



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 2016 жылғы 15 сәуірдегі комиссия шешімі бойынша Ғылыми еңбектің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі білім және ғылым саласындағы Бақылау комитетінің Тізіміне (ҚР БҒМ БҒСК) енгізілді.
- Журнал «Қазпошта» АҚ «Газеттер мен журналдар» республикалық каталогында тіркелген (жазылу индексі – 74740).

Редакцияның және баспахананың мекенжайы:

030019, Ақтөбе қаласы,
Маресьев к. 68,
морфологиялық корпус, 116-каб.
«West Kazakhstan Medical Journal»
журналының редакциясы,
тел./факс: 8/7132/56-23-87,
e-mail: journal@zkgmu.kz

Шыққан күні: 25.09.20
Таралымы 500 дана
Тапсырыс № 000517

Марат Оспанов атындағы БҚМУ РБО-да
басылып түптелді.



62 (3) 2020

Бас редактор: М.К. Телеуов

Бас редактордың орынбасары: Н.М. Мусин

Жауапты хатшы: Л.М. Жамалиева

Жауапты шығарушы редактор: В.И. Кононец

Статистикалық редактор: А.М. Гржибовский (Ресей)

Көркемдеуші ред.: С.Д. Оразов

Корректорлар: Ж.К. Кожобекова

А.М. Бекниязова

А.С. Каримсакова

Редакциялық ұжым

Р.А. Арингазина

А.М. Баспакова

Т.А. Джаркенов

Г.С. Дильмагамбетова

Б.С. Жакиев

Б.К. Жолдин

Г.А. Журабекова

М.К. Изтлеуов

Б.Ж. Каримова

Х.И. Кудабаяева

А.А. Мамырбаев

Р.Е. Нургалиева

Б.Т. Тусупкалиев

Ақ.Б. Тусупкалиев

Редакциялық кеңес

С.К. Ақшолоақов (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)

Ж.А. Арзықұлов (Алматы, Қазақстан)

Е.Ж. Бекмұхамбетов (Ақтөбе, Қазақстан)

Л.О. Бигрен (Швеция)

А.В. Виканес (Норвегия)

В.М. Боев (Ресей)

В.В. Власов (Ресей)

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

Т.Т. Киспаева (Қарағанды, Қазақстан)

Р.С. Күзденбаева (Алматы, Қазақстан)

Г. Маккиарелли (Италия)

С.А. Нотолла (Италия)

А.Г. Румянцев (Ресей)

Қ.Қ. Сабыр (Ақтөбе, Қазақстан)

А.Т. Тайжанов (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 учет

№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 входит в перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности (Решением комиссии от 15 апреля 2016 года).
- Журнал зарегистрирован в республиканском каталоге «Газеты и журналы» АО «Казпочта» (подписной индекс – 74740).

Почтовый адрес редакции и типографии:

030019, г. Ақтобе,

ул. Маресьева, 68,

морфологический корпус, каб. 116,

Редакция журнала "West Kazakhstan Medical Journal",

тел./факс: 8/7132/56-23-87,

e-mail: journal@zkgmu.kz

Дата выпуска: 25.09.20

Тираж 500 экз.

Заказ № 000517

Отпечатано в РИЦ ЗКМУ

имени Марата Оспанова



62 (3) 2020

Главный редактор: М.К. Телеуов

Зам. главного редактора: Н.М. Мусин

Ответственный секретарь: Л.М. Жамалиева

Ответственный выпускающий редактор: В.И. Кононец

Статистический редактор: А.М. Гржибовский (Россия)

Художественный ред.: С.Д. Оразов

Корректоры: Ж.К. Кожабекова

А.М. Бекниязова

А.С. Каримсакова

Редакционная коллегия

Р.А. Арингазина

А.М. Баспакова

Т.А. Джаркенов

Г.С. Дильмагамбетова

Б.С. Жакиев

Б.К. Жолдин

Г.А. Журабекова

М.К. Изтлеуов

Б.Ж. Каримова

Х.И. Кудабая

А.А. Мамырбаев

Р.Е. Нургалиева

Б.Т. Тусупкалиев

Ак.Б. Тусупкалиев

Редакционный совет

С.К. Акшолоаков (Нур-Султан, Казахстан)

Ж.А. Арзыкулов (Алматы, Казахстан)

Е.Ж. Бекмухамбетов (Ақтобе, Казахстан)

Л.О. Бигрен (Швеция)

А.В. ВIKANес (Норвегия)

В.М. Боев (Россия)

В.В. Власов (Россия)

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

Т.Т. Киспаева (Караганда, Казахстан)

Р.С. Кузденбаева (Алматы, Казахстан)

Г. Маккиарелли (Италия)

С.А. Ноголла (Италия)

А.Г. Румянцев (Россия)

К.К. Сабыр (Ақтобе, Казахстан)

А.Т. Тайжанов (Ақтобе, 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 included in the list of publications recommended by Committee for Control of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publication of the main results of scientific activity. (commission decision of April 15, 2016).
- 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, 116 room

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

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

e-mail: journal@zkgmu.kz

Date of issue: 25.09.20

Circulation is 500 copies

Order № 000517

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



62 (3) 2020

Chief editor: M.K. Teleuov

Deputy chief editor: N.M. Mussin

Executive secretary: L.M. Zhamaliyeva

Executive editor: V.I. Kononets

Statistical editor: A.M. Grijbovski (Russia)

Artistic editor: S.D. Orazov

Proofreaders: Zh.K. Kozhabekova

A.M. Bekniyazova

A.S. Karimsakova

Editorship

R.A. Aringazina

A.M. Baspakova

T.A. Jarkenov

G.S. Dilmagambetova

B.S. Zhakiyev

B.K. Zholdin

G.A. Zhurabekova

M.K. Iztleuov

B.Zh. Karimova

Kh.I. Kudabayeva

A.A. Mamyrbayev

R.E. Nurgaliyeva

B.T. Tussupkaliyev

Ak.B. Tussupkaliyev

Editorial board

S.K. Aksholakov (Nur-Sultan, Kazakhstan)

Zh.A. Arzykulov (Almaty, Kazakhstan)

Ye.Zh. Bekmukhambetov (Aktobe, Kazakhstan)

L.O. Bygren (Sweden)

A.V. Vikanes (Norway)

V.M. Boyev (Russia)

V.V. Vlasov (Russia)

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

T.T. Kispayeva (Karaganda, Kazakhstan)

R.S. Kuzdenbayeva (Almaty, Kazakhstan)

G. Macchiarelli (Italy)

S.A. Notolla (Italy)

A.G. Rumyantsev (Russia)

K.K. Sabyr (Aktobe, Kazakhstan)

A.T. Taizhanov (Aktobe, Kazakhstan)

T.Sh. Sharmanov (Almaty, Kazakhstan)

R.E. Chobanov (Azerbaijan)

ISSN 2707-6180 БҚМЖ № 2011 1-120

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**А.К. МУКАНОВА, М.Р. МАДИЕВА, М.Ж. ЕСПЕНБЕТОВА, А.А. КРЫКПАЕВА,
Ж.М. ЖУМАНБАЕВА**

Медицинский университет Семей, Семей, Казахстан

Муканова А. К. – <https://orcid.org/0000-0001-5603-0207>
 Мадиева М. Р. – <https://orcid.org/0000-0001-6431-9713>
 Еспенбетова М.Ж. – <https://orcid.org/0000-0003-2318-4765>
 Крыкпаева А. С. – <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>
 Жуманбаева Ж. М. – <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>

Citation/
библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Mukanova AK, Madiyeva MR, Espenbetova MZh, Krykpaeva AA, Zhumanbaeva ZhM. Some genetic markers of thyroid cancer and their prognostic significance: literature review. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):112-121.

Муканова КА, Мадиева МР, Еспенбетова МЖ, Крыкпаева АА, Жуманбаева ЖМ. Қалқанша безінің қатерлі ісігіне әкелетін кейбір генетикалық маркерлер және олардың болжаулық маңыздылығы: әдеби шолу. Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):112-121.

Муканова А.К., Мадиева М.Р., Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева А.А., Жуманбаева Ж.М. Некоторые генетические маркеры рака щитовидной железы и их прогностическая значимость: обзор литературы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):112 – 121.

Some genetic markers of thyroid cancer and their prognostic significance: literature review

A.K. Mukanova, M.R. Madiyeva, M.Zh. Espenbetova, A.A. Krykpaeva, Zh.M. Zhumanbaeva
Semey Medical University, Semey, Kazakhstan

The presented brief review contains up-to-date information about the most common mutation variants presented in thyroid cancer.

The structure of genetic disorders in thyroid cancer is relatively simple. Many somatic point mutations and chromosomal rearrangements at different stages of thyroid cancer are mainly related to BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), MAPK (mitogen-activated protein kinases) and RAS signaling pathways, as well as TERT (telomerase reverse transcriptase) mutations. However, to date, controversial issues remain in terms of the ratio of “driver” and “silent” mutations at various stages of tumor development and their prognostic role in the development of the most malignant forms of cancer.

Driver mutations and gene fusions identify in most cases of thyroid cancer, suggesting three main cellular signaling pathways: BRAF, MAPK, and PI3K-AKT (phosphatidylinositol-3-kinase - serine/ threonine protein kinase), which are involved in the development of thyroid tumors. In early thyroid cancer, the MAPK pathway is stimulated by mutations in BRAF and RAS, or by RET (REarranged during Transfection)/PTC rearrangements. A key driver mutation for disruption of the MAPK pathway is the BRAF point mutation. In thyroid cancer, RAS mutations are the most important factor in the number of genetic disorders after BRAF mutations. Mutations of the TERT promoter are typically detected in elderly patients and are associated with large tumors. Other genetic changes considered silent mutations include modifications of PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase gene), β -catenin (CTNNB1), TP53, citrate dehydrogenase 1 (IDH1), anaplastic lymphoma kinase (ALK) and epidermal growth factor receptor (EGFR).

Keywords: thyroid cancer; genetic predictors; BRAF; MAPK; RAS; TERT.

Қалқанша безінің қатерлі ісігіне әкелетін кейбір генетикалық маркерлер және олардың болжаулық маңыздылығы: әдеби шолу

А.К. Муканова, М.Р. Мадиева, М.Ж. Еспенбетова, А.А. Крыкпаева, Ж.М.Жуманбаева

Семей медицина университеті, Семей, Қазақстан

Бұл шағын әдеби шолуда тиреоидты ісікке әкелетін мутациялардың ең жиі түрлері жайлы заманауи ақпараттар келтірілген.

Қалқанша безінің қатерлі ісігі кезіндегі генетикалық өзгерістердің құрылымы салыстырмалы түрде қарапайым. Қалқанша без қатерлі ісігінің барлық кезеңінде байқалатын соматикалық нүктелік мутациялар мен хромосома құрылымындағы өзгерістер BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1); MAPK



Муканова А.К.
e-mail: mukanova.arai@mail.ru

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
24.03.2020.

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
29.07.2020.

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

(mitogen-activated protein kinases); RAS; TERT мутацияларына байланысты. Бірақ, ісіктің түрлі кезеңдерінің дамуы мен аса қатерлі формаға өтуін болжауда «драйверлі» және «үңсіз» мутацияларының рөлі бүгінгі күнге дейін толық анықталмаған.

Драйверлі мутациялар және гендердің шағылысуы көп жағдайда қалқанша бездің қатерлі ісігін сипаттайды және қалқанша бездің ісігі кезінде анықталатын негізгі үш сигналды жолдармен байланысын болжатады: BRAF, MAPK және PI3K-AKT (фосфоинозитид-3-киназа ферменті). Қалқанша бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңінде MAPK жолы BRAF, RAS және RET/PTC мутацияларымен ынталандырылады. MAPK жолының бұзылуына әкелетін негізгі драйверлі мутациясы BRAF нүктелік мутациясы. Тиреоидты рак кезіндегі генетикалық ақаулардың қатарындағы RAS мутациясы BRAF мутациясынан кейінгі маңызды орынды алады. TERT промоторының мутациялары көбінесе егде тартқан адамдарда кездеседі және үлкен көлемді ісіктермен ассоциацияланады. Басқа үңсіз мутациялар ретінде қарастырылатын генетикалық өзгерістерге PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа гені), β-катенин (CTNNB1), TP53, дегидрогеназ цитраты 1 (IDH1), анапластикалық лимфома киназасы (ALK) және эпидермистің өсу факторының рецепторлары (EGFR).

Негізгі сөздер: қалқанша безінің қатерлі ісігі, генетикалық предикторлар; BRAF; MAPK; RAS; TERT.

Некоторые генетические маркеры рака щитовидной железы и их прогностическая значимость: обзор литературы

А.К. Муканова, М.Р. Мадиева, М.Ж. Еспенбетова, А.А. Крыкпаева,

Ж.М. Жуманбаева

НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей

Представленный краткий обзор содержит современные сведения о наиболее частых вариантах мутаций, представленных при тиреоидном раке.

Структура генетических нарушений при раке щитовидной железы относительно проста. Множество соматических точечных мутаций и хромосомных перестроек на разных стадиях рака щитовидной железы в основном относятся к сигнальным путям BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), MAPK (mitogen-activated protein kinases) и RAS, а также мутациям TERT (telomerase reverse transcriptase). Однако до настоящего времени остаются спорные вопросы в плане соотношения «драйверных» и «молчащих» мутаций на различных этапах развития опухоли и их прогностической роли в развитии наиболее злокачественных форм рака.

Драйверные мутации и слияния генов идентифицируют в большинстве случаев тиреоидного рака, что позволяет предположить три основных клеточных сигнальных пути: BRAF, MAPK и PI3K-AKT (фосфатидилинозитол-3-киназы - серин/треонинной протеинкиназы), которые участвуют в развитии опухолей щитовидной железы. При раннем раке щитовидной железы путь MAPK стимулируется мутациями в BRAF и RAS или перестройками RET (REarranged during Transfection)/PTC. Ключевой драйверной мутацией для нарушения пути MAPK является точечная мутация BRAF. При тиреоидном раке мутации RAS являются наиболее важным фактором в числе генетических нарушений после мутаций BRAF. Мутации промотора TERT, как правило, выявляются у пациентов пожилого возраста и ассоциированы с опухолями больших размеров. Другие генетические изменения, рассматриваемые как молчащие мутации, включают модификации PI3K (гена фосфатидилинозитол-3-киназы), β-катенина (CTNNB1), TP53, цитрат-дегидрогеназы 1 (IDH1), киназы анапластической лимфомы (ALK) и рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR).

Ключевые слова: рак щитовидной железы, генетические предикторы, BRAF, MAPK, RAS, TERT.

Рак щитовидной железы является наиболее распространенной формой злокачественного новообразования органов эндокринной системы. Наблюдается рост выявляемости этого новообразования во всем мире в течение последних трех десятилетий в связи с внедрением в тиреологическую новейших технологий диагностики [1-5].

Семипалатинский ядерный полигон – одна из наиболее известных локаций, ассоциированных с резким ростом радиоиндуцированных заболеваний, в первую очередь связанных с воздействием радиоактивных изотопов йода (I-131). Имеются две основные причины этого – большая доля этих изотопов в числе образующихся при ядерных взрывах и высокая биодоступ-

ность йода, усугубляемая дефицитом этого элемента в окружающей среде в Восточном Казахстане [6].

В результате взаимодействия этих двух факторов обуславливается резкий рост частоты новообразований щитовидной железы, превышение риска которых над среднереспубликанским прослеживается до настоящего времени [7].

Настоящий обзор включает сведения, опубликованные в зарубежной профессиональной биомедицинской прессе, полученные путем поиска в сети Internet по базам данных Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Elsevier (<https://www.elsevier.com/>) и Springer (<https://www.springer.com/>), получение информации из двух последних обеспечивалось с помощью академического доступа. Первичный поиск информации включал запросы: [thyroid & cancer & genetics]; [thyroid & cancer & predictor]; [thyroid & cancer & BRAF OR MAPK OR RET OR TERT]; [thyroid & diseases & genetics]; [thyroid & diseases & predictor]. Первично полученные данные о публикациях сведены в единую базу для исключения повторов. Первичный анализ проводился на основании резюме публикаций, окончательный – полнотекстовых версий статей. При первичном поиске были получены данные о 15178 публикациях, после введения ограничений по срокам поиска (15 лет) и наличию полнотекстовых версий их число сокращено до 3276. Дальнейший анализ включал отбор в полученной выборке наиболее крупных исследований, обзоров и мета-анализов как источников достоверной информации. Окончательно в настоящий обзор включены данные 93 исследований, удовлетворяющих принятым критериям.

Рак щитовидной железы представляет собой гетерогенную группу новообразований с типичными гистопатологическими признаками, сходными с опухолями других локализаций [8].

Следует отметить, что щитовидная железа состоит из эпителиальных клеток двух основных типов: фолликулярных клеток, которые преобразуют йод в тироксин (Т4), и трийодтиронин (Т3). Другим типом эпителиальных клеток является парафолликулярные или С-клетки, которые секретируют кальцитонин.

Первичные злокачественные новообразования щитовидной железы в основном развиваются из фолликулярных клеток органа (эпителиальные опухоли) и включают три основных морфологических типа: папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ) и анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ). Медулярная форма рака щитовидной железы (МРЩЖ) развивается из парафолликулярных клеток [9-11]. Из-за высокой дифференцировки клеток и неинвазивного роста опухолей ПРЩЖ и ФРЩЖ классифицируются как дифференцированный рак щитовидной железы. ПРЩЖ составляет до 85%-90% всех случаев злокачественных опухолей данной локализации, затем следуют ФРЩЖ (5%-10%) и медулярный рак (около 2%), тогда как частота АРЩЖ составляет менее 2% случа-

ев и эта форма чаще встречается в пожилом возрасте [12].

Стандартом лечения рака щитовидной железы является тиреоидэктомия и изотопная терапия радиоактивным йодом. С использованием этого подхода излечивается большинство пациентов, однако рецидивирование опухоли с невозможностью хирургического лечения, рефрактерность к радиоактивному йоду при дифференцированных формах рака, терапия низкодифференцированных форм и анапластического рака остаются нерешенными окончательно проблемами.

Подобно другим солидным злокачественным опухолям, рак щитовидной железы инициируется возникновением генетических изменений и эпигенетических изменений в проонкогенах или генах-супрессорах опухолей [13-15]. Современный уровень развития молекулярных технологий позволяет по-новому взглянуть на диагностику и прогноз опухолей щитовидной железы. Настоящий обзор в основном направлен на анализ генетических особенностей рака щитовидной железы.

Рак щитовидной железы возникает в результате многочисленных генетических и эпигенетических изменений в ДНК клеток, перерождающихся в опухолевые. Существует множество соматических точечных мутаций и хромосомных перестроек на разных стадиях рака щитовидной железы, происходящего из фолликулярных клеток [17,18], которые в основном относятся к сигнальным путям BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), MAPK (mitogen-activated protein kinases) и перестройкам RET (REarranged during Transfection) / PTC [19].

