиотики. Этот режим был эффективен в 89% случаев, зарегистрированных в ходе клинического исследования, в котором оценивалось использование одних и тех же антибиотиков при МЛУ-формах туберкулеза. Кроме того, он также включен в новую схему лечения ВРАМЗ, состоящую из бедахина, претоманида, моксифлоксацина и пиперазида [24].

Океаны являются уникальным источником новых биоактивных натуральных продуктов. В среде обитания, в которой микробы составляют > 98% биомассы, многие организмы вырабатывают вторичные метаболиты антибактериального действия для обеспечения выживания вида. За счёт этой способности их можно использовать для разработки новых антибиотиков и преодоления лекарственной устойчивости. Их уникальные химические структуры и явная антибактериальная активность, вероятно, подразумевают загадочные и новые способы действия. Таким образом, они представляют собой перспективное лечение инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, такими как *P.aeruginosa*, которые стали одним из наиболее опасных патогенов для здоровья человека без эффективных методов лечения. Выделены наиболее эффективные, перспективные, интересные антибиотики, которые были получены из различных обитателей океанов [25].

Антибиотики природного происхождения (из обитателей океанов):

- **Антрахиноны:** майамицин, баквалактоны 1-3, изобензофуранил и фуропиранил 1-2;
- **Макроциклические поликетиды и микрокетиды:** гидроксифуранил-бензоатсидерофорного типа;
- **Алкалоиды:** денигрины А-С, фасзаплизин, катионные амфипатические барбитураты;

- **Пептиды:** эпинецидин-1, сфистин;
- **Полиэфир:** эктейнамицин, наночастицы биогенного серебра.

Майамицин-антибиотик ангуциклинового типа, относится к ароматическому поликетиду, который был получен из *Streptomyces* sp., выделенного из морской губки *Halichondriapanacea* путем изменения условий культивирования. Майамицин, гликозилированный специальным аминсахаром через С-гликозидную связь, проявлял не только хорошую антибактериальную активность в отношении *P.aeruginosa*, но и цитотоксичность в наномолярном диапазоне в отношении восьми линий раковых клеток человека [26].

Баквалактоны 1-3, принадлежащие к семейству макроциклических лактонов из 24 членов, были получены из *Bacillus amyloliquefaciens*, симбионта приливно-отливных красных водорослей *Hypnea valentiae*. Баквалактоны 1-3 проявляли бактерицидную активность в отношении условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих внутрибольничные инфекции, например, метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA), ванкомицинрезистентного *Enterococcus faecalis*, штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью [27].

25-членные макролиды **изобензофуранил и фуропиранил 1-2**, были выделены из морского *B. amyloliquefaciens* и проявили впечатляющую антимикробную активность против *P.aeruginosa*. Их биоактивность *in vitro* была объяснена с помощью исследований физико-химических параметров и молекулярной стыковки: изобензофуранил имеет высокую топологическую площадь полярной поверхности, максимальное количество взаимодействий водородных связей и наилучший показатель сходства с лекарством, что позволяет предположить, что это перспективный ведущий антибиотик. Изобензофуранил проявлял бактерицидную активность широкого спектра действия в отношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка, ванкомицинрезистентного *Enterococcus faecalis* и лекарственно-устойчивых штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [28].

Макроциклические поликетиды и микрокетиды, гидроксифуранил-бензоатсидерофорного типа, обладающие перспективной антибактериальной активностью.

Два новых **гидроксифуранил-бензоатсидерофорного типа**, состоящих из 12-членных макроциклических поликетидов, были выделены из водоросли *Shewanella* и продемонстрировали широкую антибактериальную активность в отношении множества клинических патогенов, включая MRSA (Метициллинрезистентный золотистый стафилококк) и *P.aeruginosa*. Чтобы подтвердить их антимикробную активность *in vitro* в отношении MRSA, производили исследование по стыковке кремния с пенициллинсвязывающим белком 2a (PBP2a) транспептидазой. Исследования показали, что оба соединения могут занимать алло-

стерический сайт РВР2а [29].

Алкалоиды, денигрины А-С, фасзаплизин, катионные амфипатические барбитураты, *invitro* проявляющие значительную антибактериальную активность.

Денигрины А-С были выделены из морской губки *Dendrilla nigra*. Денигрины В-С проявляли высокую антимикробную активность против *P.aeruginosa*, в то время как соединение денигрин А, лишенный п-гидроксифенильной группы в положении С-2, имел меньшую антимикробную активность против *P.aeruginosa* [30].

Фасзаплизин – бисиндольный алкалоид с множественной биологической активностью, первоначально был обнаружен у морской губки *Fascaplysinopsis bergquist*. Была разработана и синтезирована серия бромированных фасзаплизинов, и одно из полученных соединений проявило мощную и избирательную ингибирующую активность в отношении *P.aeruginosa*. Фасзаплизин эффективно индуцирует апоптоз раковых клеток, обладает разнообразной биологической активностью, такой как антибактериальная, противоопухолевая, антиплазмодиевая и т.д. К сожалению, плоская структура фасзаплизина может быть встроена в ДНК, и такое взаимодействие также ограничивает дальнейшее применение фасзаплизина, требуя его структурной модификации [31].

Была разработана серия **катионных амфипатических барбитуратов** из предшественника, обнаруженного у морской арктической мшанки *Tegellac f. spitzbergensis* и австралийской асцидии *Eusynstyelalatericius*. Среди синтезированных производных одно соединение с барбитуратным кольцом продемонстрировало многообещающую антимикробную активность в отношении чувствительных к антибиотикам патогенов и 30 мультирезистентных клинических изолятов, включая *P.aeruginosa*. Он также был эффективен у мышей, инфицированных клиническими изолятами *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [32].

Среди пептидов перспективную активность проявляют эпинецидин-1, сфистин.

Эпинецидин-1 представляет собой пептид из 20 аминокислот, вырабатываемый оранжево-пятнистым морским окунем *Epinephelus coioides* и играющий важную роль в защите рыбы от грамположительных и грамотрицательных бактерий. Синтезированный пептид Ер1-1 обладает разнообразной фармакологической активностью, включая антимикробные, иммуномодулирующие, противоопухолевые и ранозаживляющие свойства. Кроме того, было обнаружено, что он способен оказывать ингибирующее действие на *P.aeruginosa*. Затем была оценена его антибактериальная эффективность на моделях мышинной инфекции, индуцированной *P.aeruginosa*. Эпинецидин-1 увеличил выживаемость инфицированных мышей и уменьшил бактериальную нагрузку во всех исследованных органах без системных токсических эффектов. Кроме того, он смог снизить уровень провоспалительных цитокинов на уровне белка и мРНК. Все результаты

показали, что этот пептид является многообещающим соединением в качестве антибиотика следующего поколения для лечения МЛУ-инфекций [33].

Сфистин – пептид из 38 аминокислот на основе гистона H2А, выделенного из парамамозаина грязевого краба *Scylla*, проявлял широкую антимикробную активность без очевидной цитотоксичности. Его усеченный фрагмент Sph12-38 обладает более сильным антибактериальным эффектом. Как исходный пептид, так и его фрагмент проявляли активность против *P.aeruginosa*. А также они в сочетании с азитромицином или рифампицином *invitro* проявляли значительный синергический эффект против *P.aeruginosa*. Эффективность пептида Sph12-38 *invivo* в комбинации с рифампицином или азитромицином оценивали на модели раны мыши, инфицированной *P.aeruginosa*. По сравнению с группой, получавшей физиологический раствор с фосфатным буфером, пептид в комбинации с рифампицином или азитромицином приводил к полному выздоровлению в течение пяти-семи или четырех-пяти дней, в то время как сам по себе пептид или антибиотик не могли сократить время заживления [34].

Эктейнамицин, полиэфирный антибиотик, полученный из морской *Actinomadura sp.* проявил мощную антибактериальную активность против *Clostridium difficile* *invitro* и *invivo*, при эксперименте на мышей и в введении антибиотика через зонд. Также он проявлял ингибирующую активность по отношению к *P.aeruginosa*. Было обнаружено, что эктейнамицин действует как ионофорный антибиотик через нарушение регуляции транспорта калия [35].

Одной из самых серьезных проблем для здоровья является глобальный рост вспышек инфекционных заболеваний и смертности, связанных с бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Устойчивость к антибиотикам вынуждает людей использовать более вредные, дорогостоящие и низкоэффективные препараты [38]. Это приводит к тому, что исследователи переходят к новым альтернативам, чтобы противостоять этой тревожной ситуации. Ниже рассмотрены несколько нетрадиционных методов борьбы с антибиотикорезистентностью.

Альтернативные методы борьбы с антибиотикорезистентностью

- **Использование наночастиц биогенного серебра**

Известно, что продукты натурального происхождения продемонстрировали потенциал в борьбе с самыми страшными заболеваниями и, следовательно, служат эффективным источником биологически активных соединений, которые могут быть использованы в качестве антибактериальных средств. Данные соединения способны восстанавливать ионы металлов и покрывать наночастицы с образованием биогенных наночастиц (NPS), имеющих антибактериальную активность. В некоторых исследованиях рассматривалось использование экстракта терминалимантала для синтеза наночастиц серебра (TM-AgNPs) и оценка их антибактериальной активности [37].

Получают биогенные ТМ-AgNPs с помощью восстановления нитрата серебра с использованием водных и метанольных экстрактов терминалиимантала. Они имеют анизотропную форму и диаметр от 1183 нм. Антибактериальную активность терминалиимантала и ТМ-AgNPs оценивали в отношении восьми штаммов бактерий с использованием анализа микроразведений бульона. В течение 8 часов оценивали кинетику ингибирования роста биоактивных ТМ-AgNPs на чувствительных штаммах. Их бактерицидный эффект был особенно высок в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Биогенные ТМ-AgNPs потенциально могут быть использованы в качестве альтернативы обычным противомикробным средствам. Ведутся дальнейшие исследования по изучению их антимикробного механизма [38].

• **Использование ингибиторов эффлюксной помпы**

Насосы оттока, присутствующие в цитоплазматической мембране бактерий, избирательно откачивают химические соединения против градиента концентрации. Это один из основных процессов, обеспечивающих устойчивость к антибиотикам. Когда речь идет о бактериях с множественной лекарственной устойчивостью, разработка ингибиторов эффлюксной помпы (ЭПИ) обязательна, так как они являются основными факторами, определяющими лекарственную устойчивость [39].

Классификация ЭПИ по механизму действия:

1. ЭПИ, которые работают путем отделения энергии от откачивающих насосов.
2. ЭПИ, которые непосредственно связывают и ингибируют откачивающие насосы.

ЭПИ обещают значительную эффективность в борьбе с устойчивостью к антибиотикам, в первую очередь, помогая антибиотикам в их способе действия или ослабляя бактерии до того, как антибиотики начнут действовать. На данный момент необходимы дополнительные исследования безопасности данных соединений [40].

Некоторые примеры ЭПИ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика ингибиторов эффлюксной помпы

№	ЭПИ	Источник	Механизм действия	Ингибирующая концентрация
1	EA-371a, EA-371d	<i>Streptomyces</i> MF-EA-371-NS1	МЛУ-помпа MexAB-OprM <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (P. aeruginosa) PAM1032	0,625 мг / л вызвали четырехкратное снижение МИК левофлоксацина
2	Резерпин	Раувольфия змеиная	NorA, TetK, MexA, Bmr золотистого стафилококка, <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	13,2 ± 1,02 мкм и 10 ± 3 мкм соответственно
3	Кверцетин	Камелия китайская	Ингибирует транспорт талинолола в клеточной линии Saco-2 посредством ингибирования P-gr в семействе МЛУ.	Наблюдаемые значения IC50 составляют 97 и 41 мкм талинолола в отсутствие и в присутствии кверцетина
4	Кумарины	Анжелика Гигас	Ингибирует P-gr, MRP-2 и BCRP, действуя в качестве субстрата в <i>S. Aureus</i>	2-5 мкм

• **Использование пептидных нуклеиновых кислот как специфичных противомикробных препаратов**

Была разработана терапия узкого спектра действия, в которой в качестве бактерицидных агентов используются пептидные нуклеиновые кислоты (PNAS). PNAS представляют собой группу соединений, которые взаимодействуют с комплементарными им нуклеиновыми кислотами сильнее, чем природные нуклеиновые кислоты, и имеют модифицированный сахаро-фосфатный остов, в котором сахарные и фосфатные связи заменены повторяющимися N-(2-аминоэтил) глициновыми звеньями, которые соединены с помощью метилкарбонильных линкеров. Они действуют как программируемая имитация ДНК, которая может быть введена в бактериальные клетки для специфического подавления генов с помощью таких механизмов, как остановка транскрипции, образование Р-петли, ингибирование репликации, остановка трансляции и т.д. [41].

Одним из основных ограничений использования PNAS в качестве противомикробных агентов является их доставка в бактериальные клетки из-за их низкой растворимости в воде и высокой молекулярной массы. Это ограничение в основном преодолевается путем модификации олигонуклеотидного остова для повышения гидрофильности или путем интеграции с молекулами, которые могут проникать в клетки и действовать как транспортеры [42].

• **Использование индолпропионовой кислоты**

Индолпропионовая кислота ИПК вырабатывается кишечной микрофлорой человека, в отличие от большинства антибиотиков, вырабатываемых почвенными микробами, имеющих большой объем, плохо поддающихся химической обработке и нарушающих процессы макромолекулярного синтеза, она представляет собой небольшую, химически послушную молекулу, нацеленную на биосинтез аминокислот. ИПК активна в отношении широкого спектра микобактерий, включая устойчивую к лекарственным средствам микобактерию туберкулеза и нетуберкулезные микобактерии [43].

Известно, что метаболит, вырабатываемый микро-

биотой, обнаруживается в сыворотке как здоровых, так и больных туберкулезом людей, а также в некоторых животных моделях [44].

Заключение

В настоящее время проблема антибиотикорезистентности может преодолеваться несколькими путями. В первую очередь, эта борьба находит своё отражение в создании принципиально новых антибактериальных препаратов или совершенствовании уже существующих классов с целью улучшения их эффективности. Уже одобрены для применения такие перспективные препараты как претоманид, плазмицин и ваборбактам. Поиск новых соединений происходит достаточно активно и заставляет учёных обращаться к исследованию объектов окружающей среды морских растений и организмов. Так, обитатели морей и

океанов стали источником сразу нескольких классов соединений: антрахиноны, алкалоиды, полиэферы и т.д., являющихся достаточно перспективными с точки зрения лечения многих инфекций, устойчивых к другим антибиотикам. Это подтверждается результатами испытаний *in vitro*. Создаются препараты, точно угнетающие определённые механизмы развития антибиотикорезистентности. Например, ингибиторы эффлюксной помпы – крайне распространённого пути приобретения резистентности. Также разрабатываются альтернативные препараты на основе наночастиц серебра, проявляющие выраженную антибактериальную активность. Таким образом, существует достаточно широкий спектр мер по преодолению глобальной антибиотикорезистентности, заключающихся в разработке новых препаратов и совершенствовании уже существующих групп антибиотиков.

Список литературы:

1. С сайта ВОЗ: <https://www.who.int/ru/news/item/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed> S *saita* VOZ: <https://www.who.int/ru/news/item/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed>
2. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med.* 2017 Mar 29;90(1):135-145. PMID: 28356901; PMCID: PMC5369031.
3. Wojkowska-Mach J, Godman B, Glassman A, et al. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in Poland; findings and implications. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;15(7):136. doi: 10.1186/s13756-018-0428-8. PMID: 30473786; PMCID: PMC6238284
4. Jain P, Bepari AK, Sen PK, et al. High prevalence of multiple antibiotic resistance in clinical *E. coli* isolates from Bangladesh and prediction of molecular resistance determinants using WGS of an XDR isolate. *Sci Rep.* 2021;24(11):228-59. doi: 10.1038/s41598-021-02251-w. PMID: 34819576; PMCID: PMC8613203
5. Burlyaeva VV. TEIXOBACTIN, THE FIRST OF A NEW CLASS OF ANTIBIOTICS DISCOVERED USING ICHIP TECHNOLOGY. *International Student Scientific Bulletin.* 2019;5(2). (In Russ).
6. Sandle T. Teixobactin: A New Class of Antibiotic. *SOJ Microbiol Infect Dis.* 2015;3(1): 1-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/sojmid/3/1/00128>
7. Jacobsson S, Golparian D, Oxelbark J, Alirol E, Franceschi F, Gustafsson TN, Brown D, Louie A, Drusano G, Unemo M. Pharmacodynamic Evaluation of Dosing, Bacterial Kill, and Resistance Suppression for Zoliflodacin Against *Neisseria gonorrhoeae* in a Dynamic Hollow Fiber Infection Model. *Front Pharmacol.* 2021 May 21;12:682-135. doi: 10.3389/fphar.2021.682135. PMID: 34093206; PMCID: PMC8175963
8. Bradford PA, Miller AA, O'Donnel IJ, Muller JP. Zoliflodacin: oral spiropyrimidinone antibiotic for the treatment of *neisseria gonorrhoea*, including multidrug-resistant isolates. *ACS Infect Dis.* 2020 Jun 12;6(6):1332-1345. doi: 10.1021/acscinfecdis.0c00021. Epub 2020 May 12. PMID: 32329999
9. Horcajada JP, Torre-Cisneros J, Peña C, Fariñas MC. Future alternatives for the treatment of infections caused by enterobacteria producing carbapenemase: what is under development? *EnfermInfecc Microbiol Clin.* 2014 December 32; 4:56-60. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70175-2. PMID: 25542053. (ERAVACCILIN)
10. Chopra I. Glycylcyclines: third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin Pharmacol.* 2001 Oct;1(5):464-9. doi: 10.1016/s1471-4892(01)00081-9. PMID: 11764771
11. Ding L, Yang Y, Zheng C, Sun G, Han R, Guo Y, Yin D, Wu S, Zhu D, Hu F. Activities of Eravacycline, Tedizolid, Norvancomycin, Nemonoxacin, Ceftaroline, and Comparators against 1,871 *Staphylococcus* and 1,068 *Enterococcus* Species Isolates from China: Updated Report of the CHINET Study 2019. *MicrobiolSpectr.* 2022 Dec 21;10(6):e0171522. doi: 10.1128/spectrum.01715-22. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36326536; PMCID: PMC9769667
12. Li P, Wei Y, Li G, Cheng H, Xu Z, Yu Z, Deng Q, Shi Y. Comparison of antimicrobial efficacy of eravacycline and tigecycline against clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* in China: In vitro activity, heteroresistance, and cross-resistance. *MicrobPathog.* 2020 Dec;149:104502. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104502. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32947016
13. Livertox: clinical information and research data on drug-induced liver damage [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases; Delafloxacin. 2012 March 10. 2020. User ID: 31644214.
14. Scott LJ. Delafloxacin: a review of acute bacterial infections of the skin and skin structures. *Medicines.* 2020 August; 80(12):1247-1258. doi: 10.1007 /s40265-020-01358-0. Error in the section: *Medicines.* 2020 September; 80(14):1507. PMID: 32666425; PMCID: PMC7497496
15. Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson S, Lawrence L, Paulson S, Duffy E, Cammarata S. Lack of phototoxicity potential with delafloxacin in healthy male and female subjects: comparison to lomefloxacin. *Photochem PhotobiolSci.* 2018 Jun 13;17(6):773-780. doi: 10.1039/c8pp00019k. PMID: 29721574
16. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson We, Capraro GA, Polk S. Meropenem-Vaborbactam versus ceftazidim-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Chemotherapy of antimicrobial agents.* 2020 April 21;64(5):02313-19. doi: 10.1128/ AAC.02313-19. PMID: 32094128; PMCID: PMC7179589
17. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, Cornely OA, Solomkin J, Bhowmick T, Bishara J, Daikos GL, Felton T, Furst MJL, Kwak EJ, Menichetti F, Oren I, Alexander EL, Griffith D, Lomovskaya O, Loutit J, Zhang S, Dudley MN, Kaye KS. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2018 Dec;7(4):439-455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1. 2018 Oct 1. PMID: 30270406; PMCID: PMC6249182
18. Amanda L Hurst, Kari A. Neemann, Archana Chatterjee, Chapter 55. New antibiotics. *Viral, Parasitic, Bacterial, and Fungal Infections.* Academic Press. 2023:675-698. ISBN 9780323857307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85730-7.00036-9>
19. Livertox: clinical information and research data on drug-induced liver damage [Internet]. Bethesda (MD). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012; April 12: 2019. PMID 31643858.
20. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam

- HJ, Idowu T, Domalaon R, Schweizer F, Zhanel MA, Lagacé-Wiens PRS, Walkty AJ, Noreddin A, Lynch Iii JP, Karlowsky JA. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):271-289. doi: 10.1007/s40265-019-1055-2. PMID: 30712199
21. Since the beginning of the year. Cefiderocol: an overview of serious gram-negative bacterial infections. *Medicines*. 2021 September; 81(13):1559-1571. doi: 10.1007/s40265-021-01580-4. Epub 2021 August 24. Error B: Medications. December 2021;81(18):2167. PMID: 34427896; PMCID: PMC8383240
 22. McCreary EK, Hale EL, Tamma PD. New views on antimicrobial agents: Cefiderocol. *Chemotherapy of antimicrobial agents*. 2021;July16;65(8):e0217120. doi: 10.1128/AAC.02171-20. Epub 2021 July 16. PMID: 34031052; PMCID: PMC8373209
 23. Gils T, Linen L, de Jong BK, Van Deun A, Dekru T. Pretomanid for the treatment of tuberculosis: a systematic review. *Clinical microbiological infection*. 2022 January; 28(1):31-42. doi: 10.1016/j.cmi.2021.08.007. Epub 2021 August 14. PMID: 34400340
 24. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 456199. Pretomanid. 2023 June29: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pretomanid>
 25. Romano G, Almeida M, Varela Coelho A, Cutignano A, Gonçalves LG, Hansen E, Khnykin D, Mass T, Ramšak A, Rocha MS, Silva TH, Sugni M, Ballarin L, Genevière AM. Biomaterials and Bioactive Natural Products from Marine Invertebrates: From Basic Research to Innovative Applications. *MarDrugs*. 2022 Mar 22;20(4):219. doi: 10.3390/md20040219. PMID: 35447892; PMCID: PMC9027906
 26. Schneemann I, Kajahn I, Ohlendorf B, Zinecker H, Erhard A, Nagel K, Wiese J, Imhoff JF. Mayamycin, a cytotoxic polyketide from a strain of *Streptomyces* isolated from the sea sponge *Halichondriapanicea*. *J Nat Prod*. 2010 July 23;73(7):1309-12. doi: 10.1021/np100135b. PMID: 20545334
 27. Chakraborty K, Kizhakkekalam VK, Joy M, Chakraborty RD. Rejection of traditional antibiotic treatment: can macrocyclic lactones from a heterotrophe associated with seaweed? *Microbiol Biotechnol application*. 2020 August; 104(16):7117-7130. doi: 10.1007/s00253-020-10658-0. Epub 2020 July 3. PMID: 32621124. (BAKVALACTONS)
 28. Kizhakkekalam VK, Chakraborty K, Joy M. Oxygen-saturated polyketide complex of macrolides of the elansolide type from marine heterotrophic bacillus as promising antimicrobial agents against pathogens with multidrug resistance. *Antimicrobial Agents Int J*. 2020 Mar; 55(3):105892. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105892. Epub 2020 January 8. PMID: 31926284. (ISOBENZOFURANYL)
 29. Li H, Maimaitim M, Zhou W, Li H., Wang P, Liu W, Sheberle TF, Liu Z, Wang Sai. Discovery of natural products from the marine environment as promising antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. 2022 March 4; 20(3):192. doi: 10.3390/md20030192. PMID:35323491; PMCID: PMC8954164. (hydroxyfuranyl benzoate of siderophoric type)
 30. Murali Krishna Kumar M, Devilal Naik J, Satyavati K, Ramana H, Raghuvir Varma P, PurnaNagasri K, Smita D, Venkata Rao D. Denigrators A-C: new antituberculous 3,4-diarylpyrrole alkaloids from *Dendrillanigra*. *National Edition*. 2014; 28(12):888-94. doi: 10.1080/14786419.2014.891112. Epub 2014 March 21. PMID: 24650250. (Denigrins)
 31. Wang S, Wang S, Li X, Hou Yi, Cao X, Hua X, Li D. Lead fasciaplysin of marine origin: pharmacological activity, general synthesis and structural modification. *Preparations of March*. 2023;21(4):226. doi: 10.3390/md21040226. PMID: 37103365; PMCID: PMC10142289
 32. Paulsen MH, Engqvist M, Ausbacher D, Andersen T, Langer M.K, Haug T, Morello GR, Liikenen LE, Blenke HM, Isaksson J, Yuskevits E, Bayer A, Strem MB. Amphipathic barbiturates as analogues of antimicrobial peptides and eusinstielamides from natural products of the sea, with activity against multi-resistant clinical isolates. *J Med Chem*. 2021 August 12;64 (15):11395-11417. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00734. Epub 2021 July 27. PMID: 34314189
 33. Chi Pi, Man M, Lau Es, Tan LT, On YV, Li VL, Pushparaja P, Chan KG, Li LH, Guo BH. Epinecidin-1, antimicrobial peptide obtained from sea bass (*Epinepheluscoioides*): pharmacological activity and application. *Anterior microbiola*. 2019 November 20;10:2631. doi: 10.3389/fmicb.2019.02631. PMID: 31824449; PMCID: PMC6879556
 34. Li H, Maimaitim M, Zhou W, Li H, Wang P, Liu W, Sheberle TF, Liu Z, Wang Sai. Discovery of natural products from the marine environment as promising antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Preparations*. Mar. 2022 March4; 20(3):192. doi: 10.3390/md20030192. PMID: 35323491; PMCID: PMC8954164. (Sfistin)
 35. Vaiche TP, Alvarenga RR, Piotrowski JS, Duster MN, Warrak SR, Cornilescu G, De Wolfe TJ, Howe I, Brown DR, Ellis GA, Simpkins SV, Nelson J, Myers KL, Steele J, Mori H, Safdar N., Markley JL, Raisky SR, Bugni C. Chemical genomics, elucidation of the structure and in Vivo studies of anticlostridialecetinamycin of marine origin. *ACS Chem Biol*. 2017 September 15; 12(9):2287-2295. doi: 10.1021/acschembio.7b00388. Epub 2017, July 26. PMID: 28708379; PMCID: PMC5697710. (Ecteynamycin)
 36. UttpalAnand, M. Karpena, Monica Kowalska-Guralska, P. Garcia-Perez, KumariSunita, Elsa Bontempi, Abhijit Day, Miguel A. Prieto, YaroslavProchkov, Jesus Simal-Gandara. Safer plant-based nanoparticles for combating bacterial resistance to antibiotics: a comprehensive review of their potential applications, recent achievements and Prospects for the Future. *Science of the Total Environment*. 2022;(821):153472, ISSN 0048-9697, <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153472>
 37. Parashar S, Sharma MK, Garg C, Garg M. Green Synthesized Silver Nanoparticles as Silver Lining in Antimicrobial Resistance: A Review. *CurrDrugDeliv*. 2022;19(2):170-181. doi: 10.2174/1567201818666210331123022. PMID: 33797368
 38. Majumuo MS, Sibuyi NR, Tincho MB, Mbeku M, Boyom FF, Meyer M. Increased antibacterial activity of biogenic silver nanoparticles synthesized from mantaliterminalia extracts. *International Nanomedicine*. 2019 November 19; 14:9031-9046. doi: 10.2147/IJN.S223447. PMID: 31819417; PMCID: PMC6875292
 39. Konwar AN, Hazarika SN, Bharadwaj P. et al. New unconventional approaches to the fight against antibiotic resistance. *CurrMicrobiol*. 2022;79(330) <https://doi.org/10.1007/s00284-022-03029-7>
 40. AlMatar M, Albarri O, Makky EA, Köksal F. Efflux pump inhibitors: new updates. *PharmacolRep*. 2021 Feb; 73(1):1-16. doi: 10.1007/s43440-020-00160-9. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32946075
 41. Narenji H, Gholizadeh P, Aghazadeh M, Rezaee MA, Asgharzadeh M, Kafil HS. Peptide nucleic acids (PNAs): currently potential bactericidal agents. *Biomed Pharmacother*. 2017 Sep; 93:580-588. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.092. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28686972
 42. Lee HT, Kim SK, Yoon JW. Antisense peptide nucleic acids as a potential anti-infective agent. *J Microbiol*. 2019 Jun; 57(6):423-430. doi: 10.1007/s12275-019-8635-4. Epub 2019 May 27. PMID: 31054136
 43. Negatu DA, Gengenbacher M, Dartoa V, Dick T. Indolpropionic acid, an unusual antibiotic produced by the intestinal microbiota, with anti-inflammatory and antioxidant properties. *Frontal microbiol*. 2020 October 27; 11:575586. doi: 10.3389/fmicb.2020.575586. PMID: 33193190; PMCID: PMC7652848
 44. Jiang H, Chen C, Gao J. Extensive Summary of the Important Roles of Indole Propionic Acid, a Gut Microbial Metabolite in Host Health and Disease. *Extensive Summary of the Important Roles of Indole Propionic Acid, a Gut Microbial Metabolite in Host Health and Disease*. *Nutrients* 2022 Dec 28;15(1):151. doi: 10.3390/nu15010151. PMID: 36615808; PMCID: PMC9824871

DOI: 10.24412/2707-6180-2023-65-156-163

УДК 616.72-007.281-009.7

МРНТИ 76.29.40, 76.29.51

СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Л.Р. АХМАДЕЕВА, Е.О. ГОЛДЫРЕВ¹, Р.Р. ГИЗАТУЛЛИН¹, Э.Н. АХМАДЕЕВА¹,
А.П. ЕРМАГАМБЕТОВА²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Башкортостан

²Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Ахмадеева Л.Р. – <https://orcid.org/0000-00002-1177-6424>, SPIN-код: 1601-6079

Голдырев Е.О. – <https://orcid.org/0009-0003-5307-3123>

Гизатуллин Р.Р. – <https://orcid.org/0000-0002-2418-0945>, SPIN-код: 7326-3722

Ахмадеева Э.Н. – <https://orcid.org/0000-0003-4902-8015>

Ермагамбетова А.П. – <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографиялық ссылақ:

Akhmadeyeva L.R. Golyrev Ye.O. Gizatullin R.R. Akhmadeyeva E.N. Yermagambetova A.P. Ehlers-Danlos Syndrome: Clinical Observation from Practice. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):156-163.

Ахмадеева ЛР, Голдырев ЕО, Гизатуллин РР, Ахмадеева ЭН, Ермагамбетова АП. Элерс-Данлос синдромы: тәжірибедегі клиникалық бақылау. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):156-163

Ахмадеева ЛР, Голдырев ЕО, Гизатуллин РР, Ахмадеева ЭН, Ермагамбетова АП. Синдром Элерса-Данлоса: клиническое наблюдение из практики. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):156-163

Ehlers-Danlos Syndrome: Clinical Observation from Practice

L.R. Akhmadeyeva¹, Ye.O. Goldyrev¹, R.R. Gizatullin¹, E.N. Akhmadeyeva¹, A.P. Yermagambetova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The article presents a clinical case of Ehlers-Danlos syndrome in a 24-year-old man. This syndrome is a heterogeneous group of autosomal dominant inherited diseases characterized by impaired development of the molecular structure of collagen, which leads to articular hypermobility, excessive extensibility and vulnerability of the skin, as well as pronounced fragility of tissues throughout the body. The authors present the classification, epidemiology of the Ehlers-Danlos syndrome, consider in detail the issues of etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of the Ehlers-Danlos syndrome.

The incidence of Ehlers-Danlos syndrome is about 1/5000 in the general population. Currently, this nosological form often remains undiagnosed, which creates difficulties for clarifying epidemiological data. The development of Ehlers-Danlos syndrome is based on genetic mutations that affect the development of collagen of one type or another or tenascin, depending on the type of syndrome. Defective collagen in the developing organism plays the role of a failed scaffold based on randomly oriented, mechanically unreliable fibrous structures. This defect in the development of collagen leads to the defeat of all organs and tissues containing collagen fibers: ligamentous-articular apparatus, tendons, integuments, walls of hollow organs and vessels. The consequence of the above changes is reduced strength, weakness of connective tissue structures, which usually leads to chronic pain.

The diagnosis of the Ehlers-Danlos syndrome is based on a thorough clinical examination: the collection of complaints, the study of the history of the disease and the life of the patient, the data of the physical examination. It is also necessary to find out data on the patient's heredity with subsequent histochemical analysis to identify defective proteins. The material is presented in order to improve the quality of diagnosis and treatment of patients with Ehlers-Danlos syndrome by neurologists, pediatricians and other specialists.