Следует иметь в виду, что не все соматические аномалии генома в злокачественно трансформированных клетках участвуют в возникновении рака, поскольку некоторые из них являются следствием канцерогенеза. Драйверные мутации являются следствием онкогенеза в стволовых клетках опухоли и подвергаются позитивному отбору в тканевом микроокружении, при этом не требуются для существования и развития опухоли (хотя это часто наблюдается) [20,21].

Мутации «молчащего» типа отбору не подвергаются, не обладают способностью к формированию растущих клонов и, следовательно, не способствуют развитию рака. Так как соматические мутации без функциональных последствий часто происходят во время деления клетки, «молчащие» мутации инициируются в геноме раковых клеток [22]. Одним из проблемных вопросов является дифференцировка драйверных и «молчащих» мутаций. Однако секвенирование всего генома, включающее анализ более 20 000 протеин-кодирующих генов и неизвестного количества функциональных элементов в интронных областях и межгенной ДНК, представляет большую проблему. Исследования биологических последствий предполагаемых драйверных мутаций часто консолидируют данные, свидетельствующие о том, что они участвуют в онкогенезе, и дают представление о

нарушениях в биологических процессах, с помощью которых они способствуют развитию рака. Рак щитовидной железы является с генетической точки зрения «простым» заболеванием, характеризующимся относительно небольшим числом мутаций, характерных для каждой опухоли. Драйверные мутации и слияния генов идентифицируют в большинстве случаев тиреоидного рака, что позволяет предположить три основных клеточных сигнальных пути: BRAF, MAPK и PI3K-AKT (фосфатидилинозитол-3-киназы - серин/треонинкиназы), которые участвуют в развитии опухолей щитовидной железы [23].

Хорошо известно, что активирующие мутации в каскаде MAPK (включая мутацию BRAF V600E) приводят к повышенной и неконтролируемой клеточной пролиферации, являющейся условием для развития опухоли [24]. Сильная связь BRAF V600E со злокачественным новообразованием указывает на то, что развитие данной мутации является ведущим событием в онкогенезе тиреоидного рака. Согласно этой модели, оригинальная мутация BRAF V600E должна индуцировать трансформацию одной или нескольких клеток в эпителиальном слое щитовидной железы, приводя к развитию клонального папиллярного рака, в котором все опухолевые клетки должны иметь эту мутацию, по крайней мере, в гетерозиготной форме. Рост количественных подходов генотипирования открыл новые возможности для количественной оценки степени клональности мутации BRAF в биоптатах тканей тиреоидного рака.

Количественный анализ секвенирования, выполненный в двух независимых исследованиях, показал, что мутация BRAF иногда является клональным событием, тогда как в большинстве случаев она может быть обнаружена только в подмножестве опухолевых клеток (в среднем 25% от общего числа аллелей) [25,26]. Эти наблюдения указывают на то, что мутация BRAF при тиреоидном раке у человека обычно происходит как вторичное генетическое событие, в прогрессии уже установленных опухолей. Как следствие, сформированные опухоли должны быть генетически гетерогенными и состоять из смеси клеток с мутациями BRAF и дикого типа. Генетическая гетерогенность мутации BRAF V600E была ранее описана при меланоме и раке толстой кишки, что позволяет предположить, что вторичность является общим свойством этой мутации при опухолях человека [27,28].

Субклональное распределение мутации BRAF в первичной опухоли как оказывает значительное влияние на генетические основы метастазирования, которые могут отличаться от характеристик первичного поражения, так и предоставляет реальную возможность использования фармакологических препаратов – специфических ингибиторов BRAF V600E для лечения пациентов с тиреоидным раком. Один из наиболее актуальных вопросов касается возможности ошибок при выявлении мутантного аллеля методами количественного секвенирования из-за присутствия неопухо-

левых нормальных стромальных клеток. В недавнем исследовании при использовании подхода секвенирования следующего поколения было обнаружено, что процент мутантных аллелей BRAF варьировался от 18 до 44% от общей частоты, и что в большинстве образцов наблюдается частота мутантного аллеля >25%. Однако поскольку образцы опухолей могут иметь определенную степень замещения неопухолевыми клетками, авторы пришли к выводу, что эти показатели соответствуют гипотезе о том, что мутация BRAF является клональным изменением драйверного гена при ПРЩЖ [29]. Однако представляется крайне маловероятным, что это полностью объясняет наблюдаемую большую неоднородность. Герра и соавт. попытались решить эту проблему путем создания отдельных клонов из первичных опухолей щитовидной железы с мутацией BRAF V600E. Секвенирование показало, что мутация BRAF V600E не была равномерно распределена среди всех клонов, но могла быть обнаружена только в подмножествах культивируемых клеток, подтверждая гипотезу субклонального распределения этой мутации в первичной опухоли [30].

MAPK/ERK путь, также известный как Ras-Raf-MEK-ERK путь, является переносчиком сигнала от рецептора на поверхности клетки к ядру (ДНК). Этот сигнальный путь инициируется после связывания сигнальной молекулы с ее рецептором-мишенью на поверхности клетки, и, когда ядерная ДНК экспрессирует белок для обеспечения изменений функционирования клетки, он прерывается [31]. Этот путь содержит много белков, включая MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы, первоначально называемые ERK, т.е. внеклеточные сигнальные киназы) и связан с клеточной пролиферацией, дифференцировкой, миграцией и старением. Компоненты регуляции апоптоза путем MAPK/ERK были выявлены, когда они были обнаружены в клетках опухоли [31,32].

При раннем раке щитовидной железы путь MAPK стимулируется мутациями в BRAF и RAS или перестройками RET/PTC. Ключевой драйверной мутацией для нарушения пути MAPK является точечная мутация BRAF, что вызывает экспрессию гена BRAF V600E мутантного белка и, в свою очередь приводит к существенной активации серин-треонинкиназы [33-37]. Фактически результатом мутации V600E является замещение валина в позиции 600 в BRAF на глутаминовую кислоту. Это мутация происходит в пределах сегмента активации киназного домена. Мутации BRAF также часто обнаруживаются в опухолях без драйверных мутаций в NRAS, KIT и других генах. Мутация BRAF V600E обнаруживается примерно у 45% больных с дифференцированными формами тиреоидного рака [38,39]. Тем не менее, некоторые опухоли данного типа демонстрируют внутриопухолевую гетерогенность в генотипе BRAF – меньшая часть клеток имеет BRAFV600E, в то время как большинство имеет «дикий» генотип BRAF [40].

При тиреоидном раке мутации RAS являются наи-

более важным фактором в числе генетических нарушений после мутаций BRAF [41,42]. RAS связан с механизмами ГТФ-ассоциированной регуляции, и когда внутренняя ГТФаза гидролизует ГТФ, RAS преобразуется в неактивное ГТФ-связанное состояние и его сигнальная активность прерывается [43]. Существует три изоформы RAS: HRAS, KRAS и NRAS. В опухолях щитовидной железы преимущественно наблюдаются мутации NRAS, в основном с участием кодонов 12 и 61 [44]. Точечные мутации продуцируют онкогенные аллели RAS, которые проявляют либо повышенное сродство к ГТФ (кодоны 12 и 13), либо ингибирование автокаталитической функции ГТФазы (кодон 61). Оба механизма приводят к конститутивной, абберрантной активации нижестоящих сигнальных путей MAPK и PI3 / AKT, что является пусковым событием в генезе тиреоидного рака [45,46].

Новообразования щитовидной железы уникальны тем, что они связаны со всеми тремя мутантными изоформами гена RAS, хотя большинство исследований демонстрируют преобладание NRAS61 [47-52]. Кроме того, в литературе приводятся общие частоты мутаций RAS в 48% доброкачественных фолликулярных аденом, 57% - при фолликулярном и 21% - при папиллярном раке [47-50,53-56]. Тем не менее, общая распространенность и характер частоты конкретных изоформ значительно варьируются. Частично это связано с тем, что представленные данные состоят в основном из небольших исследований, которые часто различаются по методологии. Например, распространенность RAS обычно ниже, когда анализ ограничивается исследованиями, в которых используется прямое секвенирование. Это было продемонстрировано Vasko et al., которые отметили значительно более высокий общий уровень выявления мутаций (17% против 12%, $p < 0,01$), особенно в отношении HRAS61, когда прямое секвенирование не использовалось [48].

Чтобы устранить эти методологические ограничения, Liu et al. выполнили метаанализ 86 работ, посвященных определению мутаций RAS при тиреоидном раке. Во всех выбранных исследованиях ткани опухоли подвергались прямому секвенированию для выявления мутаций и регулярно подвергались скринингу на наличие всех трех мутантных изоформ (H-, K- и NRAS) в одной и той же опухоли. Исследование показало, что мутации с участием NRAS в кодоне 61 были самыми многочисленными, составляя 67% всех мутаций данной группы [49]. Этот результат был подтвержден другим объединенным анализом 22 исследований с аналогичными критериями включения, в которых NRAS61 составлял 88% мутаций RAS. Оба объединенных анализа далее пришли к выводу, что мутации RAS были более распространенными при ФРЩЖ, чем в доброкачественных узлах и были относительно редкими при папиллярном раке. Liu et al. указывали на частоты 27%, 15% и 6% для ФРЩЖ, фолликулярных аденом, и ПРЩЖ, соответственно, и Vasko et al. сообщили о частоте 25%, 14% и 5% в тех

же группах [48,49].

Почти исключительное возникновение мутаций RAS в фолликулярных опухолях и их редкое появление при папиллярном раке также предполагалось в других исследованиях; тем не менее, появляется все больше доказательств того, что RAS-положительный ПРЩЖ может быть ограничен подтипом фолликулярного варианта (ФВ ПРЩЖ), который обладает паттерном фолликулярного роста и гистологической структурой, типичной для фолликулярных опухолей [51]. Например, исследование, проведенное для изучения распространенности мутаций RAS в случаях ФВ ПРЩЖ и не-ФВ ПРЩЖ, продемонстрировало, что ни один из не-ФВ ПРЩЖ не был положительным по RAS-мутации, но около половины ФВ ПРЩЖ были положительными по мутации RAS [54]. Это говорит о том, что частота мутаций RAS при папиллярном раке может быть занижена в исследуемых образцах, которые не включают подтип фолликулярного варианта.

Узловые образования щитовидной железы встречаются часто, и клиническая задача состоит в том, чтобы выявить те случаи, в которые имеется повышенный риск развития злокачественной опухоли [57]. Тонкоигольная аспирационная биопсия является рекомендуемой диагностической процедурой выбора, но может давать неопределенный цитологический результат до 30% случаев [58,59]. Пациентам с неопределенной цитологией в конечном итоге может потребоваться диагностическая операция, чтобы исключить злокачественную опухоль; однако это дает риск осложнений при операциях и вносит вклад в расходы на здравоохранение [60]. В последнее время было сосредоточено на повышении диагностической точности тонкоигольной биопсии посредством использования дополнительного молекулярного тестирования для пациентов с неопределенной цитологической картиной [61].

Молекулярное тестирование должно проводиться как часть комплекса исследований в рамках эффективной стратегии диагностики, потому что наиболее часто описываемые мутации BRAF, RAS, RET / PTC и PAX8-PPAR γ определяются с частотой до 70%-80% от числа случаев тиреоидного рака [45,62]. Три исследования, в которых изучалась полезность одновременного тестирования биопсийных образцов для вышеупомянутых изменений, показали, что наличие любой мутации является важным предиктором рака, с гистологическим подтверждением злокачественности в 89%-97% случаев [63-65]. Тем не менее, в отличие от BRAF и RET/PTC, которые почти всегда соответствуют наличию злокачественного образования, прогностическая ценность обнаруженной мутации RAS менее определена [64-66]. Это связано с тем, что мутации RAS постоянно обнаруживаются при доброкачественных узлах, что приводит к тому, что некоторые даже предполагают, что RAS-позитивные случаи следует классифицировать как «ложноположительные» молекулярные результаты. Однако это контрастирует

с преобладающим представлением о том, что RAS-положительная фолликулярная аденома, вероятно, является предшественником RAS-положительного фолликулярного рака [47,51,52,67].

В опухолях фолликулярного клеточного происхождения мутации RAS по существу ограничены фолликулярными аденомами, ФРЦЖ и ФВ ПРЦЖ, которые трудно дифференцировать как доброкачественные или злокачественные на основании только цитологического исследования. Именно в этой группе результатов определение мутации RAS может быть наиболее клинически полезным. Фактически, в недавней серии из 67 проспективно идентифицированных RAS-положительных узлов щитовидной железы результаты цитологического исследования позволили определить злокачественное новообразование у 3%, доброкачественное - у 3%, а неопределенный результат - в 94% [52]. Точно так же Nikiforov YE. et al. оценили большую серию образцов тонкоигольной аспирационной биопсии с неопределенной цитологией и обнаружили, что RAS была самой распространенной обнаруженной мутацией (72%), за которой следовали BRAF (21%), PAX8-PPAR (6%) и RET / PTC (1%) [63]. Кроме того, в этом исследовании вероятность рака, связанного с положительным мутационным статусом RAS, составила 85%, что согласуется с другими сообщениями в литературе, которые представляют показатели от 74% до 88% [61,63,64].

Хотя выявление мутации RAS в биоптате не является на 100% предиктором рака, оно, безусловно, свидетельствует в пользу более высокой вероятности наличия ФРЦЖ или ФВ ПРЦЖ и, таким образом, имеет значительную диагностическую ценность. Заметно повышенный риск развития рака (85%) при наличии мутации RAS потенциально модифицирует показания к хирургическому лечению в группе пациентов с неопределенной цитологией [63]. Даже если гистологически подтверждено наличие положительного по RAS «сомнительного» узла как доброкачественного, некоторые авторы утверждают, что в данном случае имеется повышенный риск развития злокачественного роста, соответствующий показаниям к радикальному вмешательству.

Мутации RAS при фолликулярной аденоме щитовидной железы, которая является предполагаемой формой предрака, позволяют сформулировать гипотезу о том, что активированный RAS может играть роль в раннем генезе опухоли фолликулярных клеток щитовидной железы и более агрессивном поведении опухоли [68]. Экспрессия мутировавшей формы HRAS индуцировалась и приводила к возникновению дифференцированных колоний [69,70]. Более того, в исследованиях на трансгенных мышцах с физиологической экспрессией KRAS в щитовидной железе трансформация тканей в опухолевые отсутствовала, но одновременная экспрессия мутантной KRAS и наличие делеции PTEN индуцировали быстрое возникновение прогрессирующего тиреоидного рака [71-73].

В значительном числе исследований была также показана патогенетическая роль мутаций промотора гена TERT (telomerase reverse transcriptase), которые, возможно, связаны с плохим прогнозом и исходами рака щитовидной железы в соответствии с его высокой распространенностью при низкодифференцированном и анапластическом раке. Были осуществлены попытки проанализировать их связь с некоторыми специфическими клинико-патологическими особенностями. Исследуемые характеристики включали возраст, пол, размер опухоли, распространение опухоли вне щитовидной железы, метастазы в лимфатические узлы, мультифокальность, отдаленное метастазирование, стадию по TNM, рецидивы и связь с мутацией BRAF [74-82].

При анализе было выявлено, что мутации промотора TERT, как правило, выявляются у пациентов пожилого возраста. В среднем возраст пациентов, имеющих мутации TERT составил $57,41 \pm 8,95$ против $44,40 \pm 10,32$ года у отрицательных по мутации пациентов ($P=0,02$).

Во всех исследованиях анализировали связь между мутацией TERT и полом больного [74-82]. Однако при мета-анализе статистически значимой разницы между ними не было обнаружено [83].

В нескольких исследованиях, оценивавших связь размеров опухоли с мутациями промотора TERT, было выявлено их наличие в опухолях большего размера ($P<0,01$ во всех работах).

Несколько исследований предоставили данные о связи между мутациями промотора TERT и экстра-тиреоидным распространением процесса [74-79,81,82]. Это свидетельствует о значимости мутаций промотора TERT для прогноза тиреоидного рака.

Мутации промотора TERT могут увеличить риск метастазирования в лимфатические узлы с отношением шансов 1,85; $P = 0,0004$. Однако в анализируемых исследованиях только часть из них [74,75] указывали на положительную связь между мутациями и LNM ($P<0,05$).

В нескольких исследованиях [78-80] утверждается, что многоузловые формы злокачественных опухолей щитовидной железы чаще встречаются у пациентов с наличием мутаций промотора TERT ($P<0,05$). Однако при объединении данных не было выявлено существенной разницы между группами с наличием и отсутствием мутаций по данному признаку.

Отдаленные метастазы всегда являются важным прогностическим показателем. Наиболее распространенными локализациями метастазов при раке щитовидной железы были костный мозг и легкие [84]. Согласно результатам мета-анализа, мутации промотора TERT определяют превышение частоты отдаленных метастазов с показателем = 7,67 ($P= 0.001$) [82,85-87].

Часть исследований [74-80,82] показали значительную связь между мутациями промотора TERT и наличием более поздней стадии рака по TNM. В мета-анализе получили аналогичный вывод о том, что эти

мутации имеют отношение к более отдаленной стадии TNM (отношение шансов составило 8,24 ($P < 0,001$)).

В исследованиях [76,79,80] были получены подробные данные о рецидивах при наличии и отсутствии мутации TERT. При объединении данных обнаружили, что рак щитовидной железы чаще рецидивировал при наличии мутаций промотора TERT. Кроме того, в 5 исследованиях [75,76,79,80,82] наблюдали пациентов с тиреоидным раком в течение многих лет, и все они сообщили, что эти мутации снижают выживаемость пациентов и/или выживаемость без прогрессирования.

В ряде недавних исследований определяли прямую взаимосвязь мутаций BRAF V600E и промотора TERT [75-77,80,82], а в других анализировали комбинированный положительный уровень мутаций BRAF и промотора TERT [75,76,79,81,82]. В некоторых соответствующих исследованиях было определено, что мутация BRAF не имеет отношения к мутациям промотора TERT [75-77,82], однако в метаанализе был получен другой результат. Выявлено, что мутации промотора TERT, вероятно, чаще встречаются при BRAF V600E – положительном тиреоидном раке. В нескольких исследованиях была проанализирована совокупная положительная частота мутаций BRAF и промоторов TERT, и все они определяют, что у пациентов с этими комбинированными мутациями был более вероятен плохой прогноз (отдаленное метастазирование, метастазы в региональные лимфатические узлы и т. д.) и негативные исходы заболевания (рецидив, онкосмертность) [75,76,79,81,88].