Keywords: *Ehlers-Danlos syndrome, collagen fibers, articular hypermobility, chronic pain, skin hyperelasticity, desmogenesis imperfecta.*

Элерс-Данлос синдромы: тәжірибедегі клиникалық бақылау

Л.Р. Ахмадеева¹, Е.О. Голдырев¹, Р.Р. Гизатуллин¹, Э.Н. Ахмадеева¹,
А.П. Ермагамбетова²

¹Башқұрт мемлекеттік медицина университеті, Уфа, Башқұртстан

²Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан



Ермагамбетова А.П.
e-mail: aiguler72@mail.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
13.07.2023

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
22.09.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Мақалада 24 жастағы ер адамда Элерс-Данлос синдромының клиникалық жағдайы келтірілген. Бұл синдром коллагеннің молекулалық құрылымының дамуының бұзылуымен сипатталатын аутосомды-доминантты тұқым қуалайтын аурулардың гетерогенді тобы болып табылады, артикулярлық гипермобилділікке, терінің шамадан тыс созылуына және осалдығына, сондай-ақ бүкіл денедегі тіндердің айқын сынғыштығына әкеледі. Авторлар Элерс-Данлос синдромының жіктелуін, эпидемиологиясын ұсынады, Элерс-Данлос синдромының этиологиясы, патогенезі, клиникалық көрінісі, диагностикасы және емі мәселелерін егжей-тегжейлі қарастырады.

Элерс-Данлос синдромының жиілігі жалпы популяцияда шамамен 1/5000 құрайды. Қазіргі уақытта бұл нозологиялық түрі жиі диагнозсыз қалады, бұл эпидемиологиялық деректерді нақтылауда қиындықтар тудырады. Элерс-Данлос синдромының дамуы синдром түріне байланысты бір немесе басқа түрдегі коллагеннің немесе тенасциннің дамуына әсерететін генетикалық мутацияларға негізделген. Дамып кележатқан ағзадағы ақаулы коллаген кездейсоқ бағдарланған, механикалық сенімсіз талшықты құрылымдарға негізделген сәтсіз тірек рөлін атқарады. Коллагеннің дамуының бұл ақауы құрамында коллаген талшықтары бар барлықорғандар мен тіндердің: байлам-арттикулярлықаппараттар, сіңірлер, қабықтар, қуыс мүшелер мен тамырлардың қабырғалары зақымдануына әкеледі. Жоғарыда аталған өзгерістердің салдары әдетте созылмалы ауырсынуға әкелетін дәнекер тіннің құрылымдарының күші, әлсіздігі төмендейді.

Элерс-Данлос синдромының диагнозы мұқият клиникалық тексеруге негізделген: шағымдарды жинау, ауру тарихын және науқастың өмірін зерттеу, физикалық тексеру деректері. Сондай-ақ ақаулы белоктарды анықтау үшін науқастың тұқым қуалаушылығы туралы деректерді кейіннен гистохимиялық талдау арқылы анықтау қажет. Материал невропатологтардың, педиатрлардың және басқа мамандардың Элерс-Данлос синдромы бар науқастарды диагностикалау және емдеу сапасын жақсарту мақсатында ұсынылған.

Негізгі сөздер: Элерс-Данлос синдромы, коллаген талшықтары, артикулярлық гипермобилділік, созылмалы ауырсыну, терінің гиперсерпимділігі, жетілмеген десмогенез

Синдром Элерса-Данлоса: клиническое наблюдение из практики

Л.Р. Ахмадеева¹, Е.О. Голдырев¹, Р.Р. Гизатуллин¹, Э.Н. Ахмадеева¹, А.П. Ермагамбетова²

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Башкортостан¹
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан²

В статье представлен клинический случай синдрома Элерса-Данлоса у мужчины 24-х лет. Данный синдром представляет собой гетерогенную группу наследуемых по аутосомно-доминантному типу заболеваний, характеризующихся нарушением развития молекулярной структуры коллагена, что приводит к суставной гипермобильности, чрезмерной растяжимости и ранимости кожи, а также выраженной хрупкости тканей всего организма. Авторами представлены классификации, эпидемиология синдрома Элерса-Данлоса, подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения синдрома Элерса-Данлоса.

Частота встречаемости синдрома Элерса-Данлоса около 1/5000 в общей популяции. В настоящее время данная нозологическая форма часто остается не диагностированной, что создает трудности для уточнения эпидемиологических данных. В основе развития синдрома Элерса-Данлоса лежат генетические мутации, влияющие на развитие коллагена того или иного типа или тенасцина в зависимости от типа синдрома. Дефектный коллаген в развивающемся организме играет роль несостоятельного каркаса на основе беспорядочно ориентированных, механически ненадежных волоконистых структур. Этот дефект развития коллагена приводит к поражению всех органов и тканей, содержащих коллагеновые волокна: связочно-суставного аппарата, сухожилий, наружных покровов, стенок полых органов и сосудов. Следствием вышеописанных изменений является сниженная прочность, слабость соединительнотканых структур, что и приводит, как правило, к хронической боли.

В основе диагностики синдрома Элерса-Данлоса лежит тщательное клиническое обследование: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и жизни пациента, данные физикального обследования. Необходимо выяснить также данные о наследственности пациента с последующим гистохимическим анализом с

целью выявления дефектных белков. Материал представлен с целью улучшения качества диагностики и лечения пациентов с синдромом Элерса-Данлоса врачами-неврологами, педиатрами и другими специалистами.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данлоса, коллагеновые волокна, суставная гипермобильность, хроническая боль, гиперэластичность кожи, несовершенный десмогенез

Синдром Элерса-Данлоса (далее СЭД) (син. Э-Д; англ. *Ehlers-Danlos Syndrome*, «гиперэластичность кожи» («Cutishyperelastica»), несовершенный десмогенез, синдром Черногубова-Элерса-Данлоса) – это гетерогенная группа наследуемых по аутосомно-доминантному типу заболеваний, характеризующихся нарушением развития молекулярной структуры коллагена [1], что приводит к суставной гипермобильности, чрезмерной растяжимости и ранимости кожи, а также выраженной хрупкости тканей всего организма.

Существует 6 основных типов:

- Классический
- Гиперподвижность
- Сосудистые проявления
- Кифосколиоз
- Артрохалазия
- Дерматоспараксис

Наиболее современная классификация 2017 г. содержит описание 13 типов синдрома [2]:

- Классический тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Классический-подобный тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Клапанно-сердечный тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Сосудистый тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Артрохалазийный тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Дерматоспараксисный тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Кифосколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Синдром хрупкой роговицы, аутосомно-рецессивное наследование;
- Спондилодиспластический тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Мышечно-контрактурный тип, аутосомно-рецессивное наследование;
- Миопатический тип, аутосомно-доминантное наследование;
- Периодонтальный (зубной) тип, аутосомно-доминантное наследование.

Эпидемиология, этиология и патогенез СЭД.

СЭД всегда считался редкой патологией, частота встречаемости – ~1/5000 в общей популяции. Однако на сегодняшний день становится очевидным, что данная нозологическая форма часто остается не диагностированной [3], что создает трудности для уточнения эпидемиологических данных.

Гипермобильный тип СЭД [4] имеет частоту встречаемости от 6 до 57% среди женщин и от 2 до 35% среди мужчин. СЭД выявляется чаще у африканцев, чем у представителей белой расы.

В основе развития СЭД лежат генетические мутации, влияющие на развитие коллагена того или иного типа или тенацина (в зависимости от типа синдрома). Дефектный коллаген в развивающемся организме играет роль несостоятельного каркаса на основе беспорядочно ориентированных, механически ненадежных волокнистых структур. Этот дефект развития коллагена приводит к поражению всех органов и тканей, содержащих коллагеновые волокна (связки, суставы, сухожилия, наружные покровы, стенки полых органов и сосудов). Следствием вышеописанных изменений является сниженная прочность, слабость соединительнотканых структур, что и приводит, как правило, к хронической боли [5].

У данного пациента преобладает симптоматика гипермобильного типа синдрома Элерса-Данлоса. Основную роль в диагностике СЭД играет клиническое обследование: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и жизни пациента, а также данные физикального обследования. Немаловажное значение имеют данные о наследственности пациента [6]. Лишь после тщательного клинического обследования имеет смысл проводить гистохимический анализ с целью выявления дефектных белков.

Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование

Большие критерии: генерализованная гипермобильность суставов. Пять признаков из следующих 12 критериев системного вовлечения соединительной ткани для диагностики гипермобильного типа: 1) мягкая или бархатистая кожа; 2) легкая гиперрастяжимость кожи; 3) стрии в паху, на бедрах, в груди и/или животе у подростков без предыдущего значительного увеличения или потери массы тела; 4) двусторонние пьезогенные папулы; 5) повторные или множественные абдоминальные грыжи (пупочная, паховая, бедренная); 6) атрофические рубцы как минимум в двух регионах, без формирования рубцов по типу папиросной бумаги; 7) тазовый, ректальный и/или маточный пролапс у детей; 8) скученность роста зубов и высокое или узкое небо; 9) арахнодактилия, положительный признак запястья (Штейнберга) с обеих сторон; положительный признак большого пальца (Уолкера) с обеих сторон; 10) соотношение размаха рук к длине тела >1,05; 11) пролапс митрального клапана, выявленный при эхокардиографии в соответствии со строгими диагностическими критериями; 12) дилатация корня

аорты более 2 STD по Z-критерию [7]. Либо один признак или более в сочетании с отягощенным семейным анамнезом.

Мышечно-скелетные осложнения: 1) боль в 2х и более конечностях, повторяющаяся ежедневно в течение как минимум 3 мес.; 2) хроническая распространенная боль в течении 3 мес.; 3) повторные суставные вывихи и нестабильность, не связанные с травмой: а) 3 и более атравматических вывиха в 1 суставе или 2 и более вывиха в 2 разных суставах в разное время; б) медицинское подтверждение нестабильности суставов в 2 различных областях, не связанных с травмой.

Для постановки диагноза необходимо сочетание трех больших критериев

Критерии исключения: 1) отсутствие необычной хрупкости кожи; 2) исключение других наследуемых и приобретенных заболеваний соединительной ткани, в т.ч. ревматологических; 3) исключение альтернативных диагнозов (гипермобильного синдрома, других типов СЭД, синдромов Марфана, Лоеса-Дитца, скелетных дисплазий). Диагнозы могут быть исключены по данным анамнеза, осмотра или молекулярно-генетического тестирования.

Хроническая боль – одна из самых распространенных жалоб, которую предъявляют пациенты с СЭД, особенно часто этот симптом встречается при самом распространенном типе СЭД – гипермобильном. Хроническая боль существенно снижает качество жизни пациента вплоть до инвалидизации. Боль зачастую является основным симптомом данного заболевания, согласно некоторым данным, от 80% до 90% пациентов сообщают о той или иной форме хронической боли.

Общие характеристики хронической боли и последовательность изменений симптомов при СЭД следующие: в молодом возрасте у пациентов с суставной гипермобильностью могут возникать множественные травмы [8], вывихи/подвывихи суставов [9], а также боли в суставах в период роста ребенка [10, 11]. Условно это можно характеризовать как 1-ю клиническую стадию. Преобладает ноцицептивная чувствительность. Далее на 2-й стадии возникают и начинают преобладать различные скелетно-мышечные боли (артралгии/миалгии, энтезопатии) и внесуставные боли (желудочно-кишечные, тазовые, головные) [12]. Для 3-й клинической стадии характерны невропатическая боль (синдром защемленного нерва), периферические парестезии, комплексный регионарный болевой синдром, признаки центральной сенситизации (гипералгезия, аллодиния, гиперчувствительность) [13]. Для 4-ой клинической стадии характерны ощущение боли с выраженной усталостью, висцеральные осложнения, нарушения со стороны сердца и вегетативной нервной системы [14, 15].

Проведен ряд исследований, основной задачей которых являлось структурирование болевых проявлений по группам для организации правильного подхода к купированию хронического болевого синдрома [16, 17].

Скелетно-мышечная боль. Как правило, суставная боль является первым вариантом проявления боли при данном заболевании [18]. Болевые ощущения начинаются остро, как результат травм, вывихов и растяжений, с феноменом нарастающих болей. Чаще всего вовлеченными в болевой процесс оказываются плечевые суставы (80%), кисти (75%) и колени (71%). Болезненность в I пальце кисти нередко приводит к нарушению мелкой моторики. Также пациенты отмечают склонность к потере равновесия и падениям. Повторяющиеся вывихи ввиду слабости суставов и связанные с ними болевые ощущения формируют у многих пациентов так называемую кинезиофобию (страх движений). Хроническую утомляемость отмечают до 95% пациентов, некоторыми из них (особенно старшего возраста) это переносится тяжелее, чем боль [19].

Очень часто встречаются хроническая боль и инвалидизирующие вывихи (подвывихи) в височно-нижнечелюстном суставе (до 70% пациентов), что требует особых подходов к диагностированию этих пациентов и их ведения стоматологом [20, 21].

Невропатия. Примерно 70% пациентов предъявляют жалобы на головные боли и боли в позвоночнике [22]. Компрессионные и аксональные невропатии считаются основной причиной парестезий, онемения и дизестезии у пациентов с СЭД. Часто возникают ущемление и травматизация локтевого нерва. Боль часто появляется в покое, и у пациентов с выраженными болевыми ощущениями нередко диагностируются изменения в структуре нервного волокна [23].

Генерализованная гипералгезия – низкий общий болевой порог и повышенная болевая готовность в сочетании с возбудимостью, как правило, свидетельствуют о невропатическом характере болей при СЭД [24].

Психологические проблемы, связанные с болью. Психологические расстройства, усталость, нарушения сна нередко сопровождают пациентов, что может отрицательно повлиять на болевые ощущения и прогрессию симптоматики [25], а впоследствии способствовать хронизации процесса и развитию инвалидности [26]. До 70% пациентов избыточно тревожны, у некоторых из них наблюдаются панические атаки. Почти половина пациентов прибегают к использованию психотропных средств из-за развития у них кинезиофобии, тревожности, повышенной возбудимости, а также «готовности к боли» или ее ожидания. Все чаще подтверждается взаимосвязь СЭД с депрессией, биполярным расстройством, аутизмом, синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, соматическими расстройствами [27].

Лечение синдрома Элерса-Данлоса. Подход к лечению СЭД должен быть комплексным и в большей степени индивидуальным для каждого конкретного пациента [28], ввиду клинического многообразия проявлений заболевания и состоять из применения обезболивающих препаратов, физиотерапевтических

процедур, лечебной физкультуры, психотерапии, в некоторых случаях необходимо проводить хирургические вмешательства, также следует контролировать течение имеющихся заболеваний.

Ведение пациента должно осуществляться преимущественно с применением консервативных мер – это наиболее предпочтительно из-за хрупкости тканей пациента [29].

Лекарственная терапия. При легкой и умеренной степени выраженности боли пациентам рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС), соответственно. Их использование помогает устранить дискомфорт, испытываемый пациентом, но связано с риском развития побочных эффектов, в т.ч. со стороны желудочно-кишечного тракта, и, как известно, отрицательно влияет на структуру соединительной ткани.

При выраженном болевом синдроме, который не купируется НПВП, а также при противопоказаниях к применению НПВП и ГКС, например, при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, могут быть применены сильнодействующие болеутоляющие вещества – опиоиды, использование которых является популярной практикой на Западе. Однако применять их следует непродолжительно [30]. Существуют убедительные доказательства того, что длительное использование опиатов опасно из-за высокой вероятности формирования привыкания. Альтернативным вариантом является трамадол с его серотонинергическим и обезболивающим эффектом, успешно справляющийся со стойкими болевыми ощущениями.

Миорелаксанты, такие как баклофен, показаны при мышечных спазмах, но не рекомендуются для регулярного использования из-за теоретического риска усиления нестабильности суставов, что в свою очередь может привести к прогрессии болевых ощущений.

Эксперты указывают на то, что длительное использование только медикаментозных средств без применения немедикаментозных методов часто оказывается неэффективным.

Лечебная физкультура. Основной частью лечения пациентов с болевым мышечно-суставным синдромом на фоне гипермобильности суставов без осложнений является укрепление мышц, окружающих проблемные суставы. В первую очередь, необходима тренировка трапециевидных мышц, поперечных мышц живота, мышц бедра. В случае, если боль связана с движением, пациентам рекомендуются изометрические нагрузки – статическое напряжение мышц с минимальным движением в суставах. Если мышечно-суставная боль связана с гиподинамией и длительными статическими позами, то показано сочетание изометрических и изокинетических видов нагрузок, когда напряжение мышц сочетается с движением в суставах [28].

Для улучшения проприоцептивного чувства следует использовать ортезирование, гимнастический мяч и балансирующую доску. Во время выполнения этих упражнений для улучшения контроля над дви-

жениями, желательно, использовать зеркала. Занятия в бассейне позволяют укрепить все основные группы мышц с одновременным снятием осевой нагрузки с суставов и позвоночника. Все перечисленные выше виды тренировок направлены на увеличение мышечной силы, а не объема мышц. Ключевую роль играет увеличение тонуса мышц и улучшение нейромышечной координации.

Физиотерапия. Основная цель физиотерапии – улучшение качества жизни пациентов. Ряд исследований доказали эффективность массажных процедур в отношении острой и хронической боли. Кроме того, такие методики, как мануальная терапия, использование ортопедических поддерживающих корсетов, воротников, а также мягкая, атравматичная растяжка приносят существенную пользу пациентам. Было также установлено, что применение физиотерапии и ортопедических стелек дают очень высокие результаты. Болевые ощущения в височно-нижнечелюстном суставе требуют активного контроля со стороны хорошо знакомого с данной проблемой врача-ортодонта.

Психологическая помощь. Рекомендуется обращение к когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) как к основному варианту профессиональной психологической помощи пациенту, страдающему хроническим болевым синдромом. КПТ доказала свою эффективность при связанных с СЭД расстройствах, таких как тревога и депрессия.

Образ жизни. Пациенты должны быть осведомлены о рисках травм, о том, как их предотвратить. Пациент должен контролировать массу тела, мышечный тонус и поддерживать тело в хорошей форме. Отказ от курения также играет немаловажную роль в улучшении состояния пациента.

Инвазивные методы лечения. Существует мнение, что пациенты с СЭД обладают резистентностью к местной анестезии, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. В некоторых ситуациях при выраженном болевом синдроме применяется местная анестезия.

Радиочастотные методы могут улучшить самочувствие пациентов, их функциональность и снизить болевые ощущения, однако эффективность этих методов в долгосрочной перспективе не установлена.

Клинический пример. Пациент К., 24-х лет. Жалобы на момент осмотра на головокружение, шаткость при ходьбе, мышечную слабость, быструю утомляемость, отсутствие концентрации внимания, снижение памяти и умственной активности – пациент перестал обучаться в колледже по специальности; боли в разных отделах позвоночника и в области правого тазобедренного сустава, боли в мышцах при нагрузках, в т.ч. в мышцах лица.

Анамнез жизни. Родился в Республике Башкортостан. Холост, детей нет. Вредные привычки отрицает. Туберкулез, ВИЧ, сахарный диабет, язвенную болезнь, сахарный диабет, гепатиты и венерические заболевания отрицает. Перенесенные

и сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит; врожденный порок сердца (двустворчатый аортальный клапан); шум в ушах около 15 лет; запоры много лет; плоскостопие; сколиоз; дисформия желчного пузыря. Принимает препараты панкреатина. Операции, травмы – компрессионные переломы позвонков ThXII и LI в возрасте 10 и 12 лет. Травма левого колена в 6 лет. Переливания компонентов крови не проводились. Наследственный анамнез отягощен по сердечно-сосудистой патологии, остеопорозу, онкопатологии. Аллергические реакции на лекарственные препараты: пенициллин – рвота, никотиновая кислота – жар в теле, карбамазепин – сыпь.

Анамнез заболевания (собран со слов пациента и его мамы). Считает себя больным с детства. Ребенок родился от первой беременности при стимуляции родов на две недели раньше срока, использовали щипцы (со слов мамы). Со слов мамы, наблюдался неврологом с рождения ввиду синдрома гипервозбудимости. В возрасте 6-ти лет начала снижаться острота зрения. Наблюдался с диагнозами: синдром Марфана, нарушение обмена гомоцистеина. Состоит на диспансерном учёте у генетика с 13-ти лет. Диагноз: Синдром Элерса-Данлоса (СЭД) был установлен в возрасте 16-ти лет. Головные боли наблюдаются около 10-ти лет, снижение умственной деятельности около 5-ти лет, эпизоды ощущения жара в теле 6-7 лет. Ухудшение состояния в виде нарастания всех жалоб происходило в течение последних 2-х лет. Мама пациента связывает ухудшение состояния с однодневными военными сборами в 2019 году, после чего усилилась симптоматика в виде нарастания общей слабости, головной боли, появления «дрожания» во всех группах мышц. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно с временным кратковременным эффектом. В том числе проходил лечение у психотерапевта около 3-х лет назад: были проведены сеансы психотерапии и назначен приём amitриптилина на протяжении одного года.

Объективный статус. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Удовлетворительного питания. Кожные покровы физиологической окраски и влажности, чистые. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненны. Язык влажный, чистый. В зеве гиперемии и налетов нет. Температура тела 36,6С°. Костно-суставной аппарат визуально и пальпаторно без патологии. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, без видимо расширенных вен и пульсаций. Над всеми отделами легких перкуторно ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 90 ударов в минуту, дефицита пульса нет. Шумы не выслушиваются. Границы сердца не расширены: левая – на 1,5 см кнутри от среднеключичной линии, верхняя – треть ребро, на 1,0 см кнутри от правого края грудины.

АД 120/70 мм рт.ст. Живот симметрично участвует в акте дыхания, не вздут, мягкий, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, мочеиспускание не нарушены. Отеков нет.

Неврологический статус. Сознание: ясное. Контакт доступен, адекватен. Глазные щели равные, зрачки D=S. Объём движения глазных яблок в полном объеме. Реакция зрачков на свет сохранна. При взгляде в стороны, больше вправо, у пациента возникает диплопия (в т.ч. при монокулярном зрении). Нистагма нет. Язык – по средней линии. Речь не нарушена. Глотание не нарушено. Положительный хоботковый рефлекс. Сила в конечностях – 5 баллов. Нормотонус в мышцах конечностей. Отмечается непостоянный постурально-кинетический тремор в пальцах вытянутых рук, усиливающийся при волнении и уменьшающийся при отвлечении внимания. Глубокие физиологические рефлексы умеренной живости, D=S. Патологические рефлексы не выявлено. В позе Ромберга неустойчив – шаткость. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет точно, с незначительным интенционным тремором. Походка с элементами атаксии. При исследовании глубокой чувствительности нарушений нет. При исследовании поверхностной чувствительности даёт явления гиперестезии во всём теле, лице, конечностях (более выражены ощущения в лице). Болезненность возникает при пальпации точек выхода тройничного нерва, глазных яблок, козелков. Верхних менингеальных знаков нет. При исследовании симптома Кернига – пассивные движения без ограничений, даёт выраженное ограничение активных движений в ногах в коленных суставах из-за «тянущих болей в бёдрах и икрах». Фиксирован на своих ощущениях, в поведении демонстративен. На просьбу провести осмотр в положении лёжа и при переходе в это положение начал тяжело дышать открытым ртом, но при отвлечении внимания дыхание восстановилось.

Ранее были проведены исследования

Гейдельбергская ретинальная томография от 26.04.21 г. (в динамике от 19.10.20 г.): OD – визуализируется проминенция диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки в стекловидное тело до 0,331 мм. Границы ДЗН ступенчатые, определить не удаётся. OS – стереометрические параметры HRT стабильны.

Окулист НИИ глазных болезней от 19.10.20 г.: OU застойный ДЗН. Миопия высокой степени. Сложный миопический астигматизм.

Окулист от 19.03.21 г.: OU застойный ДЗН. Миопия высокой степени с астигматизмом.

Гастроэнтеролог от 28.05.21 г. Диагноз: Хронический паренхиматозный панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, средней тяжести, обострение. Соп.: Хронический поверхностный гастрит, средней тяжести, обострение. РЭРБ с эзофагитом I ст. Дисформия желчного пузыря.

Уролог от 22.05.21 г. Диагноз: Мочекаменная болезнь. Камень левой почки.

Травматолог-ортопед от 10.03.21 г. Диагноз: Полиостеоартроз. Остеоартроз суставов верхних и нижних конечностей. Болевой синдром. Распространенный остеохондроз позвоночника в стадии обострения с корешковым синдромом. Болевая форма. S-образный сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника 2 степени. Даны рекомендации.

Генетик от 16.02.21 г. Диагноз: Системная дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса-Данлоса 2 типа. S-образный сколиоз позвоночника, остеохондропатия со множественными грыжами Шморля, нестабильность шейного отдела позвоночника, синдром гипермобильности суставов, плоскостопие 3 ст., двухсторонний подвывих надколенников, артроз коленных суставов, ПМК 1-2 ст., миопия высокой степени, астигматизм. Сопутствующий диагноз: ВПС-двустворчатый аортальный клапан. Энцефалопатия резидуально-органическая, дисциркуляторная (на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника (ШОП), аномалия Киммерли, базилярная импрессия). Синдром внутрисердечной гипертензии, вестибуло-атактический синдром.

Кардиохирург от 11.01.19 г. Диагноз: ВПС. Двустворчатый аортальный клапан. Аортальная недостаточность 1 ст. Осл.: ХСН 0. Соп.: Проплап митрального клапана 1 ст.

Спидилогаммы ГОП от 11.05.21 г. Заключение: рентгенологические признаки сколиоза грудного отдела позвоночника I степени.

Спидилогаммы ШОП от 11.05.21 г. Заключение: рентгенологические признаки остеохондроза ШОП, аномалии Киммерли, нестабильности С4 и С5 позвонков.

МРТ головного мозга от 28.03.2019 г.: При «нативном» МР картина умеренной внутренней симметричной вентрикуломегалии. Данных за наличие изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено. МР признаки мелкой кисты кармана Ратке. Косвенные МР признаки ВЧГ. МР картина полипа левой верхней челюсти пазухи носа.

МРА от 28.03.19 г.: МР-картина асимметрии интракраниальных сегментов позвоночных артерий, снижение кровотока по глазничным артериям, дополнительного изгиба правой ВСА, варианта развития Виллизиева круга.

МРТ ХСО с в/в контрастированием от 06.02.20 г.: МР-признаки кистозного образования в сельлярной области (киста карма Ратке). МР-признаки полипа

правой верхнечелюстной пазухи.

МРТ ПКООП от 12.03.20 г.: МР-признаки остеохондроза ПКООП I ст. по Зекеру. Протрузии дисков Th12/L1, L1/L2, L2/L3, L3/L4, L5/S1.

МР ШОП +КВП от 15.06.21 г.: МР картина дистрофических изменений ШОП (остеохондроз); дорзальных протрузии С34, с45, с5/6 дисков. Начальные проявления спондилоартроза. Низкое расположение миндалин мозжечка. МР признаков ротационного подвывиха С1 позвонка не выявлено.

УЗ триплексное сканирование экстракраниальных сосудов головы от 6.05.21 г.: Значимые нарушения церебральной гемодинамики на экстракраниальном уровне имеются (вертеброгенные). Экстравазальная компрессия ПА в сегментах V2 (СIV-V) с позиционным усугублением.

УЗ исследование интракраниальной гемодинамики от 26.05.21 г.: значимые нарушения интракраниальной гемодинамики имеются. Дисциркуляция в вертебро-базилярной системе за счёт гипоперфузии в левой ПА. Вариант развития Виллизиева круга с перестройкой в пользу вертебро-базилярной системы. Венозная дисфункция.

Экспериментально-психологическое обследование от 23.04.21 г.: Неравномерное снижение в виде снижения оперативной памяти до умеренной степени, негрубые изменения динамики мышления по типу инертности, несколько снижены запас знаний, нарастание социально-бытовой дезадаптации в виду ограничения двигательных возможностей и повышенной психической истощаемости.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, общего осмотра, неврологического статуса, проведенных обследований был выставлен диагноз: Системная дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса-Данлоса 2 типа. Синдром энцефалопатии с венозно-ликворной дисфункцией, вестибуло-атактическим синдромом, цефалгией, снижением когнитивных функций, вегетативной дисфункцией над сегментарным уровнем, астеническим синдромом. Нарушение стато-локомоторных функций и социально-бытовой адаптации. Исключить функциональные наслоения. S-образный сколиоз позвоночника, остеохондропатия со множественными грыжами Шморля, нестабильность шейного отдела позвоночника, синдром гипермобильности суставов, плоскостопие, двухсторонний подвывих надколенников, артроз коленных суставов, ВПС-двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана, миопия, астигматизм.

Авторство

Ахмадеева Л.Р. – концепция статьи, описание клинического случая, корректировка финальной версии

Голдырев Е.О. – описание клинического случая

Гизатуллин Р.Р. – описание клинического случая

Ахмадеева Э.Н. – работа с литературой, корректировка финальной версии

Ермагамбетова А.П. – работа с литературой, техническое оформление статьи.

Выражение благодарности. Выражаем благодарность Руководству Башкирского государственного медицинского университета и Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанов за возможность работы с пациентом и сотрудничество.

Список литературы:

- Castori M, Tinkle B, Levy H, et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:148.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:8.
- De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 2012;82:1.
- Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med.* 2010;12:597.
- Colman M, Syx D, De Wandele I, et al. Clinical and molecular characteristics of 168 probands and 65 relatives with a clinical presentation of classical Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat.* 2021;42:1294.
- Micale L, Foiadelli T, Russo F, et al. Gonosomal Mosaicism for a Novel COL5A1 Pathogenic Variant in Classic Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes (Basel).* 2021;12.
- Shalhub S, Byers PH, Hicks KL, et al. A multi-institutional experience in the aortic and arterial pathology in individuals with genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg.* 2019;70:1543.
- Morlino S, Micale L, Ritelli M, et al. COL1-related overlap disorder: A novel connective tissue disorder incorporating the osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome overlap. *Clin Genet.* 2020;97:396.
- Honoré MB, Lauridsen EF, Sonnesen L. Oro-dental characteristics in patients with hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome compared to a healthy control group. *J Oral Rehabil.* 2019; 46:1055.
- Welby JP, Kim ST, Carr CM, et al. Carotid Artery Tortuosity Is Associated with Connective Tissue Diseases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40:1738.
- Basalom S, Rauch F. Bone Disease in Patients with Ehlers-Danlos Syndromes. *CurrOsteoporos Rep.*2020;18:95.
- Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:27.
- Green C, Ghali N, Akilapa R, et al. Classical-like Ehlers-Danlos syndrome: a clinical description of 20 newly identified individuals with evidence of tissue fragility. *Genet Med.* 2020; 22:1576.
- Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, et al. Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. *Am J Hum Gene.*t 2018;102:696.
- Rausser-Foltz KK, Starr LJ, Yetman AT. Utilization of echocardiography in Ehlers-Danlos syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2019;14:864.
- Callaghan MB, Hadden R, King JS, et al. Amniotic band sequence in paternal half-siblings with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Congenit Heart Dis* 2020;182:553.
- Boussouar S, Benattia A, Escudié JB, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS): CT and histologic findings of pleural and lung parenchymal damage. *EurRadiol.* 2021;31:6275.
- Kumps C, Campos-Xavier B, Hilhorst-Hofstee Y, et al. The Connective Tissue Disorder Associated with Recessive Variants in the SLC39A13 Zinc Transporter Gene (Spondylo-Dysplastic Ehlers-Danlos Syndrome Type 3): Insights from Four Novel Patients and Follow-Up on Two Original Cases. *Genes (Basel).* 2020;11.
- Leoni C, Tedesco M, Radio FC, et al. Broadening the phenotypic spectrum of Beta3GalT6-associated phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2021;185:3153.
- Caraffi SG, Maini I, Ivanovski I, et al. Severe Peripheral Joint Laxity is a Distinctive Clinical Feature of Spondylodysplastic-Ehlers-Danlos Syndrome (EDS)-B4GALT7 and Spondylodysplastic-EDS-B3GALT6. *Genes (Basel).* 2019;10.
- Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, et al. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *J Med Genet.* 2022;59:865.
- Schirwani S, Metcalfe K, Wagner B, et al. DSE associated musculocontractural EDS, a milder phenotype or phenotypic variability. *Eur J Med Genet.* 2020;63:103798.
- Gröbner R, Kapferer-Seebacher I, Amberger A, et al. C1R Mutations Trigger Constitutive Complement 1 Activation in Periodontal Ehlers-Danlos Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:2537.
- El Chehadeh S, Legrand A, Stoetzel C, et al. Periodontal (formerly type VIII) Ehlers-Danlos syndrome: Description of 13 novel cases and expansion of the clinical phenotype. *Clin Genet.* 2021;100:206.
- Dhooge T, Van Damme T, Syx D, et al. More than meets the eye: Expanding and reviewing the clinical and mutational spectrum of brittle cornea syndrome. *Hum Mutat.* 2021; 42:711.
- Delbaere S, Dhooge T, Syx D, et al. Novel defects in collagen XII and VI expand the mixed myopathy/Ehlers-Danlos syndrome spectrum and lead to variant-specific alterations in the extracellular matrix. *Genet Med.* 2020;22:112.
- Аманова М.А., Смирнов А.Н., Холостова В.В., Маннанов А.Г., Война С.А., Бирюкова Е.Ю., Хавкин А.И. Спонтанные перфорации желудка и 12-перстной кишки у детей с синдромом Элерса-Данлоса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021;1 (185): 176-182
Amanova MA, Smirnov AN, Holostova VV, Mannanov AG, Vojna SA, Biryukova EYu, Havkin AI. Spontannyye perforacii zheludka i 12-perstnoy kishki u detej s sindromom Elersa-Danlosa. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021;1(185):176-182.
- Иванова Д.С., Викторова И.А., Кочимов Р.Ш., Адырбаев А.М. Диагностика и тактика ведения пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани, головной болью и нарушениями чувствительности: литературный обзор. *Терапия* 2020;Т.6, №6 (40): 124-130
Ivanova DS, Viktorova IA, Kochimov RSH, Adyrbaev AM. Diagnostika i taktika vedeniya pacientov s priznakami displazii soedinitel'noj tkani, glavnoy bol'yu i narusheniyami chuvstvitel'nosti: literaturnyj obzor. Terapiya. 2020;6(40): 124-130.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Шадричев В.А. Острые нарушения мозгового кровообращения у лиц с дифференцированными дисплазиями соединительной ткани. *Терапия* 2021; Т.7, №5 (47): 88-95
Pizova NV, Pizov NA, Skachkova OA, SHadrichev VA. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya u lic s differencirovannymi displaziyami soedinitel'noj tkani. Terapiya. 2021;5(47): 88-95.
- Деягин В.М., Аксёнова Н.С., Петренко Т.Н., Румянцев С.А. Геморрагический синдром при дисплазии соединительной ткани. Лечение и профилактика 2021; Том 11, №1: 27-32.
Delyagin VM, Aksyonova NS, Petrenec TN, Rumyancev SA. Gemorragicheskij sindrom pri displazii soedinitel'noj tkani. Lechenie i profilaktika. 2021;11(1): 27-32.

МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖОҒАРЫ ОҚУ ОРЫНДАРЫНДА ҚАЗАҚ ТІЛІН ОҚЫТУДАҒЫ РӨЛДІК ОЙЫН ӘДІСІНІҢ ТИІМДІЛІГІ

Ж.Қ. ҚОЖАБЕКОВА, М.М. СӘБИТБЕКОВА, Ш.Ш. УТАРГАЛИЕВА, Л.Ж. МОЛДАШЕВА

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Қожабекова Ж.К. – <https://orcid.org/0000-0003-1177-8400>

Citation/

библиографиялық сілтеме/

библиографическая ссылка:

Kozhabekova Zh.K. Sabitbekova M.M. Utargaliyeva ShSh. Moldasheva L.Zh. Role Play Method Efficacy in Teaching the Kazakh Language In Medical Universities. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;63(3):164-169

Қожабекова ЖҚ, Сәбитбекова ММ, Утарғалиева ШШ, Молдашева ЛЖ. Медициналық жоғары оқу орындарында қазақ тілін оқытудағы рөлдік ойын әдісінің тиімділігі. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):164-169

Қожабекова ЖҚ, Сәбитбекова ММ, Утарғалиева ШШ, Молдашева ЛЖ. Эффективность метода ролевых игр в обучении казахскому языку в медицинских вузах. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):164-169

Role Play Method Efficacy in Teaching the Kazakh Language in Medical Universities

Zh. K. Kozhabekova, M.M. Sabitbekova, Sh.Sh. Utargaliyeva, L.Zh. Moldasheva Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Purpose. Today, as a result of reforming the system of medical education, the main task is to train a competitive specialist using modern teaching methods. In this regard, the effectiveness of the application of innovative methods in mastering the state language in medical universities has been confirmed in practice. For research work, we chose the "Role-playing" method as unique.

Methods. The research involved 1-2 year students of the specialties "General Medicine" and "Dentistry", who studied the Kazakh language in the 2021-2023 academic year. For them, 40 lexical and grammatical topics for the study of the state language were selected and practical exercises were conducted using the role-playing game. After applying the innovative technology of role-playing games, the results were analyzed and surveys have been conducted.

Results. In the 2021-2023 academic year, the Kazakh language course of the Department of languages conducted several practical classes in the discipline "Kazakh language" to study various lexical topics using role-playing games. During the assessment of knowledge, as well as on the basis of the results of the classes, an increase in students' interest in learning the state language and the effectiveness of this teaching method have been noted.

Conclusion. Thus, the modern innovative technology "Role-playing game" is a distinctive means of mastering the state language. The basis for this is that even in everyday life, the medical specialist uses the same method when collecting an anamnesis of the disease, getting acquainted with the medical history, building a dialogue with the patient, entering into contact with the patient's relatives and friends. Therefore, for the future medical worker, the role-playing method in mastering the Kazakh language is an indispensable effective tool.

Keywords: role-playing method, state language, teaching the Kazakh language, medical universities, innovative technologies, professional skills

Медициналық жоғары оқу орындарында қазақ тілін оқытудағы рөлдік ойын әдісінің тиімділігі

Ж.Қ. Қожабекова, М.М. Сәбитбекова, Ш.Ш. Утарғалиева, Л.Ж. Молдашева
Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Мақсаты. Медициналық білім беру жүйесін реформалау нәтижесінде оқытудың заманауи әдістерін қолданып, бәсекеге қабілетті маманды даярлау бүгінгі күннің басты талабы. Осы орайда медициналық жоғары оқу орындарында мемлекеттік тілді меңгертуде инновациялық әдістерді қолдану тиімділігі тәжірибе жүзінде расталып отыр. Сол әдістердің бірегейі ретінде біз зерттеу жұмысына «Рөлдік ойын» әдісін таңдадық.

Зерттеу материалы. Зерттеуге 2021-2023 оқу жылдарында қазақ тілі пәнін оқыған «Жалпы медицина» және «Стоматология» мамандықтарының 1-2 курс студенттері қатысты. Оларға мемлекеттік тілді меңгертуде 40 лексикалық және грамматикалық тақырыптар таңдалып алынып, рөлдік ойын әдісімен практикалық сабақтар өткізілді. Рөлдік ойын инновациялық технологиясы



Ж.К. Қожабекова
e-mail: nur-sultan@mail.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
01.09.2023

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
29.09.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

қолданылғаннан кейінгі нәтижелер сарапталып, сауалнамалар жүргізілді.

Нәтиже. Рөлдік ойындар әдісі қолданылып, 2021-2023 оқу жылдарында тілдер кафедрасы қазақ тілі курсына қазақ тілі пәні бойынша әртүрлі лексикалық тақырыптарды игертуде бірнеше практикалық сабақтар өткізілді. Өткізілген сабақтар нәтижесінде студенттердің мемлекеттік тілді меңгеруге деген қызығушылықтары артқаны және бағалау барысында аталған әдіс тиімділігін көрсетті.

Қорытынды. Осылайша, «Рөлдік ойын» заманауи инновациялық технология мемлекеттік тілді меңгерудің айрықша құралы болып табылады. Оған негіз күнделікті өмірде де дәрігер маман ауру анамнезін жинау, ауру тарихымен танысу, науқаспен диалог құру, науқастың туған-туыстарымен коммуникацияға түсу кезінде дәл осы әдісті қолданады. Сондықтан болашақ медицина маманы үшін қазақ тілін меңгеруде рөлдік ойын әдісі таптырмас тиімді құрал.

Негізгі сөздер: рөлдік ойын әдісі, мемлекеттік тіл, қазақ тілін оқыту, медициналық жоғары оқу орындары, инновациялық технологиялар, кәсіби дағдылар

Эффективность метода ролевых игр в обучении казахскому языку в медицинских вузах

Ж.К. Кожобекова, М.М. Сабитбекова, Ш.Ш. Утарғалиева, Л.Ж. Молдашева
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова,
Актобе, Казахстан

Цель. На сегодняшний день в результате реформирования системы медицинского образования основной задачей является подготовка конкурентоспособного специалиста с применением современных методов обучения. В связи с этим на практике подтверждена эффективность применения инновационных методов в освоении государственного языка в медицинских вузах. Для исследовательской работы в качестве уникального метода был выбран метод «Ролевая игра».

Материалы исследования. В исследовании приняли участие студенты 1-2 курсов специальностей «Общая медицина» и «Стоматология», изучавшие казахский язык в 2021-2023 учебных годах. Для них было отобрано 40 лексических и грамматических тем по изучению государственного языка и проведены практические занятия методом ролевой игры. После применения инновационной технологии ролевых игр были проанализированы результаты и проведены опросы.

Результаты. В 2021-2023 учебном году кафедрой языков на курсе казахского языка по дисциплине «Казахский язык» было проведено несколько практических занятий по изучению различных лексических тем с применением методов ролевых игр. В ходе оценивания знаний, а также по итогам проведенных занятий было отмечено повышение интереса студентов к изучению государственного языка и эффективность данного метода обучения.

Заключение. Таким образом, современная инновационная технология «Ролевая игра» является отличительным средством овладения государственным языком. Основой для этого является то, что даже в повседневной жизни врач-специалист использует тот же метод при сборе анамнеза болезни, ознакомлении с историей болезни, построении диалога с пациентом, вступлении в контакт с родными пациента. Поэтому для будущего медицинского работника метод ролевой игры в освоении казахского языка является незаменимым эффективным инструментом.

Ключевые слова: метод «Ролевая игра», государственный язык, обучение казахскому языку, медицинские вузы, инновационные технологии, профессиональные навыки

Кіріспе

Рөлдік ойын - бұл тіршілік жағдайларының белгілі бір мінез-құлық немесе эмоционалдық жақтарын меңгеру ниетінде алдын-ала бөлінген рөлдер арқылы қатысушы топтардың сахналап ойнауы. Бұл әдісті жалпы, мектептерде болсын, орта, жоғары оқу орындарында болсын қарым-қатынас жасау құралы мен тілді меңгеруде, сөздік қор мен есте сақтауды дамытуда қолданады. Ал медициналық жоғары оқу орындарында қазақ тілін оқытуда қолданудың тиімділігі алдымен

студенттің өз мамандығына қатысты кәсіби лексиканы меңгеруін, терминдерді есте сақтауын қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, бұл әдіс шағын топтарда (3-5 қатысушы) жүргізіледі. Қатысушылар карточка арқылы (тақтада, қағаз парақтарда және т.б.) тапсырма алады, рөлдерді бөледі, жағдайды ойнайды және барлық топқа ұсынады (көрсетеді). Оқытушы білім алушылардың мінез-құлқын ескере отырып, рөлді өздері бөлетін жағдайлар да кездеседі.

Бұл әдістің артықшылығы сол, әрбір қатысушы өзін ұсынылған рөл жағдайында көрсетеді, сол не

басқа жағдайды айтарлықтай шынайы байқайды, сол не басқа әрекеттердің салдарларын сезінеді және шешім қабылдайды.

Зерттеу материалы. Зерттеуге 2021-2023 оқу жылдарында қазақ тілі пәнін оқыған «Жалпы медицина» және «Стоматология» мамандықтарының 1-2 курс студенттері қатысты. Оларға мемлекеттік тілді меңгертуде 40 лексикалық және грамматикалық тақырыптар таңдалып алынып, рөлдік ойын әдісімен практикалық сабақтар өткізілді. Рөлдік ойын инновациялық технологиясы қолданылғаннан кейінгі нәтижелер сарапталып, сауалнамалар жүргізілді. Және шет тілін оқытудағы рөлдік ойын әдісін қолданған зерттеулерге талдаулар жасалды.

Нәтижелер. Болашақ медицина маманына тиімді рөлдік ойын әдісі – нақты науқас және дәрігер мамандардың рөлін сомдау, науқастың анамнезін жинау, ауру тарихымен танысу, зерттеу нәтижелерін талдау, болжам және қорытынды диагноз қою, ем тағайындау мәселелерін шешу жолымен оқытуға негізделген инновациялық әдіс.

Медициналық оқу орны студенттеріне қазақ тілі сабақтарында ойын элементтерін пайдалану – сабақтың формалары мен әдістерін жетілдіру жолындағы ізденістердің маңызды бір бөлшегі, әрі тиімді құралы болып табылады. Ойын элементтерін оқу үдерісін пысықтау, жаңа тақырыпты қорытындылау кезеңдерінде, қайталау сабақтарында пайдаланған өте тиімді. Ойын элементтерінің материалдары сабақтың тақырыбы мен мазмұнына сәйкес таңдалынып алынса, оның берер пайдасы мен танымдық, тәрбиелік маңызын күшейте түсері анық. Оны тиімді қолдану мен іске асыру сабақтың әсерлігін, тартымдылығын дамытып, білім алушылардың тіл үйренуге деген қызығушылықтарын арттырады, студенттің өзін-өзі тануына, өзіндік «менін» қалыптастыруға мүмкіндік береді. Мұғалім рөлдік ойынды таңдап ұйымдастыруы керек осылайша, ол білім алушыларда жағымды эмоциялар қалыптастырып қана қоймай, тіл үйренуге ынталандырады және білім алушылар үшін пайдалы болады. [1]. Рөлдік ойындар – дидактикалық ойындардың ішінде айрықша орын алады. Рөлдік ойындар рөлін сомдайтын кейіпкерлердің түрлері бойынша бірнеше принциптен құралуы қажет [2]. Кәсіби немесе әлеуметтік қызметтердің негізгі, елеулі сипаттарына еліктеуден туатын рөлдік ойындар студенттердің сабаққа қызығушылығын ғана емес жауапкершілігін де арттыра түседі. Болашақ медицина маманының қиялын, ойлау қабілетін, ерік-жігерін дамытады, шығармашылық қызметке, жалпы пәнге деген қызығушылығын оятады. Сондай-ақ рөлдік ойындарда оқытушы мен студенттің арасында еркін қарым-қатынас орнайды. Осы орайда, әріптестеріміз Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ мен Абай атындағы ҰПУ ғалымдары И.А.Кульжабаева мен Э.Т.Жанысбекова «Ағылшын тілі грамматикасын оқытуда рөлдік ойынды қолдану» [3] тақырыбындағы мақаласына шолу жасап, қай тілді болмасын меңгертудегі рөлдік ойын әдісінің тиімділігіне тағы да

көз жеткіздік.

А. Әлімов рөлдік ойындарды былайша сипаттайды: «Сабақта «ойын» сөзі инсценировканың орын алып, әрекеттердің спектакль түрінде көрсетілетіндігін меңзейді. Ал «рөлдік» сөзі әр қатысушының белгілі бір рөл орындайтынын және де бұл рөлдің басқа рөлдердің қатарында олармен тығыз қарым-қатынаста болатындығын білдіреді. Бұл қарым-қатынас өмірде орын алған қарым-қатынастарды қайталайды, сол себепті де рөлдік ойындар қоғамда кең етек алған проблемалар мен оларды шешудегі тиімді әрекеттерді меңгеруді мақсат тұтады»[4]. Рөлдік ойын оқытудың барлық негізгі дидактикалық принциптерін жүзеге асыра алады:

- сана принципі;
- көрнекілік принципі;
- беріктік принципі;
- мәдениетаралық өзара іс-қимыл қағидаты;
- белсенділік принципі;
- концентризм принципі [5].

Медициналық жоғарғы оқу орындарының сабақтарындағы қолданылатын рөлдік ойын әдісі мен жалпы білім беретін мектептердегі рөлдік ойын әдісінің ерекшелігі, университеттерде рөлдік ойын оқу үдерісінде алған және дамытқан студенттердің кейбір қалыптасқан коммуникативтік дағдыларын ескере отырып құрылатындығымен анықталады. Университет оқытушысы қарым-қатынас дағдыларын қалыптастыру және мәселесін шешуді қажет етпейді, тек оларды күрделі лексикалық және грамматикалық материалды оқыту жағдайында жетілдірумен ерекшеленеді. Рөлдік ойын әдісін кез-келген жастағы мектеп оқушыларын оқытуда пайдалануға болады. Ойын бастаушы мектеп жасындағы қызметтің жетекші түрі болып қалатындықтан, оны балабақшалардағы орыс топтарында да, орыс мектептерінде де балаларға қазақ тілін үйрету үшін қолдану керек. Бұл мектеп оқушыларының қазақ тілін үйренуге деген ынтасы мен қызығушылығын арттырады. Рөлдік ойынның мектеп оқушыларының мемлекеттік тілде ауызекі сөйлеуге дағдыландырады. Ол өзінің сөйлеу әрекетін жоспарлауға үйретеді, өз іс-әрекетін бақылау, басқалардың іс-әрекетіне объективті баға беру қабілеттерін дамытады. Мұғалімдердің көпшілігі әдістемелік әдебиеттерде мұндай тапсырмалардың болмауына немесе оқу уақытының жетіспеуіне байланысты сабақтарына рөлдік ойын тапсырмаларын қамтымайды. Университеттегі рөлдік ойынның грамматикалық мазмұны оқытушының теориялық бөлімді ұсынғаннан кейін жинақтауға бағытталған грамматикалық материалмен анықталады. Бұл кезеңде рөлдік ойын білім беру процесінде барлық маңыздылығына қарамастан, кейбір профессор-оқытушылар құрамы материалмен жұмыс істеудің соңғы кезеңінің бөлігі ретінде әрекет ететініне назар аудару керек. Алайда, материалды үйренудің кез-келген уақытында ойын-оқыту әдістерін қолдануға болады.