Поскольку из всего вышесказанного следует важность мутаций промотора TERT в диагностике и прогнозе тиреоидного рака [89], следующим шагом может быть его применение на предоперационном этапе. Liu R. et Xing M. выявляли мутации промотора TERT вместе с мутацией BRAF V600E путем прямого секвенирования ДНК на 308 FNAB. В этих исследованиях авторы обнаружили 100% специфичность диагностики (9/9) и 7% чувствительности (9/129). Чувствительность была ниже, чем при исследовании операционного материала. Это может произойти из-за разного количества клеток в образцах аспирации и ткани, полученной при удалении железы [90]. При использовании комбинированного анализа с мутацией BRAF V600E чувствительность увеличилась до 38,0% (49/129). Они также подробно описали клиническую картину у 9 пациентов с мутациями промотора TERT и обнаружили, что около 80% узловых образований щитовидной железы у них являлись агрессивными формами рака щитовидной железы, что проявлялось экстратиреоидной инвазией, развитием метастазов в лимфатические узлы, отдаленных метастазов, прогрессирования заболевания или смертью пациента. Nikiforov YE et al. [91] исследовали 143 образца FNA с цитологическим диагнозом фолликулярного или онкоцитарного новообразования / подозрительного на фолликулярное или онкоцитарное новообразование.

Общая чувствительность составила 90%, а специфичность – 93%. Были обнаружены четыре случая положительных по мутации промотора TERT и обнаружено 39 злокачественных узлов. Эти 4 образца представляли собой рак щитовидной железы, подтвержденный интраоперационно, с чувствительностью 10,3% и специфичностью 100%. Высокая чувствительность может быть результатом выбора только случаев с наличием мутации. Позже в 2016 году Lee et al. [92] сообщили об аналогичном исследовании, проведенном на 242 пациентах с тиреоидным раком, и проанализировали связь между мутацией TERT C228T и клинико-патологическими особенностями пациентов с ПТК. Они сообщили о 16,5% чувствительности (39/236) и 97,5% специфичности (39/40). Также имелись указания, что среди всех клинико-патологических признаков была обнаружена мутация TERT C228T, связанная только с рецидивом ($P = 0,03$). Сосуществование мутаций TERT C228T и BRAF V600E было обнаружено в 13,0% случаев папиллярной формы рака и было достоверно связано со старшим возрастом и поздней стадией новообразования. При метаанализе этих 3 исследований обнаружили, что общая чувствительность и специфичность составляли 11,41% и 99,66%, что выше, чем при анализе тканей из удаленных опухолей. В 2018 году Nikiforova MN et al. [93] усовершенствовали панель NGS ThyroSeq v2 в панель NGS ThyroSeq v3. Они использовали 175 образцов FNA с неопределенной цитологией. Последняя панель включала 112 генов (включая 2 основные мутации промотора TERT), целенаправленный анализ NGS на основе ДНК и РНК, который тестирует 5 классов генетических изменений: точечные мутации, вставки / делеции, слияния генов, изменения количества копий и аномальную экспрессию гена. Общая чувствительность составила 98%, специфичность – 81,1%. Такая высокая чувствительность и специфичность показывают отличные перспективы генной панельной пробы в предоперационной диагностике рака щитовидной железы. Поскольку общая частота мутаций промотора TERT сравнительно низка, лучшим способом их применения в предоперационной диагностике должен быть совместный анализ генов.

Другие генетические изменения, рассматриваемые как молчащие мутации, включают модификации PI3K (гена фосфатидилинозитол-3-киназы), β -катенина (CTNNB1), TP53, цитрат-дегидрогеназы 1 (IDH1), киназы анапластической лимфомы (ALK) и рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR) [94-100]. Распространенность этих мутаций при ПРЦЖ и АРЦЖ, которые являются наиболее агрессивными видами тиреоидного рака, указывает на тот факт, что они могут играть роль в прогрессировании и агрессивности этого злокачественного новообразования.

Выводы

Таким образом, в то время как разнообразные онкогены участвуют в генезе опухоли щитовидной желе-

зы, мутации BRAF и RAS, а также перестройки RET / PTC чаще всего выступают в качестве «драйверных» изменений. Несмотря на все эти наблюдения, никакие доказательные подтверждающие данные все еще не показывают классическую прогностическую роль для мутаций BRAF и RAS и перестроек RET / PTC

в отношении развития рака. Однако доказано, что перестройки RET / PTC могут вызываться внешним облучением и соответствуют большому риску рецидива у пациентов с радиоиндуцированным папиллярным раком щитовидной железы.

Список литературы / References:

- Curado M-P, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents. Vol 4. Lyon: IARC Press, International Agency for Research on Cancer. 2007.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 965212. doi: 10.1155/2013/965212.
- Larijani B, Shirzad M, Mohagheghi M, et al. Epidemiologic analysis of the Tehran cancer institute data system registry (TCIDSR) *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004;5(1):36–9.
- Haghpahan V, Soliemanpour B, Heshmat R, et al. Endocrine cancer in Iran: based on cancer registry system. *Indian J Cancer*. 2006;43(2):80–5.
- Larijani B, Mohagheghi MA, Bastanagh MH, et al. Primary thyroid malignancies in Tehran, Iran. *Med Princ Pract*. 2005;14(6):396–400.
- Schwerin M, Schonfeld S, Drozdovitch V, Akimzhanov K, Aldyngurov D, Bouville A, Land C, Luckyanov N, Mabuchi K, Semenova Y, Simon S, Tokaeva A, Zhumadilov Z, Potischman N. The utility of focus group interviews to capture dietary consumption data in the distant past: dairy consumption in Kazakhstan villages 50 years ago. *J Dev Orig Health Dis*. 2010 Jun;1(3):192–202.
- Drozdovitch V, Schonfeld S, Akimzhanov K, Aldyngurov D, Land CE, Luckyanov N, Mabuchi K, Potischman N, Schwerin MJ, Semenova Y, Tokaeva A, Zhumadilov Z, Bouville A, Simon SL. Behavior and food consumption pattern of the population exposed in 1949–1962 to fallout from Semipalatinsk nuclear test site in Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys*. 2011 Mar;50(1):91–103.
- Nasserri-Moghaddam S, Malekzadeh R, Sotoudeh M, et al. Lower esophagus in dyspeptic Iranian patients: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(3):315–21.
- Ciampi R, Romei C, Pieruzzi L, et al. Classical point mutations of RET, BRAF and RAS oncogenes are not shared in papillary and medullary thyroid cancer occurring simultaneously in the same gland. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(1):55–62. doi: 10.1007/s40618-016-0526-5.
- Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LD. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Sanii S, Saffar H, Tabriz HM, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2, but not caspase-3, facilitates distinction between benign and malignant thyroid follicular neoplasms. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(5):2175–8.
- Colonna M, Bossard N, Guizard AV, et al; le réseau FRANCIM. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71(2):95–101. doi: 10.1016/j.ando.2009.11.006.
- Rashid S. Hallmarks of Cancer Cell. *Cancer and Chemoprevention: An Overview*. Vol. 13. New York: Springer; 2017:3.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Amoli MM, Yazdani N, Amiri P, et al. HLA-DR association in papillary thyroid carcinoma. *Dis Markers*. 2010;28(1):49–53. doi: 10.3233/DMA-2010-0683.
- Khatami F, Tavangar SM. Current Diagnostic Status of Pheochromocytoma and Future Perspective: A Mini Review. *Iran J Pathol*. 2017;12(3):313–22.
- Rossing M. Classification of follicular cell-derived thyroid cancer by global RNA profiling. *J Mol Endocrinol*. 2013;50(2):R39–51. doi: 10.1530/JME-12-0170.
- Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol*. 2015;3(1):1045–54.
- Nikiforov YE. Molecular analysis of thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2011;24(S2):S34–43. doi: 10.1038/modpathol.2010.167.
- Pon JR, Marra MA. Driver and passenger mutations in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:25–50. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040312.
- Bozic I, Antal T, Ohtsuki H, et al. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(43):18545–50. doi: 10.1073/pnas.1010978107.
- Matsumoto T, Shimizu T, Takai A, Marusawa H. Exploring the mechanisms of gastrointestinal cancer development using deep sequencing analysis. *Cancers*. 2015;7(2):1037–51. doi: 10.3390/cancers7020823.
- Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1052–66. doi: 10.1172/JCI85271.
- Kandil E, Tsumagari K, Ma J et al. Synergistic inhibition of thyroid cancer by suppressing MAPK/PI3K/AKT pathways. *J Surg Res*. 2013;184(2):898–906. doi: 10.1016/j.jss.2013.03.052.
- Guerra A, Fugazzola L, Marotta V, et al. A high percentage of BRAFV600E alleles in papillary thyroid carcinoma predicts a poorer outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2333–40.
- De Biase D, Cesari V, Visani M, et al. High sensitivity BRAF mutation analysis: BRAF V600E is acquired early during tumor development but is heterogeneously distributed in a subset of papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. doi:29:20134389.
- Wilmott JS, Tembe V, Howle JR, et al. Intratumoral molecular heterogeneity in a BRAF-mutant, BRAF inhibitor-resistant melanoma: a case illustrating the challenges for personalized medicine. *Mol Cancer Ther*. 2012;11:2704–08.
- Yancovitz M, Litterman A, Yoon J, et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One* 2012;7:e29336.
- Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1852–60.
- Guerra A, Sapio MR, Marotta V, et al. The primary occurrence of BRAF(V600E) is a rare clonal event in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:517–24.
- Sun Y, Liu W-Z, Liu T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis. *J Recept Signal Transduct Res*. 2015;35(6):600–4. doi: 10.3109/10799893.2015.1030412.
- Milosevic Z, Pesic M, Stankovic T et al. Targeting RAS-MAPK-ERK and PI3K-AKT-mTOR signal transduction pathways to chemosensitize anaplastic thyroid carcinoma. *Transl Res*. 2014 Nov;164(5):411–23. doi: 10.1016/j.trsl.2014.06.005.
- Mondragón-Terán P, López-Hernández LB, Gutiérrez-Salinas J et al. Intracellular signaling mechanisms in thyroid cancer. *Cir Cir*. 2016 Sep-Oct;84(5):434–43. doi: 10.1016/j.circir.2016.05.017.
- Li DD, Zhang YF, Xu HX, Zhang XP. The role of BRAF in the pathogenesis of thyroid carcinoma. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015;20:1068–78.
- Fuziwarra CS, Saito KC, Kimura ET. Interplay of TGFβ signaling and microRNA in thyroid cell loss of differentiation and cancer progression. *Arch Endocrinol Metab*. 2019 Sep 2;63(5):536–544.
- Song YS, Yoo SK, Kim HH. et al. Interaction of BRAF-induced ETS

- factors with mutant TERT promoter in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Jun;26(6):629-641. doi: 10.1530/ERC-17-0562.
37. Khatami F, Larijani B, Tavangar SM. Circulating Tumor BRAF Mutation and Personalized Thyroid Cancer Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(2):293-4.
 38. Yarchoan M, LiVolsi VA, Brose MS. BRAF Mutation and Thyroid Cancer Recurrence. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):7-8. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3657.
 39. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013 Apr 10;309(14):1493-501. doi: 10.1001/jama.2013.3190.
 40. Nagayama Y, Mishima H. Heterogenous nature of gene expression patterns in BRAF-like papillary thyroid carcinomas with BRAF(V600E). *Endocrine*. 2019 Dec;66(3):607-613. doi: 10.1007/s12020-019-02063-z.
 41. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(8):926-32. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0072.
 42. Mohammadi-asl J, Larijani B, Khorgami Z, et al. Qualitative and quantitative promoter hypermethylation patterns of the P16, TSHR, RASSF1A and RARβ2 genes in papillary thyroid carcinoma. *Med Oncol*. 2011;28(4):1123-8. doi: 10.1007/s12032-010-9587-z.
 43. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):184-99. doi: 10.1038/nrc3431.
 44. Xing M. Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: a blurred picture now emerging clearer. *BMC Med*. 2016;14(1):12. doi: 10.1186/s12916-016-0559-9.
 45. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:569-580. doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
 46. Xing M. Genetic-guided Risk Assessment and Management of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):109-124. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.007.
 47. Gullo I, Batista R, Rodrigues-Pereira P et al. Multinodular Goiter Progression Toward Malignancy in a Case of DICER1 Syndrome: Histologic and Molecular Alterations. *Am J Clin Pathol*. 2018; 149(5):379-386. doi: 10.1093/ajcp/aqy004.
 48. Guerra A, Carrano M, Angrisani E et al. Detection of RAS mutation by pyrosequencing in thyroid cytology samples. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1:91-4. doi: 10.1016/j.ijvs.2014.05.045.
 49. Jang EK, Kim WG, Kim EY et al. Usefulness of NRAS codon 61 mutation analysis and core needle biopsy for the diagnosis of thyroid nodules previously diagnosed as atypia of undetermined significance. *Endocrine*. 2016 May;52(2):305-12. doi: 10.1007/s12020-015-0773-9.
 50. Radkay LA, Chiosea SI, Seethala RR et al. Thyroid nodules with KRAS mutations are different from nodules with NRAS and HRAS mutations with regard to cytopathologic and histopathologic outcome characteristics. *Cancer Cytopathol*. 2014 Dec;122(12):873-82. doi: 10.1002/cncy.21474.
 51. Puzziello A, Guerra A, Murino A et al. Benign thyroid nodules with RAS mutation grow faster. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84(5):736-40. doi: 10.1111/cen.12875.
 52. Gupta N, Dasyam A, Carty SE, et al. RAS mutations in thyroid FNA specimens are highly predictive of predominantly low risk follicular-pattern cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E914-E922. doi: 10.1210/jc.2012-3396.
 53. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M et al. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology*. 2018; 85(1-2):117-129. doi: 10.1159/000486422.
 54. An JH, Song KH, Kim SK et al. RAS mutations in indeterminate thyroid nodules are predictive of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82(5):760-6. doi: 10.1111/cen.12579.
 55. Park JY, Kim WY, Hwang TS et al. BRAF and RAS mutations in follicular variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2013; 24(2):69-76. doi: 10.1007/s12022-013-9244-0.
 56. Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, et al. The associations between RAS mutations and clinical characteristics in follicular thyroid tumors: New insights from a single center and a large patient cohort. *Thyroid*. 2012;22:683-689. doi: 10.1089/thy.2011.0261.
 57. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-1214.
 58. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351:1764-1771.
 59. Baloch ZW, LiVoisi VA. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: Past, present, and future. *Endocr Pract*. 2004;10:234-241.
 60. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: A summation. *Cytojournal*. 2008;5:6. doi: 10.1186/1742-6413-5-6.
 61. Moses W, Weng J, Sansano I, et al. Molecular testing for somatic mutations improves the accuracy of thyroid fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg*. 2010;34:2589-2594. doi: 10.1007/s00268-010-0720-0.
 62. Song YS, Park YJ. Genomic Characterization of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Mar;34(1):1-10. doi: 10.3803/EnM.2019.34.1.1.
 63. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: A prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:3390-3397. doi: 10.1210/jc.2011-1469.
 64. Yoo SK, Lee S, Kim SJ, et al. Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. *PLoS Genet*. 2016; 12(8):e1006239. doi: 10.1371/journal.pgen.1006239.
 65. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, et al. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1365-1369. doi: 10.1210/jc.2009-2103.
 66. Ohori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE, et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of "follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance." *Cancer Cytopathol*. 2010;118:17-23. doi: 10.1002/cncy.20063.
 67. Angell TE. RAS-positive thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24(5):372-376. doi: 10.1097/MED.0000000000000354.
 68. Puzziello A, Guerra A, Murino A. et al. Benign thyroid nodules with RAS mutation grow faster. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(5):736-40. doi: 10.1111/cen.12875.
 69. Chai L, Li J, Lv Z. An integrated analysis of cancer genes in thyroid cancer. *Oncol Rep*. 2016 Feb;35(2):962-70. doi: 10.3892/or.2015.4466.
 70. Schulten HJ, Al-Maghrabi J, Al-Ghamdi K, et al. Mutational screening of RET, HRAS, KRAS, NRAS, BRAF, AKT1, and CTNNB1 in medullary thyroid carcinoma. *Anticancer Res*. 2011; 31(12):4179-83.
 71. Zou M, Baitei EY, Al-Rijjal RA et al. KRAS(G12D)-mediated oncogenic transformation of thyroid follicular cells requires long-term TSH stimulation and is regulated by SPRY1. *Lab Invest*. 2015 Nov;95(11):1269-77. doi: 10.1038/labinvest.2015.90.
 72. Schweppe RE, Haugen BR. Thyroid targeted Kras(G12D)/Pten(-/-) mice and their cell lines: new tools to study thyroid cancer biology. *Thyroid*. 2011 Sep;21(9):941-4. doi: 10.1089/thy.2011.2109.ed.
 73. Razavi SA, Modarressi MH, Yaghmaei P et al. Circulating levels of PTEN and KLLN in papillary thyroid carcinoma: can they be considered as novel diagnostic biomarkers? *Endocrine*. 2017;57(3):428-35. doi: 10.1007/s12020-017-1368-4.
 74. Bae JS, Kim Y, Jeon S et al. Clinical utility of TERT promoter mutations and ALK rearrangement in thyroid cancer patients with a high prevalence of the BRAF V600E mutation. *Diagn Pathol*. 2016;11:21.
 75. Kim TH, Kim YE, Ahn S, et al. TERT promoter mutations and long-term survival in patients with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:813-23.
 76. Song YS, Lim JA, Choi H, et al. Prognostic effects of TERT promoter

- mutations are enhanced by coexistence with BRAF or RAS mutations and strengthen the risk prediction by the ATA or TNM staging system in differentiated thyroid cancer patients. *Cancer*. 2016;122:1370–9.
77. Jin L, Chen E, Dong S, et al. BRAF and TERT promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: a study of 653 patients. *Oncotarget*. 2016;7:18346–55.
78. Myung JK, Kwak BK, Lim JA, et al. TERT promoter mutations and tumor persistence/recurrence in papillary thyroid cancer. *Cancer Res Treat*. 2016;48:942–7.
79. Nasirden A, Saito T, Fukumura Y, et al. In Japanese patients with papillary thyroid carcinoma, TERT promoter mutation is associated with poor prognosis, in contrast to BRAF V600E mutation. *Virchows Archiv*. 2016;469:687–96.
80. Sun J, Zhang J, Lu J, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma in Chinese patients. *PLoS One*. 2016;11:e0153319.
81. Gandolfi G, Ragazzi M, Frasoldati A, et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:403–13.
82. Bullock M, Ren Y, O'Neill C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of recurrence and death due to papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85:283–90.
83. Jin A, Xu J, Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(29):e11548.
84. Schmid KW. Lymph node and distant metastases of thyroid gland cancer. *Metastases in the thyroid glands. Der Pathologe* 2015; 36 suppl 2:171–5.
85. Gunes C, Rudolph KL. The role of telomeres in stem cells and cancer. *Cell*. 2013;152:390–3.
86. Tiedje V, Ting S, Herold T, et al. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:42613–20.
87. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:41–52.
88. Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol*. 2014;32:2718–26.
89. Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20:603–10.
90. Liu R., Xing M. Diagnostic and prognostic TERT promoter mutations in thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:825–30.
91. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014;120:3627–34.
92. Lee SE, Hwang TS, Choi YL, et al. Prognostic significance of TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinomas in a BRAF(V600E) mutation-prevalent population. *Thyroid*. 2016;26:901–10.
93. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer*. 2018;124:1682–90.
94. Perrone F, Bertolotti A, Montemurro G, et al. Frequent mutation and nuclear localization of β -catenin in Sertoli cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(1):66–71. doi: 10.1097/PAS.0b013e31829cdbc6.
95. Murugan AK, Bojdani E, Xing M. Identification and functional characterization of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutations in thyroid cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(3):555–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.095.
96. Hemerly JP, Bastos AU, Cerutti JM. Identification of several novel non-p R132 IDH1 variants in thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):747–55. doi: 10.1530/EJE-10-0473.
97. Jing C, Qu X, Li Z et al. EGFRwt/vIII-PKM2- β -catenin cascade affects proliferation and chemo-sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2017; 7(12):2491-2502.
98. Mahmoudian-Sani MR, Alghasi A, Saeedi-Boroujeni A et al. Survivin as a diagnostic and therapeutic marker for thyroid cancer. *Pathol Res Pract*. 2019 Apr;215(4):619-625. doi: 10.1016/j.prp.2019.01.025.
99. Shahebrahimi K, Madani SH, Fazaeli AR et al. Diagnostic value of CD56 and nm23 markers in papillary thyroid carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013 Jan-Mar;56(1):2–5. doi: 10.4103/0377-4929.116139.
100. Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Nov;26(11):803–814. doi: 10.1530/ERC-19-0325.

УДК 614.7
МРНТИ 87.25

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ЕГО ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Ж. ТОКТИБАЕВА, А.Д. ЕФИМОВА, О.В. ГРЕБЕНЕВА

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

Токтибаева Г.Ж. – <https://orcid.org/0000-0003-2006-2084>

Ефимова А.Д. – <https://orcid.org/0000-0002-7630-1817>

Гребенева О.В. – <https://orcid.org/0000-0002-1758-3009>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Toktibaeva GZh, Efimova AD, Grebeneva OV. Analysis of the status of atmospheric air and the negative influence of its basic pollutants on the human body: literature review. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):122-130.

Токтибаева ГЖ, Ефимова АД, Гребенева ОВ. Атмосфералық ауаның жай-күйін және оның негізгі ластағыштарының адам ағзасына теріс әсерін талдау: әдеби шолу. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):122-130.

Токтибаева ГЖ, Ефимова АД, Гребенева ОВ. Анализ состояния атмосферного воздуха и негативное влияние основных его загрязнителей на организм человека: обзор литературы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):122-130.

Analysis of the status of atmospheric air and the negative influence of its basic pollutants on the human body: literature review

G.Zh. Toktibaeva, A.D. Efimova, O.V. Grebeneva

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Air pollution is a global public health crisis. Exposure to air polluting substances threatens the health of people of all ages in any part of the world. According to the World Health Organization in 2018, 93% of children around the world live in conditions where levels of air pollution exceed the recommendations of world standards. About 70% of noncommunicable diseases are associated with exposure to air polluted by various chemical compounds.

Chemical pollution of the air during human activities is due to the release of pollutants - sulfur dioxide, nitric oxide, carbon monoxide and particulate matter. They account for 98% of the total level of air pollution, the remainder indicates the presence of heavy metals and other rare chemical elements. Stationary sources account for about 80% of the total annual emissions of persistent chemical pollutants. They belong to super-ecotoxicants of the 1st hazard class, as they have mutagenic and carcinogenic properties, are capable of accumulating in natural objects. In the atmosphere, most persistent chemical pollutants are characterized by their stability, and there is a significant transfer of them over long distances.

The negative effect of the main air pollutants is scientifically proven, since they have immunotoxic, genotoxic, carcinogenic, reproductive toxic properties. The effects of contaminated air on children are creating a global public health emergency. There is compelling evidence that exposure to polluted air can adversely affect a child's mental and motor development.

Keywords: atmospheric air, sources of pollution, emissions, particulate matter, heavy metals, morbidity, mortality.

Атмосфералық ауаның жай-күйін және оның негізгі ластағыштарының адам ағзасына теріс әсерін талдау: әдеби шолу

Г.Ж. Токтибаева, А.Д. Ефимова, О.В. Гребенева

Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан

Ауаның ластануы қоғамдық денсаулық сақтау саласындағы бүкіләлемдік дағдарыс болып есептеледі. Ауаны ластайтын заттардың әсері әлемнің кез келген нүктесіндегі барлық жастағы адамдардың денсаулығына қауіп төндіреді. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының 2018 жылғы мәліметтері бойынша, әлемдегі балалардың 93%-ы ауаның ластануы әлемдік стандарттар ұсыныстарынан асатын деңгейдегі жағдайда өмір сүреді. Жұқпалы емес аурулардың шамамен 70%-ы әртүрлі химиялық қосылыстармен ластанған ауаның әсерімен байланысты.

Адамның іс-әрекетінің салдарынан ауа ортасының химиялық заттармен ластануы - күкірт диоксиді, азот тотығы, көміртегі оксиді және қатты бөлшектер сияқты ластағыштардың бөлінуіне байланысты. Олар атмосфера ауасының ластануының жалпы деңгейінің 98% құрайды, ал қалған бөлігі ауыр металдар



Токтибаева Г.Ж.
e-mail: Gulnura0810@mail.ru

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
219.03.2020.

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
16.07.2020.

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

мен басқа да сирек кездесетін химиялық элементтердің үлесін көрсетеді. Тұрақты химиялық ластағыштар шығарындыларының жалпы жылдық көлемінің шамамен 80%-ы стационарлық көздерге тиесілі Олар қауіптілігі бойынша 1-ші классқа жататын супер-экоотоксиканттар болып саналады, себебі олар мутагендік және канцерогендік қасиеттерге ие, табиғи объектілерде жиналуға қабілетті. Атмосферада химиялық ластаушы заттардың көпшілігі олардың тұрақтылығымен сипатталады және олардың ұзақ қашықтыққа айтарлықтай тасымалдануы байқалады.

Адам ағзасына иммуноотоксикалық, генотоксикалық, канцерогендік, репродуктивті токсикалық қасиеті бар атмосфера ауасының негізгі ластағыштарының тигізетін кері әсерлері ғылыми дәлелденген. Ластанған ауаның балаларға әсері бүкіләлемдік денсаулық сақтау саласында төтенше жағдай болып есептеледі. Ластанған ауаның әсері балалардың ақыл-ойы мен қимыл-қозғалысының дамуына теріс әсерін тигізетініне сенімді дәлелдер бар.

Негізгі сөздер: атмосфералық ауа, ластану көздері, шығарыстар, қатты бөлшектер, ауыр металдар, сырқаттанушылық, өлім көрсеткіші.

Анализ состояния атмосферного воздуха и негативное влияние основных его загрязнителей на организм человека: обзор литературы

Г.Ж. Токтибаева, А.Д. Ефимова, О.В. Гребенева

Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

Загрязнение атмосферного воздуха представляет собой глобальный кризис в области общественного здравоохранения. Воздействие веществ, загрязняющих атмосферу, угрожает здоровью людей всех возрастов в любой части мира. По данным Всемирной организации здравоохранения 2018 года 93% детей во всем мире живут в условиях, где уровни загрязнения воздуха превышают рекомендации мировых стандартов. Около 70% неинфекционных заболеваний связано с воздействием атмосферного воздуха, загрязненного различными химическими соединениями.

Химическое загрязнение воздушной среды в ходе человеческой деятельности обусловлено выбросом поллютантов - диоксида серы, окиси азота, угарного газа и твердых частиц. На них приходится 98% от общего уровня загрязнения атмосферного воздуха, оставшаяся часть свидетельствует о наличии тяжелых металлов и других редких химических элементов. На стационарные источники приходится около 80% от общего годового объема выбросов стойких химических загрязнителей. Они относятся к супер-экоотоксикантам 1-го класса опасности, так как обладают мутагенными и канцерогенными свойствами, способны к накоплению в природных объектах. В атмосфере большинство стойких химических загрязнителей характеризуется устойчивостью, имеет место значительный их перенос на большие расстояния.

Научно доказано негативное влияние основных загрязнителей атмосферного воздуха, так как они обладают иммуноотоксичными, генотоксичными, канцерогенными, репродуктивно токсичными свойствами. Воздействие загрязненного воздуха на детей создает чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения во всем мире. Имеются убедительные свидетельства того, что воздействие загрязненного атмосферного воздуха может отрицательно сказаться на умственном и моторном развитии ребенка.

Ключевые слова: атмосферный воздух, источники загрязнения, выбросы, твердые частицы, тяжелые металлы, заболеваемость, смертность.

Введение

Загрязнение воздуха было названо одним из «великих убийц нашего века» и «главной угрозой здоровью» из-за его огромного и разнообразного воздействия на здоровье людей. Загрязнители воздуха, выбрасываемые в атмосферный воздух, являются нестабильными реагентами и вступают в химическую реакцию с другими природными газообразными компонентами воздушной среды. Проблема усугубляется дисперсионным фактором атмосферы и способностью газообразных компонентов преодолевать большие расстояния от своих источников [1-3].

Целью нашей работы явилось проведение систематического обзора для оценки состояния атмосферного воздуха и изучение влияния загрязнителей воздуха на здоровье населения.

Основные задачи для достижения цели:

1. Определить основные источники загрязнения атмосферного воздуха в крупных мегаполисах разных стран.
2. Оценить роль приоритетных загрязнителей в атмосферном воздухе промышленно-развитых городов.
3. Определить негативные влияния вредных загрязнителей воздушной среды на организм человека.

Методы исследования. Литературный обзор включал в себя полнотекстовые оригинальные и обзорные статьи на государственном, русском и английском языках. Глубина поиска составляет 10 лет, с 2010 по 2019 годы. Для поиска использовались только проверенные базы данных: Scopus, Springer, E-library.ru, официальный сайт журнала Гигиена и санитария, отечественные журналы. Критериями исключения публикации из обзора были статьи с результатами данных, полученных до 2010 года, статьи по тематике, не соответствующие нашей цели (загрязнение воздуха в помещении, в рабочей зоне на производстве, новые методы и приборы для определения загрязненности воздуха), а также статьи закрытого доступа. Более подробная информация по отбору источников для обзора представлена на рисунке 1.

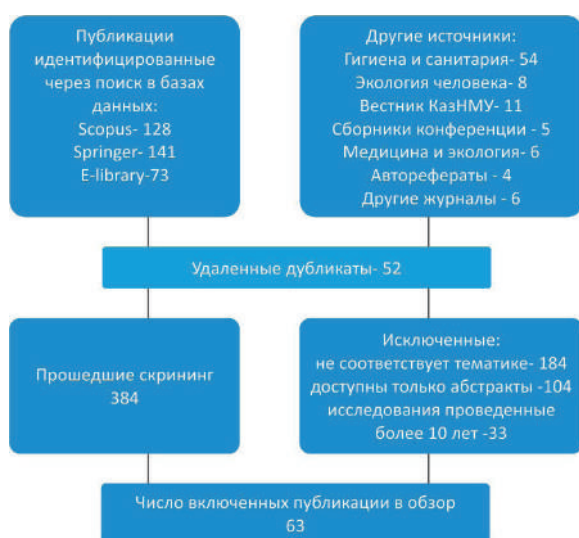


Рисунок 1. Схема проведения литературного обзора.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время 9 из каждых 10 человек дышат загрязненным воздухом. Только в 2016 году загрязнение атмосферного воздуха в городах и сельских местностях привело к 4,2 миллиону случаев преждевременной смерти в мире [4, 5].

Загрязнение атмосферного воздуха представляет собой совокупность экологических проблем, связанных с выбросом химических веществ и их скоплением в воздушной среде. По характеру источника загрязнения атмосферного воздуха они могут быть естественными (природными), вызванными природными процессами (вулканической деятельностью, выветриванием горных пород, ветровой эрозией, массовым цветением растений, дымом от лесных и степных пожаров) и антропогенными, связанными с выбросом различных загрязняющих веществ в процессе деятельности человека. Кроме этого, все выбросы атмосферного воздуха делятся на стационарные и передвижные. Стационарными источниками загрязнения атмосферного воздуха являются все элементы промышленности, находящиеся на определенной тер-

ритории постоянно или регулярно выбрасывающие в атмосферу свои отходы. К передвижным относятся транспортные средства, техника и иные передвижные средства, оснащенные двигателями внутреннего сгорания, работающими на различных видах топлива [6,7].

Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха являются промышленные предприятия и автотранспорт. К промышленным предприятиям относятся тепловые электростанции, предприятия черной и цветной металлургии, химическая и нефтехимическая промышленность. В крупных мегаполисах большинства стран выбросы автотранспорта преобладают над выбросами от промышленных предприятий [8-11].

Быстрая урбанизация и увеличение потребления энергии, особенно в развивающихся регионах, оказываются одними из основных факторов загрязнения атмосферного воздуха. Объем энергетических выбросов очень велик, современная теплоэлектростанция мощностью 2,4 млн. кВт расходует в сутки до 20 тыс. тонн (т) угля и выбрасывает в атмосферу 680 т оксида серы (SO₂ и SO₃), 120- 140 т твердых частиц (зола, пыль, сажа) и 200 т оксидов азота. В 2018 году на угольных электростанциях наблюдалось увеличение выбросов на 2,9% или 280 млн. тонн по сравнению с уровнями 2017 года. Уголь является крупнейшим топливом в мировом промышленном энергетическом балансе, используемым в промышленности в Китае и Индии. За последние годы на энергетический сектор Китая, Индии и Соединенных Штатов пришлось 85% чистого увеличения выбросов. В Индии выбросы увеличились на 4,8%, или на 105 млн. т, при равномерном распределении роста между электроэнергетикой и другими секторами, такими как транспорт и промышленность. В Азии спрос на электроэнергию продолжает расти, и уголь остается крупнейшим источником вырабатываемой электроэнергии. В связи с ростом спроса на энергию в 2018 году, глобальные выбросы диоксида углерода (CO₂), связанные с энергетикой, выросли на 1,7%. Среднегодовая глобальная концентрация CO₂ в атмосфере в среднем составила 407,4 промилле в 2018 году, что на 2,4 промилле больше, чем в 2017 году [12, 13].

На предприятиях черной и цветной металлургии в процессе сталеплавильного производства в атмосферу выбрасываются парогазовые смеси, состоящие из фенола, формальдегида, бензола, аммиака и других токсичных веществ. При выплавке одной тонны стали в атмосферу выбрасывается 0,04 т твердых частиц, 0,03 т оксидов серы и до 0,05 т оксида углерода. Также в выбросах в небольших количествах присутствуют такие опасные загрязнители, как марганец, свинец, фосфор, мышьяк, пары ртути и др. [14, 15].

Выбросы химической промышленности представляют значительную угрозу для человека и всей экосистемы ввиду своей весьма высокой токсичности, значительного разнообразия и концентрированности. На разнообразных химических производствах атмо-

ферный воздух загрязняется оксидами серы, соединениями фтора, аммиаком, нитрозными газами (смесь оксидов азота), хлористыми соединениями, сероводородом, и неорганической пылью [16].

В настоящее время в крупных мегаполисах мира основным источником загрязнения окружающей среды считается автомобильный транспорт. В мире насчитывается несколько сот миллионов автомобилей, которые сжигают огромное количество нефтепродуктов, существенно загрязняя атмосферный воздух. Статистические исследования мировых продаж автомобилей, проведенные агентством Reuters и Forbes в 2014 году показали, что процесс роста уровня автомобилизации будет расти с каждым годом. Глобальные транспортные выбросы за 2018 год увеличились на 0,6%. При сгорании топлива образуются около 200 различных химических веществ, прежде всего это окись углерода (CO), различные углеводороды (CmHn), окислы азота (NOx), а также соединения свинца, канцерогенные вещества, сажа и альдегиды [17-20].

Для оценки качества атмосферного воздуха, принято выделять приоритетные поллютанты. По рекомендации ВОЗ, к списку приоритетных загрязнителей отнесены взвешенные вещества (твердые частицы) размером менее 10 и 2,5 мкм (ТЧ10 и ТЧ2,5), оксиды азота (NOx), диоксид серы (SO2), оксид углерода (CO) и озон (O3). Основная часть этих загрязняющих веществ выбрасывается в атмосферу в процессе сгорания различных видов топлива, используемых в промышленных и бытовых печах, либо в результате движения двигателей внутреннего сгорания. Сжигание ископаемого топлива является основной причиной загрязнения воздуха [21].

В последнее время загрязнение воздуха твердыми частицами, особенно с размером менее 2,5 мкм, в центре большинства исследований из-за их способности проникать в легочную ткань и вызывать локальные и системные эффекты. Более 96% населения мира в крупных городах подвержено воздействию твердых частиц (ТЧ2,5), концентрации которых выше стандартов качества воздуха, установленных ВОЗ. Наиболее сильные загрязнения твердыми частицами размером ТЧ2,5 в период с 1998 по 2012 годы были зарегистрированы в восточной части Соединенных Штатов Америки (США) (0,4 мкг/м3/год), на Аравийском полуострове (0,8 мкг/м3/год), в Южной Азии (0,9 мкг/м3/год) и Восточной Азии (0,8 мкг/м3/год) [22, 23].

По результатам исследований, проведенных в Калифорнии, индивидуальные оценки воздействия для взрослых подтверждают прямую связь влияния твердых частиц (ТЧ2,5), озона (O3) и диоксида азота (NO2) на преждевременную смертность населения [24]. Другими авторами (Farmer et al.) было доказано, что воздействие твердых частиц, озона и оксидов азота в раннем возрасте (в утробе и в детстве) может повлиять на сердечно-легочное здоровье в более позднем возрасте [25]. Несколько недавних исследований проведенных авторами Роде и Мюллер дали количественную оцен-

ку экстремального загрязнения воздуха в Китае, где содержание ТЧ2,5 для населения составило 52 мкг/м3, что соответствует 1,6 млн. случаев смерти в год (17% всех случаев смертности в Китае) [26]. Исследователи Аненберг и другие обнаружили, что сокращение концентрации ТЧ2,5 от 3 до 7% в выбросах промышленных регионов может принести огромную пользу для здоровья их жителей [27, 28].

В исследованиях, проведенных станциями по мониторингу атмосферного воздуха в Дели в период с 2008 по 2011 гг, были выявлены превышения концентраций ТЧ2,5 и ТЧ10 во всех 69% пробах воздуха [29-31]. Авторы Реддингтон и др. пришли к выводу, что снижение концентраций ТЧ2,5 в воздухе на 30% предотвратило бы 400–1700 случаев преждевременной смертности среди взрослых в мире [32]. По оценкам ВОЗ воздействие ТЧ2,5 вызвало приблизительно 25600 смертей и более 862 000 потерянных здоровых лет жизни из-за острых инфекций нижних дыхательных путей. Исследования, проведенные в США, Франции, Австралии, Вьетнаме и Новой Зеландии показали, что каждое увеличение концентраций ТЧ2,5 в окружающей среде на каждые 10 мкг/м3 повышает риск заболеваемости нижних дыхательных путей примерно на 12% [33]. По данным эпидемиологических исследований при оценке воздействий основных загрязнителей воздуха в городах, было доказано, что каждое постепенное увеличение уровней ТЧ10 повышает риск аллергического ринита (относительный риск OR = 1,20) и сенсibilизации к пыльце (OR = 1,35) [34].