Грамматикалық материал мен лексикалық тақырыпты қабылдаудың келесі кезеңдерінде оқытушы үдерісті бақылайтын және түзететін бақылаушы

ретінде әрекет етіп, ал студенттерді топтарға бөліп, олардың арасында тапсырмалары бар үлестірме карточкаларды тарату арқылы ойында белгілі бір еркіндікке жол береді. Үлестірме карточкаларды алғаннан кейін әр топ рөлдерді бөледі және ойнайтын кейіпкерлерді анықтайды.

Рөлдік ойынды дайындауға және өткізуге кіріспес бұрын студенттер оның негізгі шарттарымен танысуы керек. Студенттерге лингводидактикалық анықтама-лықтан рөлдік ойынның анықтамасын ұсыну және олардан рөлдік ойын деген не, ол қандай функцияларды атқаратынын өз сөздерімен түсіндіруді сұрау өте қолайлы. Рөлдік ойын - бұл нақты қарым-қатынас жағдайларына мүмкіндігінше жақын мағынада сөйлеу дағдыларын қалыптастыру және дамыту мақсатында сабақта ұжымдық оқу іс-әрекетін ұйымдастырудың бір түрі [6]. А.Калина ұсынған рөлдік ойындарды өткізудің арнайы технологиясымен қазақ тілі курсында өткізілген сабаққа тоқталайық.

Дайындық кезеңі

Ұйымдастыру: рөлдерді бөлу, қазылар алқасы мен сарапшылар тобын таңдау, ойын топтарын құру, ойын ережелері мен міндеттерімен танысу. Бұл бөлімде біз «Артық салмақ» тақырыбына орай науқас, тіркеу бөлімі, учаскелік дәрігер, мейірбике, гастроэнтеролог, диетолог, эндокринолог және кардиолог дәрігерлерінің рөлдерін бөлдік. Оқытушы ойын ережесімен таныстырмас бұрын, үстел үстіне тасталған, таразы, тонометр, метрлік, науқас карточкасы, үлестірме ақпараттық қағаздар, жүрек тыныс алуға арналған құрылғы т.с.с заттарды әр ойынға қатысушы таңдап алды. Бұл жерде де дәрігер өз мамандығы туралы, оның міндеттері, әр дәрігердің қолданатын құрылғы аспаптары туралы ақпарат білуі қажет.

Тақырыппен, проблемамен және тапсырмалармен танысу, материал жинау, оны сараптау, хабарлама дайындау.

Ойын кезеңі. Жағдаятты сезіну. Науқас емханаға кіргеннен бастап, диалог басталды. Диалог-бұл ауызекі сөйлеудің кең таралған түрі, оның барысында қатысушылар пікір алмасады. Диалогта кейінірек қолданылатын сөйлеу құрылымдары пысықталады [7]. Диалогтық сөйлеу көбінесе эмоционалдылық сияқты сипаттамалармен сипатталады (өйткені спикер өзінің эмоциялары мен сезімдерін не туралы айтып жатқанын білдіреді), инверсия (сөйлеу әрқашан бір немесе бірнеше тыңдаушыға бағытталған), ситуация (диалогта белгілі бір жағдай қойылады және талқыланады) және реактивтілік (тыңдаушылар не болып жатқанына жауап береді). [8]. Алдымен тіркеу бөлімі қызметкерімен науқастың диалогы өрбіді.

Диалогтық сөйлеудің кейбір ерекшеліктері бар. Ең алдымен, ол алынған ақпаратқа (таңдану, келісу, теріске шығару және т. б.) реакциясын көрсету үшін диалог қатысушылары қолданатын интерференцияларды, кіріспе сөздерді, бағаланатын сипаттағы әртүрлі өрнектерді қолданумен сипатталады [9]. Топішілік: проблеманы жекеше түсіну, топ ішіндегі дискуссия, ұстанымды анықтау, шешім қабылдау, хабарлама дайындау.

ындау.

Топаралық: әр топтың хабарламасын тыңдау, топтардың қабылдаған шешімдерін талқылау, шешімдерді бағалау.

Қорытынды бөлім. Проблема бойынша қорытынды шешім шығару.

Сарапшылар тобының хабарламасы. Сарапшылар науқас пен дәрігерлер арасындағы диалог кезінде қазақ тілінің спецификалық дыбыстарының дұрыс айтылуы, сөзді таза қазақ тілінде сауатты қолдануы, диалог барысында сөйлем құруы, дәрігерлердің өз саласы бойынша ақпараттарды қазақ тілінде нақты беруі қадағаланды.

Ең үздік хабарламаны таңдау. Ойын нәтижелерін сараптау.

Белсенділік дәрежесі. Студенттердің өз рөлін алып шығудағы белсенділігі, қазақ тілінде ойын жеткізудегі тазалығы сарапталады. Осы орайда ресейлік әріптесіміз Ресейдің тұңғыш Президенті Б.Н.Ельцин атындағы Урал Федерациялық университетінің жас ғалымы Наталья Давыдова өзінің «Role-playing as a means of teaching monological and dialogical speech in english for secondary school students» мақаласында рөлдік ойындардың әсіресе тіл үйренуде маңыздылығына тоқталады [10].

Білімі мен білік-дағдыларының деңгейі. Қазақ тілін білудегі деңгейі. Ойынды жетілдіру туралы нұсқаулар. Қазақ тілі орыс топтары мен шет ел студенттері үшін шет тілі ретінде меңгертіледі. Өздеріңіз білетіндей, шет тілі курсы пәнді практикалық меңгеруді қамтамасыз етуге арналған. Бұл міндет шет тілі мұғалімінен үйреніп жатқан тілде қарым-қатынас жасауды үйретуді талап етеді. Бұл жұмыста «ойын» термині «әртүрлі қарым-қатынас жағдайларында оқу материалын бекіту және белсендіру мақсатында арнайы құрылған шартты жағдайларда тіл сабақтарындағы қызмет түрі» ретінде қарастырылады [11].

Ал медициналық мәтіндерді талдауда рөлдік ойындар технологиясы бойынша «Данышпан үкілер» ойыны тиімді әдіс. Яғни, тек дәрігер мен науқас арасындағы диалогпен шектелмей, рөлдік ойындарды түрліше мазмұнда өткізуге болады. Мәселен, «Данышпан үкілер» мәтінмен жұмыс істеудің өте тиімді тәсілдерінің бірі. Әдетте ол мәтіннен кейінгі тапсырмаларды орындау барысында, яғни білім құрастыру немесе түсінікті дамыту кезеңдерінде ойналады. Бұл технология студентке мәтінді меңгертіп қана қоймай, мәтін мазмұнына байланысты өз тұжырымын жариялауға, комментарий беруге, мәтінде көтерілген проблеманы шешу жолдарын ұсынуға мол мүмкіндік береді. Оқытудың көптеген әдістерін қолдану тілдік құбылыстарды есте сақтауға, тұрақты визуалды және есту бейнелерін жасауға, сондай-ақ оқушылардың ынта-жігері мен бастамасын қолдауға көмектеседі. [12]. Ұйымдастыру кезеңі.

1-үкі – мәтіннің негізгі ойын иллюстрациялауға тырысады, егер мүмкін болса, мәтіннен алған әсерін сурет, схема немесе карикатура түрінде береді. Мәселен, «Демікпе дерті» тақырыбында мәтін берілсе, сол

мәтінді схема немесе карикатура түрінде науқастың белгілері, дәрігер келуі, мәтіннің ойы туралы ақпарат береді.

2-үкі – өнеге көрсетерлік қорытынды шығарушы. Мәтіннен алған ақпаратынан өзінің болашақ өмірі мен қызметі үшін маңызды боларлық қорытынды шығарады.

3-үкі – пікір таластыруға тұрарлық маңызды тақырыптарды табушы. Мәтіннен ерекше назар аударарлық, көпшіліктің талқысына салуға лайықты ойларды табады.

Ал қалған студенттер сарапшылар тобын құрайды. Олар үкілердің хабарламасын тыңдап болғаннан кейін өз бағаларын беріп, ең үздік шыққан хабарламаны жариялайды. Белсенділік көрсетіп, жоғары білім деңгейін таныта білген студенттерді ерекше атап өтіп, сыни көзқарастарын да білдіре алады. Зерттеулерге сәйкес, білім алушының когнитивті икемділік пен шығармашылыққа қабілеттілігі рөлдік ойындармен байланысты, өйткені олар миын жаттықтырады және қиялға ерік береді. [13]

Бұл замануи технологияны қолданған кезде рөлдік ойындардағы оқытушының орны қандай деген орынды сұрақ туындайды.

Бастапқы кезде оқытушы білім алушылардың ынта-жігерін бақылағаны жөн. Бірақ оқытушы әрекеті нәтижелі болуы үшін мына жағдайларды ескеру қажет:

- Рөлдік ойын барысында оқытушы студент жіберген қатені бірден түзетпейді, тек білдіртпей дәптеріне түртіп алады да, келесі сабақта осындай қателермен жұмыс істейді немесе ойын соңында бағалау кезінде талдап кетеді.
- Рөлдерді кейде жеребе бойынша анықтайды, кейде оқытушы өзі бөледі, кейде студенттердің қалауына да ерік берген жөн. Себебі білім алушы қазақ тілін қаншалықты біледі, соған орай өздері де рөлді тез таңдайды.
- Өткізген ойынға қорытынды жасаған кезде оқытушы дұрыс тәсіл қолданып, әсіресе, алғашқы мақтауда немесе сыни пікір айтуда абай болғаны дұрыс. Өйткені, баланың ынтасын жоғалтады.
- Оқытушы талдау кезінде алдымен жақсы жақтарын айтып, соңынан кемшіліктерге тоқталуы керек. Сарапшылардың талдауына да бақылау жасайды.

Қорытынды. Медициналық жоғары оқу орнындағы орыс тобының студенттеріне қазақ тілін үйретудегі рөлдік ойын инновациялық әдісінің тиімділігі:

а) білім алушының қазақ тілі арқылы қатынас жасауға деген қызығушылықтарын арттырады;

ә) қажетті сөздерді неғұрлым көп білсем, дұрыс жауап берсем деген ойды туғызып, тіл үйренушіні ынталандырады;

б) ойын барысында тілдік қатынастар ерекше маңызға ие болады: грамматикалық категориялар, спецификалық дыбыстар, тілдің шұбарланбауы;

в) тіл үйренушінің мемлекеттік тіл бойынша білік-

тілігі мен белсенділігін арттырады, қазақ тіліне деген құрметін қалыптастырады. Шетел тілін оқытуда рөлдік ойындарды пайдалана отырып оқыту әдісі – білім алушылардың оқу міндетіне сәйкес бұрын алған барлық білім, білік, дағдыларын белсендіретін тиімді инновациялық педагогикалық технология. Пенни Ур анықтамасынан мынадай қорытынды шығады: рөлдік ойындар оқушылардың жаңа контекстке сәйкес тілдік құралдарды пайдалана отырып, сыныптан тыс жағдайда өзін елестету кезінде сөйлеу әрекетінің барлық түрлерін дамыту үшін қолданылады [14].

Рөлдік ойындар студенттердің болашақ мамандығы медицинаның да ерекшелігімен толығырақ танысуға септігін тигізеді. Зерттеушілердің пікірінше, «рөлдік ойын, оның табысы көп жағдайда оқытушыға байланысты. Ол оқытушының ұйымдастыру және өткізу қабілеттеріне қатысты».

Сонымен рөлдік ойынмен сабақ өткізу келесі маңызды міндеттерді қамтиды:

-білім алушының қоғамдық қатынастарға бейімделуі;

жалпы адамзаттық мәдени құндылықтар мен қазақ ұлтының этностық мәдениетін меңгеру;

-білім алушының шынайы адамгершілік коммуникацияға енуіне мүмкіндік беретін коммуникативті іс-әрекеттердің көрініс табуы жүзеге асырылады.

-тіл үйренушінің әр қырынан көрінуіне интеллектуалдық, шығармашылық, коммуникативтік жағынан және әртүрлі қиындықтарды жеңуіне жағдай жасайды.

Рөлдік ойынды қолдануда оның күнделікті жаттығу жұмысына айналмауын ескеру керек, ондай жағдайда білім алушының қызығушылығы төмендейді. Көбіне рөлдік ойынның тілді меңгертудегі әртүрлі тәсілдерін сабақтың бекіту, қорытынды, қайталау сабақ түрлеріне орай түрлендіріп отыруды ұсынамын.

Осы ұсынылып отырған рөлдік ойын инновациялық әдісі медициналық жоғары оқу орнында болашақ мамандардың қазақ тілін меңгеруде тілге деген қызығушылығын арттырып, оқу-тәрбие үдерісін іске асырудың тиімді жолы екенін айтамын.

Қорыта келгенде, ғалымдар Т.И.Шамова, П.И.Третьякова «Инновация» дегенді былай түсіндіреді: «Жаңа мазмұнды ұйымдастыру, ал жаңалық енгізу дегеніміз – тек қана жаңалықты енгізу, қалыптастыруды анықтайды, ал «жаңаша» деп жаңаның мазмұны, оны енгізудің әдіс-тәсілі мен технологиясын қамтитын құбылыс» делінген [15]. Орыс тілділерге қазақ тілін оқыту барысында аудиторияны яғни курсқа қатысушылар кімдер екенін ескере отырып, қазақ тілінің грамматикасымен қатар, әрбір деңгейге байланысты ұғымды әдіс-тәсілдерді қолдануымыз керек. Қазақ тілін оқытуда ойын технологиясының, оның ішінде рөлдік ойын технологиясы өте тиімді деп білемін. Себебі технологияның атауының өзі құлаққа жеңіл, әрі тартымды. Кім болса да – мейлі ол жас бала болсын, ересек адам болсын ынта қоя кіріседі. Британдық тәрбиеші Джон Локк: «Бұл балаларға арналған ойынға баруға

не үйренуге болатын нәрсені айналдыра алатын тамаша өнер», - деді. Бұл тұжырым студенттік аудиторияға да қатысты, өйткені ойын білім беру технологиялары бүкіл әлемде кеңінен қолданылады, әсіресе ағылшын тілін үйренуде [16].

Болашақ медицина мамандарына қазақ тілін меңгертуде рөлдік ойындар тәсілін қолданып өткізілген

сабақтан студенттердің белсенділігі, тіл үйренуге қызығушылығы артты, күнделікті дәстүрлі сабаққа қарағанда бағалау кезінде де үлгерім көрсеткіші жоғарылағаны байқалды. Сондықтан, рөлдік ойын әдісі – дидактикалық әдістердің ішіндегі медицина мамандарының кәсібімен тікелей байланысты ойын түрі екенін баса айтқымыз келеді.