Согласно данным экспертов Всемирного Банка, только в России ущерб от загрязнения воздушного бассейна составляет примерно 90000 дополнительных случаев смертности в год. В США причиной более 230 000 случаев дополнительной смерти в год эксперты также называют загрязнение воздушной среды [35].

Известно, что за последние годы наблюдается ухудшение медико-демографических показателей и рост заболеваемости населения. Одна из причин такой тенденции - экологическая напряженность в ряде регионов, особенно в промышленных. Хорошо известно, что в реальной жизни человек контактирует с огромным количеством веществ, среди которых могут быть мутагены и канцерогены, представляющие опасность не только для ныне живущих, но и для будущих поколений. Крупные промышленные предприятия, являясь градообразующим фактором, с одной стороны, оказывают неблагоприятное влияние на качество атмосферного воздуха селитебных территорий, условия жизни и здоровье населения - с другой. Анализ литературы показал, что в атмосферных выбросах металлургического комбината разные исследователи в разное время обнаружили около 275 химических соединений [36, 37]. В последние годы, несмотря на снижение объемов производства и уменьшение количества вредных выбросов, улучшения состояния окружающей среды не наблюдается. Тяжелые металлы с токсико-гигиени-

ческих и экологических позиций уже сейчас занимают второе место по степени опасности, уступая лишь пестицидам и диоксидам, значительно опережая такие широко известные загрязнения, как двуокись углерода и серы [38].

Масштабы производства и применения тяжелых металлов, их высокая токсичность, способность накапливаться в организме человека, оказывать вредное влияние даже в сравнительно низких концентрациях определяют статус этих химических загрязнений как веществ, вызывающих экологически обусловленные заболевания. По результатам исследований, проведенных в последние годы, свинец и его соединения можно отнести к разрушителям эндокринной системы. Являясь политропными ядами, они способны проникать через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры организма. Установлено, что избыточное накопление свинца и кадмия в организме человека снижает клеточный иммунитет, а ионы кобальта, никеля, хрома и некоторых других металлов индуцируют перекисное окисление металлов в организме [39].

Высокий уровень химической нагрузки на среду обитания отмечается и на территории нашей республики. Предприятия металлургической промышленности часто являются источниками повышенной антропогенной нагрузки на организм как работающих, так и населения, проживающего в районах их размещения. Согласно данным, в районах размещения промышленных предприятий окружающая природная среда значительно загрязнена тяжелыми токсичными металлами, основными источниками которых являются горнодобывающие предприятия [40].

На территории Центрального Казахстана от стационарных источников Балхашского горно-металлургического комбината (БГМК) ежегодно в приземный слой атмосферы города выбрасывается более 600 тыс. химических соединений. Всеми источниками промышленного города выбрасываются в атмосферу 39 наименований вредных веществ, из которых 33 являются специфическими и 5 из них обладают эффектом суммации вредного действия. При строительстве города не были приняты во внимание вопросы предупредительного санитарного надзора, поэтому селитебная зона находится рядом с промышленной [41].

Аналогичная ситуация наблюдается и в Восточном Казахстане в городе Усть-Каменогорск, где основными загрязнителями воздуха также являются крупные промышленные предприятия цветной металлургии. Здесь функционируют мощные предприятия горнодобывающей и металлургической промышленности по производству цветных и редких металлов (свинец, медь, цинк и др.), а также теплоэлектростанции [42, 43].

Деградация природных систем под влиянием техногенных нагрузок реально отражается на состоянии здоровья человека, особенно в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой. Чрезвычайные условия существования вынуждают человеческую по-

пуляцию постоянно приспосабливаться к загрязнению окружающей среды. При этом увеличивается частота хронизации инфекционных заболеваний, стали чаще встречаться аллергические заболевания, врожденные пороки развития, заболевания эндокринной и иммунной систем, выросло число лиц с вторичными иммунодефицитами. В экологических исследованиях, проведенных в США, впервые была обнаружена положительная связь между развитием диабета и загрязнением атмосферного воздуха, также выявлено комплексное воздействие $\text{TC}_2,5$ и NO_2 на распространенность диабета [44-46].

Известно, что стойкие токсичные вещества, присутствующие в загрязненной воздушной среде населенных мест, оказывают неблагоприятное влияние на процессы репродукции и эмбрионального развития человека. Многие персистентные хлорорганические соединения являются «гормональными имитаторами», которые подавляют естественную выработку гормонов и нарушают нормальное течение процессов, регулируемых эндокринными железами. Выявлено суммарное действие металлов и летучих атмосферных загрязнений (ароматические циклические и полициклические углеводороды) на показатели врожденных морфогенетических изменений у детей [47-49].

В связи с ухудшением экологической обстановки в мире для медицинской науки в общем и для профилактической медицины в частности особый интерес представляют экологозависимые заболевания. Самый большой процент из них приходится на заболевания дыхательной системы. Органы дыхания, являясь наиболее открытой системой организма человека, постоянно взаимодействуют с воздушной средой. От ее качества зависят патологические изменения в бронхолегочной системе, которые приводят к росту общей заболеваемости органов дыхания [50-53].

Как известно, к «болезням риска», вызываемым воздействием вредных атмосферных загрязнителей, относятся новообразования, заболевания нервной системы, кожи и подкожной клетчатки. Также к ним относятся заболевания иммунной системы, бронхиальная астма, поллиноз, аллергический ринит, конъюнктивит, алергодерматит (крапивница, отек Квинке) и другие, хотя указанные аллергические заболевания могут вызвать и другие факторы среды обитания человека (пища, лекарства, косметические средства, стиральные порошки, краски и др.) [54, 55].

Загрязнение воздуха различными компонентами химического или биологического происхождения представляет опасность в первую очередь для здоровья детского и подросткового населения. Установлена корреляционная зависимость уровня аллергической и инфекционно-воспалительной заболеваемости органов дыхания от степени загрязнения воздушной среды. Дети более чувствительны, чем взрослые, к загрязнителям по нескольким причинам: это повышенное дыхание по сравнению с размером тела, физиологическая незрелость дыхательной и иммуноло-

гической систем, низкая метаболическая способность и большая продолжительность жизни. Несколько исследований продемонстрировали связь между воздействием загрязнителей атмосферного воздуха с респираторными заболеваниями в детском возрасте. Увеличение аллергических респираторных заболеваний связано с увеличением концентрации в атмосфере газов и вдыхаемых твердых частиц [56-60].

Исследования в области эпидемиологии новообразования показали, что до 90% всех случаев рака обусловлено воздействием канцерогенов окружающей среды. Из них 70-80% связаны с воздействием химических факторов, образующихся при сжигании и переработке угля и других видов органического сырья. Рак легкого стоит на первом месте в структуре онкологической заболеваемости у мужчин как в мире, так и в России. Проблема влияния загрязняющих веществ в окружающей среде на развитие данной патологии у мужского населения угледобывающего региона особенно актуальна. По данным литературы, удельный вес профессионально обусловленных злокачественных новообразований (ЗН) в структуре общей онкологической заболеваемости составляет от 4 до 38% [61]. На протяжении многих лет в России заболеваемость и смертность от ЗН демонстрируют устойчивую тенденцию к росту. Так, прирост заболеваемости ЗН в 2015г. по сравнению с 2014г. составил 4%. В структуре смертности населения России ЗН занимают второе место (15,5%), уступая лишь болезням системы кровообращения (48,7%) [62].

На сегодняшний день онкологическая заболеваемость в Казахстане также имеет высокие показатели

по регионам. Все это обусловлено загрязнением окружающей среды различными канцерогенными веществами, над которыми до сих пор не ведется должный учет, особенно при многосредовом их воздействии [63]. Как известно, колоссальные расходы финансовых средств республиканского бюджета в первую очередь направлены на улучшение системы здравоохранения, вторичную и третичную профилактику, улучшение и совершенствование клинической диагностики, увеличение стационарных коечных мест и т.д. В то же время вопросы улучшения первичной профилактики, то есть выявления основных, ведущих причин дополнительной заболеваемости и нетравматической смертности, обусловленных загрязнением окружающей среды, рассматриваются не на должном уровне, особенно на фоне увеличения выбросов техногенного характера.

Заключение

Таким образом, проблема химической безопасности в настоящее время приобрела глобальное значение, состав природных объектов в значительной степени формируется под влиянием антропогенной нагрузки. Многообразие веществ, обращающихся в среде обитания, разнообразие их химической структуры и свойств превратили химические соединения в реальную угрозу выживания человека и природы.

Важно своевременно принять необходимые меры предосторожности для благополучия и счастья мирового сообщества. Нежелание некоторых международных субъектов или стран соблюдать международно согласованные нормы, несмотря на то, что нормы минимальны, усложняет своевременное решение проблемы загрязнения воздуха и его последствий.

Список литературы / References:

1. Waleed M, Sweileh, Samah W. Al-Jabi, Sa'ed H. Zyoud, Ansam F. Sawalha. Outdoor air pollution and respiratory health: a bibliometric analysis of publications in peer-reviewed journals (1900-2017). *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2018;15:13-15. doi: 10.1186/s40248-018-0128-5
2. Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies. *Biomed Res Int* 2013;22. doi:10.1155/2013/279371.
3. Venkatesan P. WHO report: air pollution is a major threat to health. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):351. doi:10.1016/S2213-2600(16)30014-5.
4. Agnieszka Gruszecka-Kosowska. Assessment of the Kraków inhabitants' health risk caused by the exposure to inhalation of outdoor air contaminants. *Stoch Environ Res Risk Assess*. 2018;32:485-499. doi:10.1007/s00477-016-1366-8.
5. Каташинская ЛИ, Суппес НЕ. Анализ источников загрязнения атмосферного воздуха в городе Ишиме и влияние химического загрязнения атмосферы на здоровье населения. *Известия Самарского Научного Центра Российской Академии Наук*. 2016;18 suppl2(3):697-701.
Katashinskaja LI, Suppes NE. Analiz istochnikov zagrjaznenija atmosfernogo vozduha v gorode Ishime i vlijanie himicheskogo zagrjaznenija atmosfery na zdorov'e naselenija. Izvestija Samarskogo Nauchnogo Centra Rossijskoj Akademii Nauk. 2016;18 suppl2(3):697-701. (In Russian)
6. Варгузина МС, Бородкина ТА. Основные источники загрязнения атмосферного воздуха в Воронежской области. *Территория науки*. 2014;1:110-119.
Varguzina MS, Borodkina TA. Osnovnye istochniki zagrjaznenija atmosfernogo vozduha v Voronezhskoj oblasti. Territorija nauki. 2014;1:110-119. (In Russian)
7. Сучков ВВ. Комплекс мероприятий по снижению загрязнения атмосферы в городах. *Проблемы медицины в современных условиях: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции*. 2014;100-102.
Suchkov VV. Kompleks meroprijatij po snizheniju zagrjaznenija atmosfery v gorodah. Problemy mediciny v sovremennyh uslovijah: Sbornik nauchnyh trudov po itogam mezhdunarodnoj nauchno-praktičeskoj konferencii. 2014;100-102. (In Russian)
8. Березин ИИ, Сергеев АК. Загрязнение атмосферного воздуха как фактор развития болезней дыхательной системы. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;1(298):7-10.
Berezin II, Sergeev AK. Zagrjaznenie atmosfernogo vozduha kak faktor razvitiya boleznej dyhatel'noj sistemy. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2018;1(298):7-10. (In Russian)
9. Ляпкало АА, Деметьев АА, Цурган АМ. Методические подходы к оценке загрязнения атмосферного воздуха населенных мест выбросами автомобильного транспорта. *Гигиена и санитария*. 2014;2:100-102.
Ljapkaloo AA, Dement'ev AA, Curgan AM. Metodicheskie podhody k ocenke zagrjaznenija atmosfernogo vozduha naselennyh mest vybrosami avtomobil'nogo transporta. Gigena i sanitarija. 2014;2:100-102. (In Russian)
10. Лежнин ВЛ, Коньшина ЛГ, Сергеева МВ. Оценка для здоровья детского населения, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха выбросами автотранспорта, на примере г. Салехарда. *Гигиена и санитария*. 2014;1:83-86.

- Lezhnin VL, Kon'shina LG, Sergeeva MV. Ocenka dlja zdorov'ja detskogo naselenija, obuslovlennogo zagriznieniem atmosfernogo vozduha vybrosami avtotransporta, na primere g. Saleharda. *Gigiena i sanitarija* 2014;1:83–86. (In Russian)
11. Швец ОН. Формирование чрезвычайной ситуации в условиях стационарной работы предприятий в рамках экологического мониторинга. Современные материалы, техника и технологии 2016;4(7):185–194.
Shvec ON. Formirovanie chrezvychajnoj situacii v uslovijah stacionarnoj raboty predpriyatij v ramkah jekologicheskogo monitoringa. Sovremennye materialy, tehnika i tehnologii 2016;4(7):185–194. (In Russian)
 12. Уханов ДМ, Половых СО, Юрченко СИ, Зволинский ВП. Оценка атмосферного загрязнения от парогазотурбинных теплоэлектростанций. Вестник РУДН 2014;4:111–119.
Uhanov DM, Polovyh SO, Jurchenko SI, Zvolinskij VP. Ocenka atmosfernogo zagriznenija ot parogazoturbinnih teplojelektrostantsij. Vestnik RUDN 2014;4:111–119. (In Russian)
 13. Чомаева МН, Джуртубаев РЮ. Основные источники загрязнения атмосферы на территории Карачаево-Черкесии. Евразийский союз ученых 2014;8:71–72.
Chomaeva MN, Dzhurtubaev RJu. Osnovnye istochniki zagriznenija atmosfery na territorii Karachaev-Cherkesii. Evrazijskij sojuz uchenyh 2014;8:71–72. (In Russian)
 14. Васильев ЮП. Перспективы развития конкурсного обеспечения теплоэлектростанций России угольным топливом. Записки горного института 2014;208:99–104.
Vasil'ev JuP. Perspektivy razvitiya konkursnogo obespechenija teplojelektrostantsij Rossii ugl'nym toplivom. Zapiski gornogo instituta 2014;208:99–104. (In Russian)
 15. Рогова МВ. Экологическое планирование на предприятиях химической промышленности. Труды БГТУ 2012;7:220–222.
Rogova MV. Jekologicheskoe planirovanie na predpriyatijah himicheskoj promyshlennosti. Trudy BGTU 2012;7:220–222. (In Russian)
 16. Коломин ВВ. Загрязнение атмосферного воздуха выбросами автомобильного транспорта, как фактор риска для здоровья населения. Дис... канд. мед. наук 2016.
Kolomin VV. Zagriznenie atmosfernogo vozduha vybrosami avtomobil'nogo transporta, kak faktor riska dlja zdorov'ja naselenija. Dis... kand. med. nauk 2016. (In Russian)
 17. Гуливец АН. Гигиеническая оценка условий формирования рисков для здоровья населения на территориях с повышенной антропогенной нагрузкой. Автореф. дис... канд. мед. наук 2010.
Gulivec AN. Gigienicheskaja ocenka uslovij formirovanija riskov dlja zdorov'ja naselenija na territorijah s povyshennoj antropogennoj nagruzkoj: avtoref. Dis. ... kand. med. nauk 2010. (In Russian)
 18. Май ИВ. Анализ риска здоровью населения от воздействия выбросов автотранспорта и пути его снижения. Известия Самарского научного Центра Российской академии наук 2011;13;1(8):1895–1901.
Maj IV. Analiz riska zdorov'ju naselenija ot vozdejstvija vybrosov avtotransporta i puti ego snizhenija. Izvestija Samarskogo nauchnogo Centra Rossijskoj akademii nauk 2011;13;1(8):1895–1901. (In Russian)
 19. Молодцов ВА, Гуськов АА. Определение выбросов загрязняющих веществ от автотранспорта (методические указания). Тамбов: Изд-во ФГБОУ ВПО «ТГТУ» 2014:22.
Molodcov VA, Gus'kov AA. Opredelenie vybrosov zagriznjajushhih veshhestv ot avtotransporta (metodicheskie ukazanija). Tambov: Izd-vo FGBOU VPO «TGTU» 2014:22. (In Russian)
 20. Kalender SS, Alkan GB. Air pollution. Handbook of Environmental Materials Management. 2018;1–18. doi:10.1007/978-3-319-58538-3.
 21. Miriam EM, Amir SJ, Patrick LK, Ruth SD. Extreme Air Pollution in Global Megacities. *Current Climate Change Reports*. 2016;2:15–27. doi: 10.1007/s40641-016-0032-z.
 22. Boys BL, Martin RV, van Donkelaar A, MacDonell RJ, Hsu NC, Cooper MJ, et al. Fifteen-year global time series of satellitederived fine particulate matter. *Environ Sci Technol*. 2014;48: 11109–11118. doi:10.1021/es502113p.
 23. Jerrett M, Burnett RT, Beckerman BS, Turner MC, Krewski D, Thurston G, et al. Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:593–9. doi:10.1164/rccm.201303-0609OC.
 24. Farmer SA, Nelin TD, Falvo MJ, Wold LE. Ambient and household air pollution: complex triggers of disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307:467–76. doi:10.1007/978-981-10-5657-4_12.
 25. Rohde RA, Muller RA. (2015). Air Pollution in China: Mapping of Concentrations and Sources *PLOS ONE* 2015;10(8). doi:10.1371/journal.pone.0135749.
 26. Anenberg SC, West JJ, Yu H, Chin M, Schulz M, Bergmann D, et al. Impacts of intercontinental transport of anthropogenic fine particulate matter on human mortality. *Air Qual Atmos Health* 2014;7:369–379. doi:10.1007/s11869-014-0248-9.
 27. United Nations. World Urbanization Prospects: the 2014 revision. United Nations Publications 2015:32. doi:10.18356/527e5125-en.
 28. Tiwari S, Bisht DS, Srivastava AK, Shivashankara GP, Kumar R. Interannual and intraseasonal variability in fine mode particles over Delhi: influence of meteorology. *Adv Meteorol* 2013;1–9. doi:10.1155/2013/740453.
 29. Guttikunda SK, Goel R. Health impacts of particulate pollution in a megacity—Delhi, India. *Environ Dev* 2013;6:8–20. doi: 10.1016/j.envdev.2012.12.002.
 30. Marrapu P, Cheng Y, Beig G, Sahu S, Srinivas R, Carmichael GR. Air quality in Delhi during the Commonwealth games. *Atmos Chem Phys*. 2014;14:10619–10630. doi:10.1007/s11356-016-8049-3.
 31. Reddington CL, Butt EW, Ridley DA, Artaxo P, Morgan WT, Coe H, et al. Air quality and human health improvements from reductions in deforestation-related fire in Brazil. *Nat Geosci* 2015;8:768–71. doi:10.1038/ngeo2535.
 32. Sumi Mehta, Hwashin Shin, Rick Burnett, Tiffany North, Aaron J. Cohen. Ambient particulate air pollution and acute lower respiratory infections: a systematic review and implications for estimating the global burden of disease. *Air Qual Atmos Health* 2013;6:69–83. doi:10.1007/s11869-011-0146-3.
 33. Isabella Annesi-Maesano. Does urban asthma exist? How climatic changes and urban air pollution intervene on asthma and respiratory allergy. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2011;6(1):10–13. doi:10.1186/2049-6958-6-1-10.
 34. Кенесариев УИ, Досмухаметов АТ, Алимova HE, Кенесары ДУ. Уровни загрязнения атмосферного воздуха города Алматы приоритетными веществами. Вестник КазНМУ 2014;№3(1):92–94.
Kenesariev UI, Dosmuhametov AT, Alimova NE, Kenesary DU. Urovni zagriznenija atmosfernogo vozduha goroda Almaty prioritetnymi veshhestvami. Vestnik KazNMU 2014;№3(1):92–94. (In Russian)
 35. Larkin A, Hystad P. Towards Personal Exposures: How Technology Is Changing Air Pollution and Health Research. *Current Environmental Health Reports*. 2017;4:463–471. doi: 10.1007/s40572-017-0163-y.
 36. Кенесары ДУ, Кенесариев УИ, Оразымбетова АМ, Досмухаметов АТ, Кенесары АУ. Применение методологии анализа рисков здоровью населения Казахстана от загрязнения атмосферного воздуха. Вестник КазНМУ 2014;3(1):102–105.
Kenesary DU, Kenesariev UI, Orazymbetova AM, Dosmuhametov AT, Kenesary AU. Primenenie metodologii analiza riskov zdorov'ju naselenija Kazahstana ot zagriznenija atmosfernogo vozduha. Vestnik KazNMU 2014;3(1):102–105. (In Russian)
 37. Ингель ФИ, Легостаева ТБ, Антипанова НА, Кривцова ЕК, Юрцева НА. Система выявления потенциально канцерогенных соединений, приоритетных для гигиенической регламентации в атмосферном воздухе. Гигиена и санитария 2012;6:33–36.
Ingel' FI, Legostaeva TB, Antipanova NA, Krivcova EK, Jurceva NA. Sistema vyjavenija potencial'no kancerogennyh soedinenij, prioritetnyh dlja gigienicheskoj reglamentacii v atmosfernom vozduhe. Gigiena i sanitarija 2012;6:33–36. (In Russian)
 38. Рыбкин ВС, Богданов АН, Чуйков ЮС, Теплая ГА. Тяжелые металлы как фактор возможных экологически обусловленных заболеваний в Астраханском регионе. Гигиена и санитария 2014;2:27–31.
Rybkin VS, Bogdanov AN, Chujkov JuS, Teplaja GA. Tjazhelye metally kak faktor vozmoznyh jekologicheski obuslovlennyh zabojevanij v Astrahanskome regione. Gigiena i sanitarija 2014;2:27–31. (In Russian)
 39. Сванидзе ЗС, Гуния ГС, Церцвадзе ТТ, Сванидзе ЛС. Результаты мониторинга загрязнения металлическими примесями окружающей сред районов антропогенного воздействия в Грузии и