Әдебиеттер тізімі:

- Oleynik TI. Teaching oral speech and reading in foreign languages. *Prosveshchenie* 2012. 111 p.
- Махамбетова ГД, Калменова ГМ, Кылышбекова ГН. Балалар аурулары пәнін оқытудағы рөлдік ойындар әдісі. *ҚазҰУ хабаршысы*. 2016;1:566
Mahambetova GD, Kalmenova GM, Kylyshbekova GN. Balalar aurulary panin oqytudagy roldik ojyndar adisi. KazUU habarshysy. 2016;1:566. (In Kazakh.)
- Кулжабаева ИА, Жанысбекова ЭТ. Ағылшын тілі грамматикасын оқытуда рөлдік ойынды қолдану. «Актуальные научные исследования в современном мире». 2021;11-7(79):293-298
Kulzhabaeva IA, Zhanyzbekova ET. Agylyshyn tili grammatikasyн oqytuda roldik ojyndy qoldanu. Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire. 2021;11(79):293-298. (In Kazakh.)
- Әлімов А. Интербелсенді әдістерді жоғарғы оқу орындарында қолдану. Алматы. 2014:12.
Alimov A. Interbelsendi adisterdi zhogargy oqu oryndarynda qoldanu 2014. 12 p. (In Kazakh.)
- Васильева МА. Деловые игры при обучении иностранному языку в неязыковом вузе. Вестник Московского государственного лингвистического университета. Москва: Рема. 2009:113.
Vasil'eva MA. Delovye igry pri obuchenii inostrannomu jazyku v nejazykovom vuze. Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo lingvisticheskogo universiteta. 2009:113. (In Russ.)
- Кулмырзаева АХ. Ағылшын тілі сабағында ойын элементтерін пайдаланудың тиімділігі. Молодой ученый. 2015:51. [Электрондық ресурс] - URL: [https://moluch.ru/archive/87/17231/](https://moluch.ru/archive/87/17231/Kulmyrzaeva AH. Agylyshyn tili sabagynda ojyn jelementterin pajdalanudyn tiimdiligi. Molodoj uchenyj, 2015:51: https://moluch.ru/archive/87/17231/) (In Kazakh.).
- Borzova EV. Dialogic speech as a goal and means of teaching English in grades 5-6. *Current problems of pedagogy*. 1985;2:40-43.
- Rozhina TD, Stepanova OS. Level teaching of foreign languages in higher education institutions: actual problems. *Professional education in Russia and abroad*. 2018;3(31):119.
- Agayev OV. Training of dialogical speech in the English language. *Actual problems of pedagogy: proceedings of the international. Scientific. Young Scientist Publishing House*. 2011:92-94.
- Davydova NV. Role-playing as a means of teaching monological and dialogical speech in english for secondary school students. *Languages in professional communication. International research to practice conference for educators, postgraduates and students*. 2021:252-260.
- Galskova ND, Gez NI. Theory of teaching foreign languages. *Linguodidactics and methodology*. 2005:85
- Karpova NB. The role and application of role-playing in english classes at a civil engineering university. *Наука и социум. материалы научно-практических конференций АНО ДПО «СИП-ПИСР*. 2022:36-40.
- Huang Y, Shan J. Role Play for ESL/EFL Children in the English Classroom. *The Internet TESL Journal*, 2008;15:2. URL: <http://iteslj.org/Techniques/Huang-roleplay.html>
- Ur P. A Course in language teaching: practice and theory. Cambridge University Press. 1991:131.
- Бузаубақова КЖ. Жаңа педагогикалық технологиялар. Тараз. 2003:111-112.
Buzaubaqova KZh. Zhana pedagogikalyq tehnologijalar 2003. 111-112 p. (In Kazakh.)
- Садуова ЖН. Жаңа педагогикалық технологиялар арқылы болашақ мұғалімдердің кәсіби бағыттылығын қалыптастыру. Қазақстан мектебі. 2013;5:12.
Saduova ZhN. Zhana pedagogikalyq tehnologijalar araqly bolashaq mugalimderdin kasibi bagyttylygyn qalyptastyru. Qazaqstan mektebi. 2013;5:12. (In Kazakh.)

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Х.С. ТАДЖИЕВА

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Таджиева Х.С. – <https://orcid.org/0000-0003-3559-5756>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Tadzhieva KhS. Simulation of problem-based learning in a medical university. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):170-175

Таджиева Х.С. Медициналық университетте мәселелік оқытуды модельдеу. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):170-175

Таджиева Х.С. Моделирование проблемного обучения в медицинском ВУЗе. West Kazakhstan Medical Journal. 2023;65(3):170-175

Simulation of problem-based learning in a medical university

Kh.S.Tadzhieva

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

In this work, a study is conducted on the use of the problem-based learning method in organizing the educational process of teaching medicinal chemistry to students of medical universities, where the foundation is laid for the study of metabolic processes in mastering the subject of biological chemistry, which is one of the fundamental sciences in the training of a qualified general practitioner. In the context of the credit-module system, special attention is paid to independent education, as the most important way to develop students' independent thinking and the ability to work with literature and other sources of information. Problem-based learning is an effective method of educational technology to solve this issue. This paper provides examples from teaching students the medicinal chemistry subject using the problem-based learning method.

Keywords: *learning technologies, problem-based learning, problem situations, independent education, independent thinking*

Медициналық университетте мәселелік оқытуды модельдеу

Х.С. Таджиева

Ташкент медицина академиясы, Ташкент, Өзбекстан

Бұл жұмыста білікті жалпы тәжірибелік дәрігерді дайындаудағы іргелі ғылымдардың бірі болып табылатын, зат алмасу процестерін зерттеуге негіз болатын биологиялық химия пәнін оқытуда медициналық ЖОО студенттеріне медициналық химияны оқу процесін ұйымдастыруда проблемалы оқыту әдісін қолдану зерттеледі. Кредиттік-модульдік жүйе жағдайында студенттердің өздік ойлауын дамытудың және әдебиетпен және басқа ақпарат көздерімен жұмыс істеу қабілетін дамытудың ең маңызды жолы ретінде өздік білім алуға ерекше көңіл бөлінеді. Проблемалы оқыту – бұл мәселені шешудегі оқыту технологиясының тиімді әдісі. Бұл жұмыста студенттерге медициналық химия пәнін проблемалы оқыту әдісі арқылы оқыту тәжірибесінен мысалдар келтірілген.

Негізгі сөздер: *оқыту технологиялары, проблемалы оқыту, проблемалы жағдайлар, өздік білім беру, өздік ойлау*

Моделирование проблемного обучения в медицинском ВУЗе

Х.С. Таджиева

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Цель. В данной работе проводится исследование по применению метода проблемного обучения при организации учебного процесса в преподавании медицинской химии студентам медицинских вузов, где закладывается фундамент для изучения процессов метаболизма в освоении предмета биологической химии, которая является одной из фундаментальных наук при подготовке квалифицированного врача общей практики. В условиях кредитно-модульной системы уделяется особое внимание самостоятельному образованию, как важнейшему способу развития у студентов самостоятельного мышления, способности работать с литературой и другими источниками информации. Проблемное обучение является эффективным методом педагогической технологии для решения этого вопроса. В данной работе приводятся примеры из практики обучения студентов предмету медицинская химия с использованием метода проблемного обучения.



Х.С. Таджиева
e-mail: hosiattadzhieva@mail.ru

Received/
Келін түсті/
Поступила:
08.08.2023

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
21.09.2023

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2021 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Ключевые слова: технология обучения, проблемное обучение, проблемные ситуации, самостоятельное образование, самостоятельное мышление

Введение

В соответствии с задачами развития системы высшего образования главной задачей является подготовка высококвалифицированных специалистов, обладающих достаточным уровнем знаний и имеющих хорошие навыки для успешного начала своей профессиональной деятельности. Важнейший показатель всесторонне и гармонично развитой личности – наличие способности к свободному самостоятельному мышлению. В современном образовательном процессе деятельность преподавателя должна быть направлена не на автоматическую передачу знаний, умений и навыков от преподавателя к студенту, а на полноценное формирование и развитие способностей студента к самостоятельному образованию. Для этого необходимо побуждать студента к самостоятельному разрешению теоретических и практических проблем. Проблемное обучение позволяет решить эту задачу.

Преимущество проблемного обучения заключается в том, что оно в отличие от традиционного, мотивирует студентов к самостоятельному поиску и усвоению материала, развивает познавательную самостоятельность и творческую активность. Оно направлено на то, чтобы сформировать у студентов необходимую систему знаний, умений и навыков, а также достигнуть высокого уровня развития способности к самообразованию, самообразованию. Немаловажную роль играет умение использовать компьютерные технологии и приобретение практических навыков в учебной и виртуальной лаборатории [1]. В педагогике принято выделять три основных типа обучения: традиционное, проблемное и программированное. Каждый из этих типов имеет как положительные, так и отрицательные стороны. Однако есть явные сторонники и того, и другого типа обучения. Чаще всего сторонники определённого вида обучения стараются абсолютизировать достоинства предпочитаемого ими метода и не акцентируют внимание на его недостатках. Однако лучшие результаты достигаются при оптимальном сочетании различных типов обучения. К сожалению, сегодня наиболее распространённым остаётся традиционный вариант. Термин «традиционное обучение» подразумевает, прежде всего, аудиторно-поточную организацию обучения, повторяющую традиционную классно-урочную технологию, до сих пор являющуюся преобладающей в школах мира [2].

При традиционном обучении преподаватель является передатчиком готовых знаний: объясняет новый материал, излагает новые положения, подкрепляет их примерами, иллюстрациями, опытами, экспериментами, добивается понимания нового материала, связывает его с уже изученным материалом, проверяет степень усвоения. Деятельность преподавателя носит объяснительно-иллюстративный характер, сам преподаватель становится транслятором знаний, накоплен-

ных человечеством. Обучающиеся воспринимают сообщаемую им информацию, осмысливают ее, запоминают, заучивают, воспроизводят, упражняются. Их деятельность носит репродуктивный характер. Это деятельность потребления, в которой учащийся уподобляется приёмнику, воспринимающему информацию, передаваемую ему через транслятор.

При традиционном обучении учащиеся усваивают знания в готовом виде без раскрытия путей доказательства их истинности, воспринимают, воспроизводят и применяют знания в аналогичных ситуациях. Достоинством традиционного обучения является возможность за короткое время передать большой объём информации. Среди существенных недостатков этого типа обучения можно назвать его ориентированность в большей степени на память, а не на мышление. Это обучение мало способствует развитию творческих способностей, самостоятельности и активности, обучающихся [3].

Поставленная задача требует внедрения системно-деятельного подхода к организации образовательного процесса, который, в свою очередь, связан с принципиальными изменениями деятельности преподавателя, реализующего новый подход к образованию в ВУЗе. В современном мире изменяются технологии обучения, стало невозможно сформировать у студентов ключевые компетенции, работая только в аудитории или потоке. А потому, совершенно очевидно, что реализовать обучение в прежних условиях не представляется возможным. Приоритетной целью современного образования становится не репродуктивная передача знаний, умений и навыков от учителя, а полноценное формирование и развитие способностей студента самостоятельно очерчивать учебную проблему, формулировать алгоритм её решения, контролировать процесс и оценивать полученный результат [5].

Развивая умственную деятельность, студент должен самостоятельно подготовиться с предлагаемой информацией и самостоятельно сделать выводы, основанные на самостоятельном мышлении, чего нельзя добиться при традиционном методе обучения. Наряду с методами, направленными на понимание и запоминание готовой информации необходимо использовать методы, побуждающие студентов к непосредственному познанию действительности, к самостоятельному разрешению теоретических проблем. Одним из методов современной технологии обучения является проблемное обучение.

При проблемном обучении необходимо организовывать учебные занятия таким образом, чтобы студенты под руководством преподавателя создавали проблемные ситуации и активно, самостоятельно действовали на пути их разрешения.

К достоинствам проблемного метода обучения необходимо отнести формирование личностной мотивации студента, развитие мыслительной способности,

познавательной активности, формирование диалектического мышления.

Однако проблемный тип обучения не решает всех образовательных и воспитательных задач, поэтому он не может заменить собой всей системы обучения, включающей разные типы, способы организации учебно-воспитательного процесса. Но система обучения не может быть полноценной без самостоятельного, развивающего диалектическое мышление, проблемного обучения [6].

Используя проблемное обучение, необходимо поставить задачи для осуществления следующих целей:

Формирование у обучающихся определённой системы знаний, умений и навыков.

Достижение высокого уровня развития способности к самообучению, самообразованию.

Эти задачи должны быть направлены на усвоение учебного материала в ходе активной поисковой деятельности обучающихся, в процессе решения ими системы проблемно-познавательных задач, на формирование особого стиля умственной деятельности, исследовательской активности и самостоятельности в приобретении знаний. К задачам проблемного обучения необходимо отнести максимальное использование данных психологии о тесной взаимосвязи процессов обучения, познания, исследования и мышления. В результате процесс обучения будет моделировать процесс продуктивного мышления, центральным звеном которого является возможность открытия, возможность творчества [5].

Для изучения медицинской химии проблемное обучение является максимально целесообразным, так как этот метод обучения предусматривает необходимость следующих условий:

Содержание учебного материала содержит причинно-следственные связи и зависимости, направленные на формирование понятий, законов, теоретических основ химии, применительно к медицине.

Студенты подготовлены к проблемному изучению темы, так как обладают исходным уровнем знаний по химии.

Студенты решают ситуационные задачи, разрабатывающие конкретную клиническую ситуацию, направленную на развитие самостоятельности мышления, формирование исследовательских умений, творческого подхода к делу.

У преподавателя есть время для проблемного изучения темы.

Преподаватель хорошо владеет соответствующими методами обучения.

Цель активизации путем проблемного обучения состоит в том, чтобы понять уровень усвоения понятий и обучить не отдельным мыслительным операциям в случайном, стихийно складывающемся порядке, а системе умственных действий для решения нестереотипных задач. Эта активность должна быть направлена к тому, чтобы студент, анализируя, сравнивая, синтезируя, обобщая, конкретизируя фактический материал, сам получил из него новую информацию [7].

Таким образом, в настоящее время проблемное обучение является не столько педагогической технологией, сколько методикой или даже подходом к обучению, и в зависимости от уровня той или иной своей составляющей может служить различным целям и органично применяться в различных действующих педагогических технологиях.

Преимуществом проблемного обучения является также и тот факт, что оно способствует выживаемости знаний, так как доводы, до которых человек додумался сам, убеждают больше, чем те, которые пришли в голову другим.

Одним из эффективных способов контроля уровня подготовленности студентов к занятию при изучении медицинской химии является моделирование и решение ситуационных задач, каждая из которых отражает проблемную ситуацию, в основе которой лежит химический процесс. Как говорил А. Эйнштейн, формулирование проблемы часто более существенно, чем её разрешение [8].

И, конечно же, создаваемые отдельные проблемные ситуации должны быть взаимосвязаны, и в конечном итоге при подведении итогов занятия должна создаваться целостная картина основной проблемы данной темы.

Система общих методов включает в себя следующие виды:

Объяснительно-иллюстративный;

Репродуктивный;

Проблемное изложение;

Частично-поисковый;

Исследовательский метод.

Проблемное обучение включает в себя следующие категории: «проблемная ситуация», «учебная проблема», «проблемная задача», «познавательная задача», «проблемный вопрос», «проблемное задание», «способ разрешения проблемной ситуации» [9].

Результат обучения зависит от того, насколько правильно сформулирована «проблемная ситуация».

Слово «проблема» – это сложный вопрос, задача, требующая решения.

Проблемная ситуация должна включать нечто неизвестное, противоречие, мотивы, побуждающие мыслить [10].

Противоречие в проблемной ситуации является движущей силой обучения, заставляет студентов активизироваться, и как результат – познавать.

При разрешении задач, поставленных в проблемной ситуации, студент не только докладывает формулировки, данные в учебном материале, он применяет полученные знания для разрешения той или иной задачи. Они опираются на знания и опыт, полученные на предшествующих занятиях.

Проблемная ситуация создается тогда, когда обнаруживается несоответствие между имеющимися уже системами знаний у обучающихся и новых требований. Она возникает тогда, когда необходимо применить уже имеющиеся знания в новых практических условиях [11].

При создании проблемной ситуации необходимо соблюдать следующие условия:

- задание должно основываться на уже имеющихся знаниях и умениях студентов;
- по результатам решения задач проблемной ситуации должны быть сформулированы общие закономерности;
- выполняя проблемное задание у студентов должна возникнуть потребность в получении знаний;
- проблемное задание должно соответствовать интеллектуальным возможностям студентов.

В решении задач проблемной ситуации преподаватель может использовать различные педагогические технологии, чтобы студенты могли применить различные методы познавательной деятельности, такие как анализ, синтез, сравнение, аналогия, обобщение и другие [12].

В первую очередь необходима правильная постановка вопроса. Вопрос преподавателя должен быть одновременно и сложным, чтобы вызвать затруднение у студентов, и решаемым самостоятельно. Это требует от преподавателя отличного знания предмета и логико-психологического мышления.

В качестве проблемной ситуации на занятии можно использовать:

- проблемные задачи с недостающими, избыточными, противоречивыми данными, с заведомо допущенными ошибками;
- поиск истины (способа, приема, правила решения);
- различные точки зрения на один и тот же вопрос;
- противоречия практической деятельности.

Построение проблемного урока включает в себя:

Поиск подходящей проблемной ситуации. При изучении медицинской химии проблемную ситуацию удобно подбирать как ситуационную задачу, в которой может рассматриваться клинический случай использования того или иного химического вещества в качестве лекарственного препарата или процессы метаболизма, в основе которых лежат химические процессы.