- методы уменьшения их техногенной нагрузки. Гигиена и санитария. 2014;4:44–46.
- Svanidze ZS, Gunija GS, Cercvadze TT, Svanidze LS. Rezul'taty monitoringa zagrjaznenija metallichesкими primesjami okružhajushhih sred rajonov antropogennogo vozdejstvija v Gruzii i metody umen'shenija ih tehnogennoj nagruzki. *Gigiena i sanitarija*. 2014;4:44–46. (In Russian)
40. Ракитский ВН, Юдина ТВ, Егорова МВ, Кутакова НС. Неинвазивные методы исследования влияния выбросов предприятий цветной металлургии на здоровье человека. Гигиена и санитария. 2017;96(12):1192–1195.
- Rakitskij VN, Judina TV, Egorova MV, Kutakova NS. Neinvazivnye metody issledovanija vlijanija vybrosov predpriyatij cvetnoj metallurgii na zdorov'e cheloveka. *Gigiena i sanitarija*. 2017;96(12):1192–1195. (In Russian)
41. Намазбаева ЗИ, Дюсембаева НК, Мукашева МА, Садыков КИ. Факторы риска в нарушении репродуктивной функции организма в условиях влияния территориально-промышленного комплекса. Гигиена и санитария. 2010;1:51–54.
- Namazbaeva ZI, Djusembaeva NK, Mukasheva MA, Sadykov KI. Faktory riska v narushenii reproduktivnoj funkcii organizma v uslovijah vlijanija territorial'no-promyshlennogo kompleksa. *Gigiena i sanitarija*. 2010;1:51–54. (In Russian)
42. Базарханова СТ, Науканова ГК, Пивоваров ЕИ, Баймаканова ФС, Жамметов РТ. Влияние факторов внешней среды на здоровье населения города Усть-Каменогорск. Вестник КазНМУ. 2014;3(3):171–174.
- Bazarhanova ST, Naukanova GK, Pivovarov EI, Bajmakanova FS, Zhammetov RT. Vlijanie faktorov vneshnej sredy na zdorov'e naselenija goroda Ust'-Kamenogorsk. *Vestnik KazNMU*. 2014;3(3):171–174. (In Russian)
43. Султанбеков ЗК, Сембаев ЖХ, Мукажанова АК, Гайсин АБ. Гигиеническая, экологическая характеристика и ее влияние на здоровья населения на экологически неблагоприятных районах. Вестник КазНМУ. 2014;3(3):231–233.
- Sultanbekov ZK, Sembaev ZH, Mukazhanova AK, Gajsin AB. Gigienicheskaja, jekologicheskaja harakteristika i ee vlijanie na zdorov'ja naselenija na jekologicheski neblagoprijatnyh rajonah. *Vestnik KazNMU*. 2014;3(3):231–233. (In Russian)
44. Коленчукова ОА, Савченко АА. Особенности иммунометаболического статуса у лиц, подверженных воздействию техногенных факторов промышленного производства. Гигиена и санитария. 2011;2:19–22.
- Kolenchukova OA, Savchenko AA. Osobennosti immunometabolicheskogo statusa u lic, podverzhennyh vozdejstviju tehnogennyh faktorov promyshlennogo proizvodstva. *Gigiena i sanitarija*. 2011;2:19–22. (In Russian)
45. Gudrun Weinmayr, Frauke Hennig, Kateryna Fuks, Michael Nonnemacher, Hermann Jakobs, Stefan Möhlenkamp, Raimund Erbel, Karl-Heinz Jöckel, Barbara Hoffmann, Susanne Moebus, et al. Erratum to: Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of type 2 diabetes mellitus in a cohort study: effects of total and traffic-specific air pollution. *Environmental Health*. 2016;15:45. doi: 10.1186/s12940-016-0128-x.
46. Маймулов ВГ, Ромашев ПГ, Чернякина ТС, Якубова ИШ, Суворова АВ, Бинова ЛТ, Иванова ВФ, Китаева ЛВ. Выявление цитогенетических нарушений в эпителиоцитах слизистой оболочки полости рта у детей и подростков, проживающих в районах с различной степенью химического загрязнения окружающей среды. Гигиена и санитария. 2011;5:36–39.
- Majmulov VG, Romashev PG, Chernjakina TS, Jakubova ISH, Suvorova AV, Binova LT, Ivanova VF, Kitaeva LV. Vyjavlenie citogeneticheskikh narushenij v jepiteliocitah slizistoj obolochki polosti rta u detej i podrostkov, prozhivajushhih v rajonah s razlichnoj stepen'ju himicheskogo zagrjaznenija okružhajushhej sredy. *Gigiena i sanitarija*. 2011;5:36–39. (In Russian)
47. Дударев АА, Чупахин ВС. Оценка влияния экспозиции к стойким токсичным веществам на исход беременности, соотношение полов новорожденных и менструальный статус коренных жительниц Чукотки. Гигиена и санитария. 2014;1:36–40.
- Dudarev AA, Chupahin VS. Ocenka vlijanija jekspozicii k stojkim toksichnym veshhestvam na ishod beremennosti, sootnoshenie polov novorozhdennyh i menstrual'nyj status korennyh zhitel'nic Chukotki. *Gigiena i sanitarija*. 2014;1:36–40. (In Russian)
48. Тимченко ОИ, Галаган ВА, Линчак ОВ, Омельченко ЭМ, Процюк ОВ, Микитенко ДА, Качко ГА, Коба ОП, Сизоненко ОВ. Здоровье и окружающая среда: необходимость и возможность оценки влияния факторов среды обитания на состояние генофонда населения Украины. Гигиена и санитария. 2014;5:18–25.
- Timchenko OI, Galagan VA, Linchak OV, Omel'chenko EM, Procjuk OV, Mikitenko DA, Kachko GA, Koba OP, Sizonenko OV. Zdorov'e i okružhajushaja sreda: neobhodimost' i vozmožnost' ocenki vlijanija faktorov sredy obitanija na sostojanie genofonda naselenija Ukrainy. *Gigiena i sanitarija*. 2014;5:18–25. (In Russian)
49. Котышева ЕН. Влияние химического загрязнения атмосферного воздуха на врожденные морфогенетические варианты. Гигиена и санитария. 2011;5:84–86.
- Kotyшева EN. Vlijanie himicheskogo zagrjaznenija atmosfernogo vozduha na vrozhdennye morfogeneticheskie varianty. *Gigiena i sanitarija*. 2011;5:84–86. (In Russian)
50. Унгурияну ТН, Новиков СМ, Бузинов РВ, Гудков АБ. Риск для здоровья населения от химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух, в городе с развитой целлюлозно-бумажной промышленностью. Гигиена и санитария. 2010;4:21–24.
- Ungurjanu TN, Novikov SM, Buzinov RV, Gudkov AB. Risk dlja zdorov'ja naselenija ot himicheskikh veshhestv, zagrjaznjajushhih atmosfernyj vozduh, v gorode s razvitoj celjulozno-bumazhnoj promyshlennost'ju. *Gigiena i sanitarija*. 2010;4:21–24. (In Russian)
51. Веремчук ЛВ, Минеева ЕЕ, Виткина ТИ, Гвозденко ТА, Ракитский ВН, Голохваст КС. Методология интегральной оценки влияния факторов окружающей среды на функциональное состояние органов дыхания здоровых лиц и больных с бронхолегочной патологией. Гигиена и санитария. 2018;97(3):269–272.
- Veremchuk LV, Mineeva EE, Vitkina TI, Gvozdenko TA, Rakitskij VN, Golohvast KS. Metodologija integral'noj ocenki vlijanija faktorov okružhajushhej sredy na funkcional'noe sostojanie organov dyhanija zdorovyh lic i bol'nyh s bronholegochnoj patologiej. *Gigiena i sanitarija*. 2018;97(3):269–272. (In Russian)
52. Воинова ИВ, Хрипач ЛВ, Несвижский ЮВ, Мухин НА, Гостищев ВК, Лебедева МВ, Железняк ЕВ, Ревазова ТЛ, Антоновский ЮА. Изменения цитокинового профиля у жителей с хронической обструктивной болезнью легких при воздействии загрязненный городского атмосферного воздуха. Гигиена и санитария. 2012;6:41–43.
- Voinova IV, Hripach LV, Nesvizhskij JuV, Muhin NA, Gostishhev VK, Lebedeva MV, Zheleznyak EV, Revazova TL, Antonovskij JuA. Izmenenija citokinovogo profilja u zhitel'ej s hronicheskoj obstruktivnoj boleznu legkih pri vozdejstvii zagrjaznenij gorodskogo atmosfernogo vozduha. *Gigiena i sanitarija*. 2012;6:41–43. (In Russian)
53. Харламова ЕН, Вальцева ЕА. Оценка влияния факторов среды на заболеваемость органов дыхания и сердечно-сосудистой системы среди подростков Самары. Гигиена и санитария. 2014;6:87–91.
- Harlamova EN, Val'ceva EA. Ocenka vlijanija faktorov sredy na zabolevaemost' organov dyhanija i serdechno-sosudistoj sistemy sredi podrostkov Samary. *Gigiena i sanitarija*. 2014;6:87–91. (In Russian)
54. Бударина ОВ, Мольков ЮН, Пономарева ОЮ, Ульянова АВ. Иммунологические методы оценки здоровья при воздействии загрязнения атмосферного воздуха. Гигиена и санитария.
- Budarina OV, Mol'ko JuN, Ponomareva OJu, Ul'janova AV. Immunologicheskie metody ocenki zdorov'ja pri vozdejstvii zagrjaznenija atmosfernogo vozduha. *Gigiena i sanitarija*. 2014;2:31–33. (In Russian)
55. Ланин ДВ, Зайцева НВ, Землянова МА, Долгих ОВ, Дианова ДГ. Характеристика регуляторных систем у детей при воздействии химических факторов среды обитания. Гигиена и санитария. 2014;2:23–26.
- Lanin DV, Zajceva NV, Zemljanova MA, Dolgih OV, Dianova DG. Harakteristika reguljatornyh sistem u detej pri vozdejstvii himicheskikh faktorov sredy obitanija. *Gigiena i sanitarija*. 2014;2:23–26. (In Russian)

56. Giuliana Ferrante, Roberta Antona, Velia Malizia, Laura Montalbano, Stefania La Grutta. Asthma and air pollution. Ferrante et al. Italian Journal of Pediatrics. 2014;40:75. doi: 10.1186/1824-7288-40-S1-A75.
57. Тихонова ИВ, Ефимова НВ. Частота хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков: роль некоторых факторов. Гигиена и санитария. 2012;6:51–53. *Tihonova IV, Efimova NV. Chastota hronicheskoy patologii verkhnih dyhatel'nyh putej u podrostkov: rol' nekotoryh faktorov. Gigiena i sanitarija. 2012;6:51–53. (In Russian)*
58. Бухарин ОВ, Зверев АФ, Картошова ОЛ, Киргизова СБ. Прогнозирование развития болезней органов дыхания у детей, проживающих на техногенно загрязненных территориях. Гигиена и санитария. 2010;6:76–78. *Buharin OV, Zverev AF, Kartoshova OL, Kirgizova SB. Prognozirovanie razvitiya boleznej organov dyhaniya u detej, prozhivajushhih na tehnogenno zagriznennyh territorijah. Gigiena i sanitarija. 2010;6:76–78. (In Russian)*
59. Сетко НП, Вахмистрова АВ, Сетко АГ, Булычева ЕВ. Интегральная донозологическая оценка здоровья подростков в условиях комплексного влияния факторов окружающей среды. Гигиена и санитария. 2017;96(10):1009–1012. *Setko NP, Vahmistrova AV, Setko AG, Bulycheva EV. Integral'naja donozologicheskaja ocenka zdorov'ja podrostkov v uslovijah kompleksnogo vlijaniya faktorov okruzhajushhej sredy. Gigiena i sanitarija. 2017;96(10):1009–1012. (In Russian)*
60. Arduzzo LRF, Fernández-Caldas E. Curr. The association between air pollution and the occurrence and control of allergic rhinitis. Current treatment options for allergies (Allergy to treatment options) 2018;5:22–235. doi: 10.1007/s40521-018-0162-8.
61. Мун СА, Глушков АН. Расчет прогнозов заболеваемости раком легкого у мужчин в связи с техногенным загрязнением атмосферы в Кемеровской области. Гигиена и санитария. 2014;2:37–40. *Mun SA, Glushkov AN. Raschet prognozov zaboлеваemosti rakom legkogo u muzhchin v svyazi s tehnogennym zagriznieniem atmosfery v Kemerovskoj oblasti. Gigiena i sanitarija. 2014;2:37–40. (In Russian)*
62. Адриановский ВИ, Кузьмина ЕА, Злыгостева НВ, Боярский АП, Липатов ГЯ. О реализации системного подхода к оценке и управлению канцерогенными рисками для рабочих, занятых в металлургических цехах. Гигиена и санитария. 2017;96(12):1161–1166. *Adrianovskij VI, Kuz'mina EA, Zlygosteva NV, Bojarskij AP, Lipatov GJa. O realizacii sistemnogo podhoda k ocenke i upravleniju kancerogennymi riskami dlja rabochih, zanjatyh v metallurgicheskikh cegah. Gigiena i sanitarija. 2017;96(12):1161–1166. (In Russian)*
63. Кенесариев УИ, Досмухаметов АТ, Кенесарина МИ, Кенесары ДУ, Муратаева СС, Калмуханова АК, Жарилгасова ДО. Оценка канцерогенного риска здоровью населения от эксплуатации завода третьего поколения компании «Тенгизшевройл». Вестник КазНМУ. 2014;3(1):95–97. *Kenesarijev UI, Dosmuhametov AT, Kenesarina MI, Kenesary DU, Murataeva SS, Kalmuhanova AK, Zharilgasova DO. Ocenka kancerogennogo riska zdorov'ju naselenija ot jekspluatcii zavoda tret'ego pokolenija kompanii «Tengizshevrojl». Vestnik KazNMU. 2014;3(1):95–97. (In Russian)*

АНАЛИЗ ПОДХОДОВ, СТРАТЕГИЙ И ОПЫТА РАЗНЫХ СТРАН В ПЛАНИРОВАНИИ КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. ХАРИН, Б.К. КОЙЧУБЕКОВ, Б.К. ОМАРКУЛОВ

Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан

Харин А.Д. – <https://orcid.org/0000-0001-6259-5159>, SPIN - 4172-0340

Койчубек Б.К. – <https://orcid.org/0000-0002-8030-5407>, SPIN - 8253-1027

Омаркулов Б.К. – <https://orcid.org/0000-0002-3955-4452>, SPIN - 2636-6166

Citation/
библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Kharin A, Koichubekov BK, Omarkulov BK. Analysis of approaches, strategies and experience of different countries in the planning of human resources for health: literature review. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):131–138.

Харин А, Койчубек БК, Омаркулов БК. Денсаулық сақтаудың кадрлық ресурстарын жоспарлаудағы әртүрлі елдердің тәсілдерін, стратегиялары мен тәжірибесін талдау: әдеби шолу. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):131–138.

Харин А, Койчубек БК, Омаркулов БК. Анализ подходов, стратегий и опыта разных стран в планировании кадровых ресурсов здравоохранения: обзор литературы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):131–138.

Analysis of approaches, strategies and experience of different countries in the planning of human resources for health: literature review

A. Kharin, B.K. Koichubekov, B.K. Omarkulov
Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

The purpose of this article is to provide a review of methods for planning human resources for health care in different countries, with an emphasis on strengths and weaknesses, including Kazakhstan. The main reasons for most of the human resources problems in countries are related to changing conditions and the need for analysis and assessment of the situation in order to choose acceptable solutions and policies aimed at improving the state of human resources in health (further HRH). There is no simple way to analyze a situation, establish priorities, or choose.

For a number of reasons, many states suffer from shortage of the human resources to carry out public health interventions, including limited output, emigration of health workers, poor training and demographic imbalances. It is increasingly recognized that the failure to effectively mobilize HRH is the single biggest obstacle to improving health system productivity and achieving key health goals, especially in low- and middle-income countries. In addition, most countries - developed and developing - face the challenge of limiting public funding for health services despite rising levels of public demand and expectations.

As the experience of many countries shows, finding the “ideal” method for planning the exact number of health workers is difficult. However, many staffing problems can be solved in the health care of the country, taking into account the strengths and weaknesses of different strategies, the risks with correct and adequate planning, using the recommendations of the World Health Organization (WHO).

Keywords: human resources for health (HRH), human resource planning, human resource management.

Денсаулық сақтаудың кадрлық ресурстарын жоспарлаудағы әртүрлі елдердің тәсілдерін, стратегиялары мен тәжірибесін талдау: әдеби шолу

А. Харин, Б.К. Койчубек, Б.К. Омаркулов
Қарағанды медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан

Осы мақаланың мақсаты - әртүрлі елдерде денсаулық сақтауға арналған кадрлық ресурстарын жоспарлау әдістеріне, соның ішінде Қазақстанның күшті және әлсіз жақтарына назар аудару. Басқа елдердегі кадрлық ресурстар саласындағы көптеген проблемалардың негізгі себептері денсаулық сақтаудағы кадрлық ресурстардың жай-күйін жетілдіруге бағытталған қолайлы шешімдер мен саясатты таңдау үшін жағдайды талдау мен бағалаудағы жағдайлардың өзгеруімен және қажеттілікпен байланысты. Жағдайды талдаудың, басымдықтарды белгілеудің, таңдаудың қарапайым тәсілі жоқ. Бірқатар себептерге байланысты көптеген мемлекеттерде қоғамдық денсаулық сақтау іс-шараларын өткізу үшін қажетті кадрлық ресурстардың жетіспеушілігі орын алуда, оның ішінде өткізу қабілетінің шектеулігін, денсаулық сақтау қызметкерлерінің көшіп кетуін, кәсіби даярлығының нашарлығын және демографиялық теңгерімсіздікті бастан кешуде.



Харин А.Д.
e-mail: harin@qmu.kz

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
22.02.2019.

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
07.07.2020.

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

ДСКР-н тиімді жұмылдыруды қамтамасыз ете алмау - бұл денсаулық сақтау жүйелерінің өнімділігін арттыру және денсаулыққа қатысты, әсіресе табысы төмен және орташа елдерде негізгі мақсаттарға қол жеткізу жолындағы бірден-бір маңызды кедергі болып табылады. Сонымен қатар, дамыған және дамушы елдердің көпшілігінде халықтың сұранысы мен күткен деңгейінің өсуіне қарамастан, медициналық қызметтерге мемлекеттік қаржыландыруды шектеу проблемасы кездеседі. Өз кезегінде авторлар бірқатар елдердің тәжірибесі көрсеткендей денсаулық сақтау саласы қызметкерлерінің нақты санын жоспарлаудың «мінсіз» әдісін табу қиын, алайда әртүрлі стратегиялардың күшті және әлсіз жақтарын ескере отырып, Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) ұсынымдарын пайдалана отырып, дұрыс және адекватты жоспарлау кезіндегі тәуекелдерді ескере отырып, елдің денсаулық сақтаудағы көптеген кадрлық проблемаларын шешуге болады деген тұжырым жасайды.

Негізгі сөздер: денсаулық сақтаудың кадрлық ресурстары (HRH), адам ресурстарын жоспарлау, адам ресурстарын басқару.

Анализ подходов, стратегий и опыта разных стран в планировании кадровых ресурсов здравоохранения: обзор литературы

А. Харин, Б.К. Койчубеков, Б.К. Омаркулов

Карагандинский медицинский университет, Караганда,

Введение. Целью данной статьи является обзор методов планирования кадровых ресурсов здравоохранения разных стран, включая Казахстан, с акцентом на их сильных и слабых сторонах. Основные причины большинства проблем в области кадровых ресурсов в странах связаны именно с изменением условий и необходимостью в анализе и оценке ситуации для выбора приемлемых решений и политики, направленной на совершенствование состояния кадровых ресурсов в здравоохранении (КРЗ). Не существует простого способа анализа ситуации, установления приоритетов, выбора.

По ряду причин многие государства испытывают нехватку кадровых ресурсов, необходимых для проведения мероприятий общественного здравоохранения, включая ограниченную пропускную способность, эмиграцию работников здравоохранения, слабую профессиональную подготовку и демографический дисбаланс. Все большее признание получает тот факт, что неспособность обеспечить эффективную мобилизацию КРЗ – это единственное наиболее значительное препятствие на пути повышения производительности систем здравоохранения и достижения ключевых целей в отношении здоровья, особенно в странах с низкими и средними доходами. Кроме того, большинство стран – развитых и развивающихся – сталкиваются с проблемой ограничения государственного финансирования услуг в области здравоохранения, несмотря на рост уровня общественного спроса и ожиданий.

Найти «идеальный» метод планирования точного количества сотрудников сферы здравоохранения трудно, что показывает опыт многих стран, однако, учитывая сильные и слабые стороны разных стратегий, используя рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и учитывая риски при правильном и адекватном планировании, можно решить много кадровых проблем в здравоохранении страны.

Ключевые слова: кадровые ресурсы здравоохранения (КРЗ), планирование человеческих ресурсов, управление человеческими ресурсами.

Введение

Сегодня учреждения здравоохранения сталкиваются с глубоко укоренившимися проблемами дисбаланса кадровых ресурсов, усиливающимися под воздействием демографических, политических, социально-экономических, технологических, эпидемиологических изменений [1]. Кроме того, имеется ряд проблем, связанных с кадровыми ресурсами в здравоохранении (КРЗ) в международном аспекте. Это:

- изменения в системах здравоохранения, которые диктуют новые приоритетные стратегии и требуют реформирования здравоохранения;

- изменения политики и социально-экономических условий (децентрализация);

- изменения демографической ситуации и состояния здоровья.

Серьезной проблемой для организаций здравоохранения Казахстана остаются уровень подготовки кадровых ресурсов, укомплектованность квалифицированными специалистами, недостаток персонала в сельских районах и оказывающего первичную медико-санитарную помощь (ПМСП), а также дисбаланс численности врачей и среднего медицинского персонала, отсутствие мотивационных стимулов к работе и

недостаточная социальная защищенность работников здравоохранения [2].

В Глобальной стратегии для развития кадровых ресурсов здравоохранения до 2030 г., опубликованной ВОЗ в 2016 г., отмечено, что эффективность системы здравоохранения зависит от качества трудовых ресурсов, которые способны реагировать на вызовы и приоритеты XXI века [3]. Во всем мире от 20 до 40 % всех средств, выделяемых на нужды здравоохранения, расходуются непроизводительно [4], и это в значительной мере связано с неэффективностью трудовых ресурсов здравоохранения, слабостью руководства и низким уровнем контроля [3]. Одним из вызовов является нехватка отдельных категорий работников здравоохранения с прогнозируемым ростом нехватки в перспективе: в настоящее время в 100 странах обеспеченность специалистами ниже 34,5 человека на 10 000 населения [5], а глобальный дефицит кадровых ресурсов здравоохранения (КРЗ) может достигнуть 12,9 млн специалистов (акушеры, медсестры, врачи) к 2035 г. [6]. Политические реформы, направленные на более эффективное и справедливое распределение ресурсов, часто затруднены несовершенством планирования макроэкономических показателей, в результате чего вместо обеспечения экономической стабильности появляется недофинансирование систем здравоохранения [7], а также упущенные возможности для создания рабочих мест, экономического роста и улучшения показателей здравоохранения [8]. Оптимальные способы мотивации трудовых ресурсов, их удовлетворенность, удержание, справедливое распределение и производительность рассматриваются в Глобальной стратегии как определенный набор способов и мер, направленных на повышение эффективности затрат и обеспечения устойчивости развития, который должен быть адаптирован для каждой страны, исходя из существующих условий и особенностей. Например, к способам удержания сотрудников относят: производственную безопасность, рабочую нагрузку, организационный менеджмент, непрерывное образование и возможности профессионального развития, широкие возможности для развития карьеры, поддержка семьи и здорового образа жизни, социальные пособия и субсидии, адекватные средства и рабочий инструментарий, а также меры по улучшению охраны и гигиены труда [3].

Разработка национальной политики и стратегии в области (КРЗ) нуждается в основанном на фактических данных планировании для принятия обоснованных решений. Для оказания помощи странам в разработке национального стратегического плана обеспечения кадровых ресурсов здравоохранения существует набор инструментов и вспомогательных средств [9, 10, 11, 12]. Такие планы обычно включают краткосрочные и долгосрочные цели и экономические расчеты, необходимые для расширения возможностей образования и профессиональной подготовки медико-санитарного персонала, сокращения дисбаланса в профессио-

нальной структуре кадровых ресурсов, повышения производительности труда персонала, сокращения текучести кадров и обеспечения способности приспосабливаться к любым крупным реформам в секторе здравоохранения (например, децентрализации), но вместе с тем они должны быть приведены в соответствие с более широкими стратегиями социального и экономического развития (например, с национальным документом по стратегии сокращения масштабов нищеты). Они также должны обеспечивать потребности в развитии кадровых ресурсов для приоритетных программ в области здравоохранения и быть нацелены на их интеграцию в систему первичной медико-санитарной помощи на основе эпидемиологических данных. Наиболее важным компонентом является определение набора конкретных контрольных показателей и индикаторов и средств для их измерения. Разработка планов должна начинаться со сбора точных и всеобъемлющих данных о ситуации в области кадровых ресурсов здравоохранения и о первоочередных задачах в области здравоохранения и составлении прогноза на следующие 5–20 лет на основе этих данных.

Одной из важных составляющих укрепления систем здравоохранения являются стратегии развития кадровых ресурсов. Во всем мире эффективность систем здравоохранения и качество медицинских услуг зависят от показателей деятельности работников, которые определяются их знаниями, умениями и мотивацией [13]. Планирование КРЗ связано с обеспечением того, чтобы нужное число людей, обладающих нужными навыками, находилось в нужном месте и в нужное время, чтобы предоставить нужные услуги тем, кто в них нуждается [14]. Планирование КРЗ направлено на достижение надлежащего баланса между спросом и предложением различных категорий медицинских работников как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [15]. Однако, несмотря на его важность, не существует единого принятого подхода к прогнозированию потребностей кадров в здравоохранении [16].

Наиболее проблемными в кадровой сфере здравоохранения являются вопросы правильного планирования кадровых ресурсов, их численности, устранения диспропорций в структуре распределения квалифицированных работников. В большинстве стран, как и в Казахстане, до сих пор используется традиционный подход к планированию кадровых ресурсов здравоохранения (КРЗ), при котором основное внимание уделяется плотности, распределению и профессиональной структуре кадров, а для определения потребностей в кадрах используются расписание, целевые показатели уровня обеспеченности на душу населения, нормы рабочей нагрузки [17]. То есть, не принимается во внимание динамика рынка труда, а, именно, спрос и предложение на кадровые ресурсы [18].

Изменение подходов к планированию кадровых ресурсов обосновано общим экономическим развитием стран мира и изменениями, происходящими в соци-

альной и культурной сферах современного общества.

Первый аргумент фокусируется на меняющихся потребностях в медицинских услугах. Увеличение продолжительности жизни населения рождает потребности, которые требуют перехода к услугам по лечению хронических заболеваний, предоставления большей социальной помощи и особого внимания людям преклонного возраста. Появление новых инфекционных заболеваний и повторное появление старых, таких как туберкулез, также создают потребности, которые дополняют уже существующие. Это требует корректировки кадрового состава сферы здравоохранения, а также набора технических и культурных навыков, которые работники должны будут освоить, сохраняя при этом способность предоставлять услуги, предлагаемые в настоящее время.

Во-вторых, спрос на услуги также будет меняться под воздействием таких факторов, как изменение ожиданий пользователей, миграция населения, технологические инновации (фармацевтические препараты, оборудование для диагностики и лечения и методы, телемедицина). Будут оказывать воздействие и организационные инновации, направленные на повышение эффективности системы здравоохранения (переход к первичной медико-санитарной помощи, работа в команде, интеграция услуг, новые договорные соглашения и условия работы).

Третья причина в том, что меняется и сам кадровый ресурс. Он испытывает социально-демографические изменения (например, старение) и феминизацию определенных профессий, таких как медицина, стоматология и фармацевтика. Ожидания молодых работников в отношении качества жизни отличаются от ожиданий предыдущих поколений. Эти изменения влияют на участие на рынке труда и на производительность. Кроме того, набор персонала в секторе здравоохранения сталкивается с серьезной конкуренцией со стороны других секторов, особенно в менее значимых областях, таких как уход и социальная помощь.

Мировой опыт анализа потребности в квалифицированных кадрах в сложных системах, таких как образовательные и производственные комплексы, выделяет методы системной динамики, сценарного анализа и агентного моделирования.

Прогнозирование потребности в кадрах достигает поставленной цели при всестороннем исследовании, проведенном с учетом экспериментальных, вычислительных и теоретических подходов для наблюдения, анализа и динамического моделирования.

Основоположником прикладных аспектов действия эффектов обратной связи в социально-экономических системах в рамках системно-динамического анализа принято считать Д. Форрестера [19].

Для прогнозирования потребности в квалифицированных кадрах широко используется системная динамика [20, 21]. Анализ решенных задач прогнозирования потребности в квалифицированных кадрах в международной практике убеждает, что методология

системной динамики и «системное мышление» на ее основе оправданно для применения в российской действительности.

Метод системной динамики вследствие «позднего старта» распространен относительно нешироко по сравнению с классическими моделями прогнозирования потребности в кадрах. В устойчивом режиме прогноз классических моделей на несколько процентов лучше, но будущее развитие системной динамики связано с неспособностью традиционных методов применяться для прогнозирования во время кризисов. Неотъемлемым преимуществом системной динамики в прогнозировании потребности в трудовых ресурсах считается также возможность создания аналитической платформы, описывающей рынок труда как сложную систему с обратными связями, прогнозирующую спрос и предложение, легко расширяемую для решения дополнительных возникающих задач и интегрируемую со сложными наборами данных, необходимыми для получения устойчивых решений.

Политики все больше осознают проблему регулирования количества работников здравоохранения, хотя бы потому, что они составляют около 10% от общей рабочей силы. Во многих странах госорганы несут ответственность за предотвращение дисбалансов, таких как нехватка или излишки, или географическое и организационное неравномерное распределение, которое не только влечет за собой экономические затраты, но также оказывает влияние на эффективность всей системы здравоохранения. Ожидать, что эти корректировки произойдут спонтанно или под воздействием «рынка» может оказаться необоснованным.

Во многих странах нет явных стратегий в области планирования КРЗ. Как правило, уделяют внимание установлению числа медицинских работников, которых нужно обучить и расчету расходов на их обучение, но нет стратегии, которая бы охватила вопросы: подготовки кадров, оплаты, найма, условий труда и сохранения обученных кадров. В доступной нам литературе мы нашли единичные работы, посвященные этой проблеме в Казахстане и других странах СНГ.

Однако существуют страны, накопившие определенный опыт, который позволяет сформировать более полное представление о ситуации – это Англия, Бельгия, Германия, Ирландия, Испания, Литва, Словения и Финляндия, а также Австралия и Канада [22]. Нами проведен обзор опыта планирования КРЗ некоторых стран, которые имеют разные модели здравоохранения.

В Англии планирование КРЗ в последние годы занимает важное место среди прочих стратегических вопросов. Одним из недостатков планирования КРЗ в этой стране является отсутствие согласованности между планированием КРЗ и планированием услуг/финансирования [23]. Министерство здравоохранения Англии при поддержке других министерств оказывает влияние на подготовку медицинских кадров, оплату их труда, миграцию; также оно аккумулирует

стандартизированные и актуальные данные от работодателей для дальнейшего планирования. Кроме того, Министерство здравоохранения в сотрудничестве с Управлением медицинского образования Англии и Информационно-аналитическим центром кадровых ресурсов проводит оценку потребности и планирование медицинских кадров [24].

В Англии существует годовой цикл планирования: во-первых, на местных уровнях разрабатываются комплексные планы КРЗ; далее, эти планы для анализа отправляются в Стратегическое управление здравоохранения. Данное учреждение, объединив эти планы, создает единый региональный план, который становится основой для определения целевых показателей в сфере образования и подготовки кадров. В итоге региональный план, пройдя информационно-аналитические центры кадровых ресурсов, анализируется в соответствующих национальных и региональных профессиональных консультативных советах для вынесения рекомендаций [25]. План включает такие компоненты, как: предоставление данных о количестве необходимых врачей, потребности в обучении и профессиональном развитии. Регулярно проводится анализ предложения и спроса на КРЗ в будущем; с учетом этого составляются кадровые планы, а также проводятся мероприятия по развитию персонала, которые включают введение новых и расширенных клинических обязанностей/полномочий, перераспределение обязанностей персонала, повышение производительности и эффективности [26].

В Германии планирование кадровых ресурсов для здравоохранения осуществляется Объединенным федеральным комитетом, в состав которого входят представители ассоциаций обязательного медицинского страхования врачей, представители областных управлений здравоохранения и больниц. Организации, представляющие пациентов, также имеют право участвовать в обсуждениях. Задача комитета состоит в том, чтобы обеспечить достаточное количество и надлежащее распределение врачей (врачей общей практики и специалистов), стоматологов и психотерапевтов по всей Германии, а также отдельно в каждой из административно-территориальных единиц страны. Полномочия Комитета ограничены только созданием дополнительных вакансий и не могут выходить за рамки этого уровня влияния. Исходя из соотношения КРЗ к населению, потребность в человеческих ресурсах определяется в первую очередь в каждом районе страны.

В Канаде некоторые аспекты политики здравоохранения определены и регламентированы на национальном уровне, но ответственность за планирование является прерогативой провинций. В каждой провинции свой подход к планированию КРЗ. Но, несмотря на это, в 2003 году на национальном уровне были определены единые подходы к планированию человеческих ресурсов. Цели подходов заключались в обеспечении населения достаточным количеством меди-

цинского персонала, гарантировании высокого уровня здравоохранения, совершенствовании системы найма и сохранения человеческих ресурсов, а также в помощи в подготовке специалистов различных профилей. Следует отметить, что Канада имеет относительно точные и качественные данные о КРЗ на всех уровнях [27]. Кроме того, провинции финансируют места в медицинских университетах, что дает им право контролировать политику КРЗ. Количество мест в вузах определяется по договоренности между министерством здравоохранения и образования. В провинции есть консультативные комитеты, которые дают советы по планированию КРЗ.