Построение плана постановки задания и её решения. При построении плана постановки задания и её решения можно описать данную ситуацию с точки зрения химии и предложить описать тот же процесс с точки зрения медицины.

Подбор приёмов для решения задач проблемной ситуации. Для решения задач проблемной ситуации можно применить педагогические технологии: «мозговой штурм», «чёрный ящик», «блиц-опрос», «цветок лотоса» и др., а также мотивирующие приёмы типа «яркое пятно», «актуализация» и другие [13].

При обсуждении проблемной ситуации полезно разделить студентов на малые группы и позволить каждому студенту этой группы охарактеризовать ситуацию со своей точки зрения. Различные мнения, факты могут быть противоречивыми, а наличие противоречия является отправной точкой в разработке проблемной ситуации.

Следующим приёмом создания проблемной ситуации является подведение к познавательному затруднению. Решение проблемы должно вызвать затруднение, преодоление которого требует концентрации внимания студентов.

Также полезно создать ситуацию столкновения житейских знаний с научными, что создаёт условие доступности и облегчает решение задачи.

Для пробуждения интереса студентов к решаемой проблеме, необходимо приводить примеры из истории науки, когда проблемы, на первый взгляд неразрешимые, приводили к важным научным открытиям. Показывать значимость изучаемого вопроса путем решения задач, имеющих практический характер [14].

Немаловажно организовывать предварительные практические работы студентов, выполнение которых способствует формированию познавательной потребности, и т.д. [13].

Проблемный урок должен быть построен в следующей последовательности: выявление опорных знаний → анализ проблемного задания → разделение проблемы на отдельные составляющие → выдвижение всевозможных предположений → сужение поля поиска → доказательство рабочих гипотез → проверка правильности решения.

В заключение каждого проблемного урока полезно предложить студентам самостоятельно составить новую проблемную ситуацию и самим же её решить, а также проконтролировать правильность этого решения. Тем самым достигается высшая степень сложности проблемных уроков, но вместе с этим планка эффективности результатов занятия поднимается на более высокий уровень [9].

Построение учебной программы должно моделировать процесс возникновения и преодоления противоречий, но на уровне содержания предмета. Этим требованиям, в наибольшей степени отвечает метод проблемного обучения [14].

Технология проблемного обучения в медицинском ВУЗе является эффективным средством повышения познавательной активности студентов. Данный метод создаёт условия для развития творческих способностей, стимулирует самостоятельное мышление, способствует успешному освоению знаний и что особенно важно – выживаемости знаний студентов. Технология проблемного обучения применима на всех курсах обучения студентов, в том числе и на первом курсе медицинского образования [15].

Заучивание заданного материала дома и его автоматическое воспроизведение на занятии не даёт возможности получить полноценное усвоение того или иного вопроса темы и самое главное не даёт возможности обеспечить выживаемость знаний.

Как создавать проблемную ситуацию? Она создается тогда, когда необходимо применить уже имеющиеся знания в новых практических условиях. В качестве примера возьмём тему: Окисление и восстановление органических соединений. Окисление и восстановление соединений в условиях лаборатории

Список литературы:

- Исмоилова М.Н., Султонова З.Ш. Требования к методике обучения // Учёный XXI века № 3-2(38). 2018. С. 84-88.
Ismoilova MN, Sultonova ZSH. Trebovaniya k metodike obucheniya. Uchyonij XXI veka. 2018;3-2(38):84-88.
- ХарисХамзеевичАбушкин. Методика проблемного обучения физике 2-е изд., испр. и доп. Учебное пособие для вузов / ХарисХамзеевичАбушкин. - М.: Юрайт, 2017. - 380 с.
Abushkin Haris Hamzeevich. Metodika problemnogo obucheniya fizike. Uchebnoe posobie dlya vuzov 2017. 380 p.
- Чошанов М. А. Гибкая технология проблемно-модульного обучения / М. Чошанов. - М.: Народное образование, 2012. - 158 с.
Choshanov MA. Gibkaya tekhnologiya problemno-modul'nogo obucheniya 2012. 158 p.
- Арапов К. А. Проблемное обучение как средство развития интеллектуальной сферы школьников [Текст] / К. А. Арапов, Г. Г. Рахматуллина // Молодой ученый. — 2012. — №8. — С. 290-294.
Arapov KA, Problemnoe obuchenie kak sredstvo razvitiya intellektual'noj sfery shkol'nikov. Molodoy uchenyj. 2012;8:290-294.
- Шафигулина, Л.Р. Проблемное и игровое обучение. - М.: Учитель, 2015. - 800 с.
Shafigulina LR. Problemnoe i igrovoye obuchenie 2015. 800 p.
- Уварова Т.А. Особенности методики преподавания химии в медицинском вузе в свете биофилософского подхода. Теория и практика общественного развития (2011, № 5) стр.166-169
Uvarova TA. Osobennosti metodiki prepodavaniya himii v medicinskom vuze v svete biofilosofskogo podhoda. Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya. 2011;5:166-169.
- Садриева Л.М., Салихова Г.Л. Реализация технологии проблемного обучения при изучении курса информатики в техническом вузе / Садриева Л.М., Салихова Г.Л. // Проблемы современного педагогического образования. — 2018. — № 58-2.
Sadrieva LM, Salihova GL. Realizatsiya tekhnologii problemnogo obucheniya pri izuchenii kursa informatiki v tekhnicheskom vuze. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2018;58:2.
- Потапова О.Н., Салихова Г.Л. О некоторых аспектах преподавания дисциплин по выбору бакалаврам, обучающимся по направлению подготовки 220700 «Автоматизация технологических процессов и производств» / Потапова О.Н., Салихова Г.Л. // Материалы научной сессии ученых Альметьевского государственного нефтяного института. — 2013. — Т.1. — №-2. — С.108-110.
Potapova ON, Salihova GL. O nekotorykh aspektah prepodavaniya disciplin povyboru bakalavram, obuchayushchimsya po napravleniyu podgotovki 220700 «Avtomatizatsiya tekhnologicheskikh processov i proizvodstv». Materialy nauchnoj sessii uchenykh Al'met'evskogo gosudarstvennogo neftyanogo instituta. 2013;1(2):108-110.
- Пилипец Л.В., Клименко Е.В., Буслова Н.С. Проблемное обучение: от Сократа до формирования компетенций // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 5-4. — С. 860-864;
Pilipec LV, Klimenko EV, Buslova NS. Problemnoe obuchenie: ot Sokrata do formirovaniya kompetencij. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;5-4:860-864.
- Проблемное обучение: прошлое, настоящее, будущее : коллективная монография : в 3 кн. / под ред. Е.В. Ковалевской. – Нижневартовск: НВГУ, 2019. – 310 с.
Kovalevskaya EV. Problemnoe obuchenie: proshloe, nastoyashchee, budushchee: kollektivnaya monografiya: v 3 kn 2019. 310 p.
- Теплых М. С., Ахметзянова М. П., Баширова Т. Д. Проблематизация как инновационная форма обучения философии // Перспективы науки и образования. 2019. № 1 (37). С. 120-134.
Teplyh MS, Ahmetzyanova MP, Bashirova TD. Problematizatsiya kak innovatsionnaya forma obucheniya filosofii. Perspektivy nauki i obrazovaniya. 2019;1 (37):120-134.
- Дьюи Дж. Психология и педагогика мышления / Пер. с англ. Н.М.Никольского; Под ред. Н.Д. Виноградова. - М.: Мир, 2019. 112 с.;
D'uyi Dzh. Psihologiya i pedagogika myshleniya 2019. 112 p.
- Машкин А.Л. Взаимное обучение преподавателей и студентов по принципу «PEER-TO-PEER LEARNING» / А.Л. Машкин, О.А. Грузинова, Ю.В. Борисов // Социальные и педагогические вопросы образования: сборник материалов Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 71–75. – EDN PAKURI
Mashkin AL, Gruzinova OA, Borisov YUV. Vzaimnoe obuchenie prepodavatelej i studentov po principu «PEER-TO-PEER LEARNING». Social'nye i pedagogicheskie voprosy obrazovaniya: sbornik materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. 2020:71–75.
- Машкин А.Л. Приемы проблемного обучения в университете: сборник трудов конференции. / А.Л. Машкин, О.А. Грузинова // Педагогика, психология, общество: от теории к практике : материалы II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Чебоксары, 18 июля 2023 г.) / редкол.: Ж.В. Мурзина [и др.] – Чебоксары: ИД «Среда», 2023. – С. 186-190. – ISBN 978-5-907688-50-6.
Mashkin AL, Gruzinova OA, Borisov YUV. Priemy problemnogo obucheniya v universitete: sbornik trudov konferencii. Pedagogika, psihologiya, obshchestvo: ot teorii k praktike: materialy II Vseros. nauch.-prakt. konf. Cheboksary: ID «Sreda», 2023:86-190. ISBN 978-5-907688-50-6.
- Комиссарова Т.С., Скворцов А.В. Актуальность проблематизации современного учебного материала при подготовке бакалавров педагогического образования (география, биология) // Вестн. Ленингр. гос. ун-та им. А.С. Пушкина. – 2012. – №3. – Т.3. – С. 25–34.
Komissarova TS, Skvorcov AV. Aktual'nost' problematizatsii sovremennogo uchebnogo materiala pri podgotovke bakalavrov pedagogicheskogo obrazovaniya (geografiya, biologiya). Vestn. Leningr. gos. un-ta im. A.S. Pushkina. 2012;3(3):25–34.

ШОЛУ МАҚАЛА

1.	А.А. Жангиреев, Д.С. Дильмагамбетов, Г.Н. Танжарыкова, А.С. Алмагамбетова, Б.С. Байсалбаев, К.Ж. Ермакбаева	
	ӨКПЕ ТУБЕРКУЛЕЗИНІҢ РЕЦИДИВТЕРІ: СЕБЕПТЕРІ, ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)	107
2.	Б.Ж. Салимгереева, Г.К. Есимова, И.З. Какетаева, Н.М. Тусупова, А.А. Егизбаева	
	АУА ҚҰРАМЫНЫҢ ӨЗГЕРІСТЕРІНЕН ТУЫНДАЙТЫН БІРҚАТАР АУРУЛАР	119
3.	Шевлюк Н.Н.	
	УРБАНИЗАЦИЯЛАНҒАН ОРТА ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ ӘСЕРІНЕН ОМЫРТҚАЛЫ ЖЫНЫС БЕЗДЕРІНІҢ БЕЙІМДЕЛУ ЖӘНЕ РЕАКТИВТІ ҚАЙТА ҚҰРЫЛУ ҮЛГІЛЕРІ	125
ТҮПНҰСҚА МАҚАЛА		
4.	А.К. Маммедбейли	
	МҮГЕДЕКТІКТІ МЕМЛЕКЕТТІК МОНИТОРИНГІЛЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ БОЙЫНША ЖҮЙКЕ АУРУЛАРЫНЫҢ АУЫРТПАЛЫҒЫН БАҒАЛАУ	133
5.	В.Р. Межебовский, А.В. Межебовский	
	ОРЫНБОР ОБЛЫСЫНЫҢ АУМАҒЫНДА АИТВ ЖҰҚТЫРҒАН НАУҚАСТАРДА ҚОЗДЫРҒЫШТЫҢ КӨП ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІЛІГІ БАР ТУБЕРКУЛЕЗ КӨРІНІСТЕРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ	139
6.	Ю.В. Червинец, В. Беляев, А.Ю. Тимонина, К.С. Степанова	
	БАКТЕРИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ЖАҢА КЛАСТАРЫН ҚОЛДАНУМЕН, АНТИБИОТИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ЖАҢА ТӘСІЛДЕРІ	145
КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ		
7.	Л.Р. Ахмадеева, Е.О. Голырев, Р.Р. Гизатуллин, Э.Н. Ахмадеева, А.П. Ермагамбетова	
	ЭЛЕРС-ДАНЛОС СИНДРОМЫ: ТӘЖІРИБЕДЕГІ КЛИНИКАЛЫҚ БАҚЫЛАУ	156
МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМ		
8.	Ж.Қ. Қожабекова, М.М. Сәбитбекова, Ш.Ш. Утарғалиева, Л.Ж. Молдашева	
	МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖОҒАРЫ ОҚУ ОРЫНДАРЫНДА ҚАЗАҚ ТІЛІН ОҚЫТУДАҒЫ РӨЛДІК ОЙЫН ӘДІСІНІҢ ТИІМДІЛІГІ	164
9.	Х.С. Таджиева	
	МЕДИЦИНАЛЫҚ УНИВЕРСИТЕТТЕ МӘСЕЛЕЛІК ОҚЫТУДЫ МОДЕЛЬДЕУ	170

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

1. А.А. Жангиреев, Д.С. Дильмагамбетов, Г.Н. Танжарыкова, А.С. Алмагамбетова, Б.С. Байсалбаев, К.Ж. Еремекбаева
РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ: ПРИЧИНЫ, ФАКТОРЫ РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 107
2. Б.Ж. Салимгереева, Г.К. Есимова, И.З. Какетаева, Н.М. Тусупова, А.А. Егизбаева
ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВОЗНИКШИЕ ИЗ-ЗА ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА ВОЗДУХА 119
3. Н.Н. Шевлюк
ЗАКОНОМЕРНОСТИ АДАПТИВНЫХ И РЕАКТИВНЫХ ПЕРЕСТРОЕК ГОНАД ПОЗВОНОЧНЫХ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ УРБАНИЗИРОВАННОЙ СРЕДЫ 125

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

4. А.К. Маммедбейли
ОЦЕНКА БРЕМЕНИ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ГОСУДАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА ИНВАЛИДНОСТИ. 133
5. В.Р. Межебовский, А.В. Межебовский
ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ. 139
6. Ю.В. Червинец, В. Беляев, А.Ю. Тимонина, К.С. Степанова
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ КЛАССОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ. 145

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

7. Л.Р. Ахмадеева, Е.О. Голырев, Р.Р. Гизатуллин, Э.Н. Ахмадеева, А.П. Ермагамбетова
СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ 156

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

8. Ж.К. Кожабекова, М.М. Сабитбекова, Ш.Ш. Утаргалиева, Л.Ж. Молдашева
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА РОЛЕВЫХ ИГР В ОБУЧЕНИИ КАЗАХСКОМУ ЯЗЫКУ В МЕДИЦИНСКИХ ВУЗАХ. 164
9. Х.С. Таджиева
МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ. 170

REVIEW ARTICLE

1. A.A. Zhangireev, D.S. Dilmagambetov, G.N. Tanzharykova, A.S. Almagambetova, B.S. Baisalbayev, K.Zh. Yermekbayeva
RECURRENCES OF PULMONARY TUBERCULOSIS: CAUSES, RISK FACTORS (LITERATURE REVIEW) 107
2. B.A. Salimgereyeva, G.K. Esimova, I.Z. Kaketaeva, N.M. Tusupova, A.A. Yegizbayeva
DISEASES ARISING FROM CHANGES IN AIR COMPOSITION 119
3. N.N. Shevlyuk
PATTERNS OF ADAPTIVE AND REACTIVE REARRANGEMENTS OF VERTEBRATE GONADS UNDER LONG-TERM INFLUENCE OF URBANIZED ENVIRONMENT FACTORS. 125

ORIGINAL ARTICLE

4. A.K. Mammadbayli
BURDEN ASSESSMENT OF THE NERVOUS DISEASES ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE STATE MONITORING OF DISABILITY 133
5. V.R. Mezhebovsky, A.V. Mezhebovsky
FEATURES OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS IN ORENBURG REGION 139
6. Yu.V.Chervinets, V. Belyaev, A. Yu.Timonina, K.S.Stepanova
ADVANCED APPROACHES TO ANTIBIOTIC THERAPY USING NEW CLASSES OF ANTIBACTERIAL DRUGS 145

CASE REPORT

7. L.R. Akhmadeyeva, Ye.O.Golyrev, R.R. Gizatullin, E.N. Akhmadeyeva, A.P. Yermagambetova
EHLERS-DANLOS SYNDROME: CLINICAL OBSERVATION FROM PRACTICE 156

MEDICAL EDUCATION

8. Zh. K. Kozhabekova, M.M. Sabitbekova, Sh.Sh. Utargaliyeva, L.Zh. Moldasheva
ROLE PLAY METHOD EFFICACY IN TEACHING THE KAZAKH LANGUAGE IN MEDICAL UNIVERSITIES 164
9. Kh.S.Tadzhiyeva
SIMULATION OF PROBLEM-BASED LEARNING IN A MEDICAL UNIVERSITY 170