В Литве планирование врачей началось в 2000 году, медсестер - только в 2006 году, а планирование специалистов общественного здравоохранения, фармацевтов и стоматологов сейчас находится в зачаточном состоянии [28]. В 2003 году Министерство здравоохранения Литвы разработало программу по стратегическому планированию КРЗ на 2003-2020 годы. Основные задачи программы следующие:

- изучение изменений КРЗ на всех уровнях;
- создание собственной модели планирования на основе показателей системы здравоохранения;
- прогнозирование спроса и предложения по каждой специальности;
- помощь в планировании медицинского персонала для каждой специальности на уровне регионов на основе показателей тенденций заболеваемости и смертности населения.

В настоящее время модель спроса и предложения утверждена министром здравоохранения. На средства структурных фондов ЕС планируется создать реестр человеческих ресурсов для здравоохранения [28].

В Словении планирование КРЗ осуществляется через стратегию Министерства здравоохранения, в сотрудничестве с уполномоченными организациями, а также Министерством образования. Ежегодно правительство устанавливает квоты при приеме студентов на специальности «Стоматология», «Фармация» и «Сестринское дело» [29]. В настоящее время используются 2 модели прогнозирования: метод на основе численности населения и модель равновесия. Хотя в прошлом, в 1990–2000 годах, прогноз основывался на подходе, в котором нужно было найти только замену для персонала, вышедшего на пенсию, или ставшего нетрудоспособным.

В Финляндии с 1991 года анализ спроса и предложения КРЗ проводится каждый год по всем направлениям. Проводится он для того, чтобы получить данные о соответствии образования долгосрочным кадровым потребностям [30]. Этот анализ является трудоемким процессом, и в нем участвует ряд структур: научно-исследовательские институты, статистические центры, местные и региональные ассоциации. Последний отчет дает оценку потребности в медицинских кадрах в период с 2005 по 2020 гг. Оценка составлена с учетом тенденции изменений в области демографии, произво-

дительности труда и развития экономики. Национальный план включает анализ условий труда и имеет целью повышение привлекательности профессии врача и улучшение взаимодействия между организациями здравоохранения.

В Испании децентрализованный контроль осуществляется на уровне общин [31]. В 2006 году Министерство здравоохранения в ответ на нехватку персонала организовало агентства, ответственные за КРЗ. Перед ними была поставлена задача провести исследование существующих в этот период и будущих потребностей в медицинском персонале разных профилей и результаты исследования взять за основу для планирования на 2008-2025 гг. Для того, чтобы сделать прогнозы, использовалась имитационная модель для прогнозирования – System Dynamics (модель подсчёта общей численности медицинских кадров). Оценка потребности по каждой специальности проводилась с учетом количества студентов, количества учебных мест по каждой специальности, возраста выхода на пенсию, уменьшения персонала по возрасту и полу, демографического профиля населения. Прогнозирование потребности была выполнена с участием экспертов и групп медперсонала по методу Дельфи. Экспертам предлагалось составить прогнозы на основе эпидемиологических и технологических данных. Эта модель позволила упорядочить споры между заинтересованными сторонами и заставила участников руководствоваться фактами, а не мнениями. Важное достоинство этой модели в том, что она помогает выявить пробелы в информации.

В Казахстане исторически сложилось так, что планирование КРЗ не было приоритетной проблемой, однако, было отмечено, что существующая модель планирования и прогнозирования КРЗ малоэффективна, в связи с этим была разработана и принята Концепция развития кадровых ресурсов здравоохранения на 2012-2020 гг. Так же активно ведется работа по подготовке кадров «управленческого звена»: специалисты общественного здравоохранения всех уровней (бакалавриат, магистратура, PhD), специалисты сестринского дела с высшим образованием. Для реализации настоящей Концепции имеются благоприятные возможности, к числу которых можно отнести: постоянный рост финансирования в доле от ВВП страны на здравоохранение [32]. Конечно, в рамках Концепции учтены и возможные риски, а при реализации поставленных целей и задач в стране будут разработаны собственные методы и стратегии управления КРЗ.

Выводы

Найти баланс и точно дать прогноз потребности в сотрудниках здравоохранения трудно в любой си-

туации. Существует несколько моделей планирования КРЗ, каждая из них имеет свои слабые и сильные стороны, выбор стратегии по оценке численности персонала в будущем здравоохранении основан на ценностях общества и зависит от целей услуг. Оценка будущих потребностей в человеческих ресурсах – это не только прогнозирование чисел, но и специальностей, квалификации, условий труда, производительности и качества.

Для улучшения прогноза КРЗ ВОЗ предлагает учитывать следующие факторы:

- оценка будущих потребностей в КРЗ необходима для предупреждения дисбаланса и сокращения персонала, неэффективности здравоохранения;
- необходим выбор адекватных методов и инструментов для проведения оценки потребностей в КРЗ;
- обязателен учет таких переменных как: структура профессиональной квалификации персонала, виды компетенции, условия труда и целевые показатели производительности и качества;
- комплексный подход в оценке КРЗ;
- наличие надежной информационной базы для предоставления надежных и актуальных данных для мониторинг КРЗ и рынка труда;
- межотраслевое сотрудничество в принятии решений относительно будущих КРЗ (образование, здравоохранение, финансы, планирование, профессиональные организации, работодатели);
- централизация процесса будущего прогнозирования нужд в КРЗ [33, 34].

Следует отметить, что даже имея самые точные данные и прогнозы, государство не может просто диктовать или навязывать те или другие изменения (например, пересмотреть объем профессиональной практики). Изменения надо обсуждать и принимать всеми заинтересованными сторонами. Очевидно, что чем больше прогнозируемый период, тем более рискованным становится прогноз. Постоянный мониторинг КРЗ необходим для реагирования на меняющиеся потребности. Планирование человеческих ресурсов не должно восприниматься как документ, созданный раз и навсегда и не подлежащий регулировке и изменениям. Необходима обратная связь медицинских организаций с образовательными учреждениями, чтобы своевременно вносить изменения. Изучение опыта стран, использующих методы стратегического планирования для оценки потребностей в КРЗ показывает, что для прогнозирования потребностей в КРЗ необходимо постоянное межсекторальное сотрудничество всех заинтересованных сторон: государства (нормативная база, распределение персонала, планирование); образовательных организаций; работодателей; профессиональных ассоциаций и др.

Список литературы / References:

- World Health Organization (2006), World Health Report 2006: working together for health, Geneva, WHO (<http://www.who.int/whr/2006/en/index.html>, по состоянию на 25 ноября 2019 года).
- Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011 – 2015 годы // Утверждена Указом Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года № 1113.
Gosýdarstvennaia programma razvitiia zdavoohraneniia Respybliki Kazahstan «Salamatty Qazaqstan» na 2011 – 2015 gody // Ýtverjdena Ýkazom Prezidenta Respybliki Kazahstan ot 29 noiabrâ 2010 goda № 1113. (In Russian)
- WHO. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. WHO. Geneva. World Health Organization. 2016:64
- WHO. The world health report: health systems financing: the path to universal coverage. In: The World Health Report. Geneva. World Health Organization. 2010:1–3.
- Campbell J. et al. A universal truth: No health without a workforce. Forum Report Third Global Forum on Human Resources for Health Global Health Workforce Alliance and World Health Organization. In: Forum Report Third Global Forum on Human Resources for Health Global Health Workforce Alliance and World Health Organization. Geneva. Global Health Workforce Alliance. World Health Organization. 2013:104.
- Global Health Workforce Alliance. Human Resources for Health: foundation for Universal Health Coverage and the post-2015 development agenda. WHO. Geneva. World Health Organization. 2014:70.
- Stuckler D. et al. An Evaluation of the International Monetary Fund's Claims about Public Health. International Journal of Health Services. 2010;40(2):327–332.
- Buchan J, Dhillon IS, Campbell J. Health Employment and Economic Growth: An Evidence Base. Geneva. World Health Organization. 2017:455.
- Capacity Project (2008a), HRH Action Framework (<http://www.capacityproject.org/framework>, по состоянию на 19 ноября 2019 года).
- Nyoni J et al. (2006), Policies and plans for human resources for health: guidelines for countries in the WHO African region. Brazzaville: WHO Regional Office for Africa (http://www.afro.who.int/hrh-observatory/documentcentre/policies_plans_guidelines.pdf, по состоянию на 25 ноября 2019 года).
- World Health Organization (2008a), Tools and guidelines for human resources for health (<http://www.who.int/hrh/tools/en>, по состоянию на 25 ноября 2019 года).
- Birch S et al.(2007) Human resources planning and production of health: A needs-based analytical framework. Canadian Public Policy -Analyse de public politiques, Volume XXXIII, Supplement/Numero special.
- Государственная программа развития здравоохранения РК «Денсаулық» на 2016-2020 годы URL: http://www.mzsr.gov.kz/sites/default/files/densaulyk_2016-2020.pdf (дата обращения 01.12.2016г.).
Gosýdarstvennaia programma razvitiia zdavoohraneniia RK «Densaulyk» na 2016-2020 gody URL: http://www.mzsr.gov.kz/sites/default/files/densaulyk_2016-2020.pdf (data obrasheniia 01.12.2016g.). (In Russian)
- Matrix Insight Eu Level Collaboration on Forecasting Health Workforce Needs, Workforce Planning and Health Workforce Trends—a Feasibility Study; 2012. Available at: http://ec.europa.eu/health/workforce/docs/healthworkforce_study_2012_report_en.pdf (Accessed 31-05-2016).
- Ono T, Lafortune G, Schoenstein M. Health Workforce Planning in Oecd Coun-tries; 2013.
- Roberfroid D, Leonard C, Stordeur S. Physician supply forecast: better than peering in a crystal ball? Human Resources for Health. 2009;7(1):1.
- Руководство по мониторингу и оценке кадровых ресурсов здравоохранения, адаптированное для применения в странах с низким и средним уровнем доходов. – доступно на: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/handbook-on-monitoring-and-evaluation-of-human-resources-for-health,-with-special-applications-for-low-and-middle-income-countries>.
Rýkovodstvo po monitorirý i osenke kadrovyyh resýrsov zdavoohraneniia, adaptirovannoe dlâ primeneniia v stranah s nizkim i srednim ýrovnem dohodov. – dostýpno na: http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/handbook-on-monitoring-and-evaluation-of-human-resources-for-health,-with-special-applications-for-low-and-middle-income-countries. (In Russian)
- WHO. Models and tools for health workforce planning and projections. Geneva. World Health Organization. Department of Human Resources for Health, Health Information and Governance, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599016_eng.pdf, accessed 21 July 2010)
- Forrester JW, Mas NJ, Rya CJ. The system dynamics national model: Understanding socio-economic behavior and policy alternatives. Technological Forecasting and Social Change. 1976;9(1-2):51–68. DOI:10.1016/0040-1625(76)90044-5
- Muminova A. Modeling workforce demand in North Dakota: a System Dynamics approach. Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements of Master of Philosophy in System Dynamics (Universiteti Bergen), Master of Science in System Dynamics (Universidade Nova de Lisboa) System Dynamics Group. University of Bergen. August. 2015.
- Wang JA. System Dynamics Simulation Model for a Four-rank Military Workforce. DSTO Defense Science and Technology Organization. Edinburgh South Australia.
- WHO. Models and tools for health workforce planning and projections. Geneva, World Health Organization, Department of Human Resources for Health, Health Information and Governance. 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599016_eng.pdf, accessed 21 July 2010)
- Department of Health. High quality care for all: NHS Next Stage Review final report. London, Department of Health. 2008 (http://www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/publications/publicationspolicyandguidance/DH_085825, accessed 21 July 2010).
- Department of Health. A high quality workforce: NHS Next Stage Review. London, Department of Health. 2008.
- Department of Health. NHS Next Stage Review: quality workforce: strategy impact assessment. London, Department of Health. 2008.
- Buchan J. Nurse workforce planning in the UK: a report for the Royal College of Nursing. London, Royal College of Nursing. 2007 (http://www.rcn.org.uk/_data/assets/pdf_file/0016/107260/003203.pdf, accessed 21 July 2010).
- Büscher A. Canadian Institute for Health information. [Online] Available at: Canadian Institute for Health information. 2009.
- Dussault G et al. Assessing future health workforce needs. (Online) Available at: (http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0019/124417/e94295.pdf). 2010.
- O'Brien-Pallas L, Baumann A, Donner G et al. Forecasting models for human resources in health care. Journal of Advanced Nursing. 2001;33:120–9.
- Dussault G et al. Assessing future health workforce needs. (Online) Available at: (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/124417/e94295.pdf). 2010.
- Gonzalez B. Health workforce planning in Spain. Case study presented at Policy Dialogue on workforce planning, European Observatory on Health Systems and Policies, Venice. 11–12 May. Available at: <http://bcdmi.co.uk/EMEA/WHO/>. 2010.
- EGFSN (2009) A quantitative tool for workforce planning in healthcare: example simulations, available at www.skillireland.ie.
- Концепция развития кадровых ресурсов здравоохранения на 2012-2020 гг., 2012 г. // <http://www.zakon.kz/4485575-konceptsiya-razvitija-kadrovyykh-resursov.html>.
Konsepsia razvitiia kadrovyyh resýrsov zdavoohraneniia na 2012-2020 gg., 2012 g. //http://www.zakon.kz/4485575-konceptsiya-

razvitija-kadrovyykh-resursov.htm. (In Russian)

34. Механизм оценки стран ВОЗ на основе использования данных о кадровых ресурсах здравоохранения, ВОЗ – 2012 г.// <http://whodc.mednet.ru/ru/osnovnyie-publikaczii/kadrovye-resursy-zdravooxraneniya/2264.html>

Mehanizm osenki stran VOZ na osnove ispolzovania dannyh o kadrovyyh resýrsah zdravooxraneniya, VOZ – 2012 g.// <http://whodc.mednet.ru/ru/osnovnyie-publikaczii/kadrovye-resursy-zdravooxraneniya/2264.html>. (In Russian)

МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫФ.К. БАЛМАГАНБЕТОВА¹, А. АМАНЖОЛҚЫЗЫ¹, Р.Е. НУРГАЛИЕВА¹,
А.Н. ЖЕКСЕНОВА¹, Р.Р. ТУХВАТШИН², А.Т. КАЛДЫБАЕВА¹, Г.Е. ТАСКОЖИНА¹,
Д.К. ЕГИЗБАЕВА¹¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан²Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская РеспубликаБалмаганбетова Ф.К. – <http://orcid.org/0000-0001-9821-6528>Аманжолқызы А. – <http://orcid.org/0000-0002-1980-9032>Нурғалиева Р.Е. – <http://orcid.org/0000-0002-9713-8262>Жексенова А.Н. – <http://orcid.org/0000-0003-3697-2445>Тухватшин Р.Р. – <http://orcid.org/0000-0002-9329-8568>Калдыбаева А.Т. – <http://orcid.org/0000-0002-0854-8703>Таскожина Г.Е. – <http://orcid.org/0000-0001-8742-3134>Егизбаева Д.К. – <http://orcid.org/0000-0002-5677-940X>

Citation/

библиографиялық сілтеме/

библиографическая ссылка:

Balmaganbetova FK, Amanzholkyzy A, Nurgaliyeva RE, Zheksenova AN, Tukhvatshin RR, Kaldybaeva AT, Taskozhina GE, Yegizbayeva DK. Vaginal microbiocenosis in women with breast cancer. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):139-145.

Балмағанбетова ФК, Аманжолқызы А, Нурғалиева РЕ, Жексенова АН, Тухватшин РР, Калдыбаева АТ, Таскожина ГЕ, Егизбаева ДК. Сүт безінің қатерлі ісігі кезіндегі әйелдер қынабының микробиоценозы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):139-145.

Балмағанбетова ФК, Аманжолқызы А, Нурғалиева РЕ, Жексенова АН, Тухватшин РР, Калдыбаева АТ, Таскожина ГЕ, Егизбаева ДК. Микробиоценоз влагалища у женщин при раке молочной железы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):139-145.

Vaginal microbiocenosis in women with breast cancer

F.K.Balmaganbetova¹, A.Amanzholkyzy¹, R.E.Nurgaliyeva¹, A.N. Zheksenova¹,R.R. Tukhvatshin², A.T.Kaldybaeva¹, G.E. Taskozhina¹, D.K.Yegizbayeva¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan¹Kyrgyz state medical Academy named after I. K. Akhunbayev, Bishkek, Kyrgyz Republic²**Purpose:** to study the vaginal microbiocenosis in women before and after chemotherapy for breast cancer.**Methods.** The study involved 278 women with breast cancer. The women were included in the study and divided into two groups: the main group included 174 patients (62.5%) who received combined treatment (chemotherapy and hormone therapy); the control group consisted of 104 patients (37.4%) who had breast cancer. Quantitative and qualitative assessment of the vaginal microflora was performed by polymerase chain reaction (PCR). The microbial content was expressed as a decimal logarithm of the absolute amount of DNA. The relative number of bacteria was calculated as the logarithm of the ratio of the determined microorganism to the total bacterial mass.**Results.** Representatives of the normoflora *Lactobacillus* spp. in the main and control groups were reduced against the background of a decrease in the total bacterial mass, the biocenosis of which was considered as moderate dysbiosis. The characteristics of the vaginal microflora of women with breast cancer in both groups are given with increase in the relative content of *Gardnerellavaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma* species. The comparative characteristics of the main and control groups for other species with increase in *Enterobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp., *Mycoplasma genitalium* in the main group are indicated, which shows the presence of bacterial vaginosis, vaginal candidiasis, mycoplasmosis. The results of this study confirm the presence of a special microbe in the qualitative assessment of the vaginal microbiocenosis of *AtopobiumVaginae* against the background of reduced *Lactobacillus* spp., in two study groups. In addition, we found significant differences in the microbial composition of the lower parts of the vagina in women with breast cancer before and after chemotherapy, which were revealed in the studied group.**Keywords:** vaginal microbiocenosis, breast cancer, *Atopobiumvaginae*, *Lactobacillus* spp., diagnostics.

Сүт безінің қатерлі ісігі кезіндегі әйелдер қынабының микробиоценозы

Ф. К. Балмағанбетова¹, А. Аманжолқызы¹, Р.Е. Нурғалиева¹, А. Н. Жексенова¹,Р. Р. Тухватшин², А. Т. Калдыбаева¹, Г. Е. Таскожина¹, Д.К.Егизбаева¹Аманжолқызы А.
e-mail: a.ainur.82@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
06.08.2020Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
16.09.2020.ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

И. К. Ахунбаев атындағы Қырғыз мемлекеттік медицина академиясы, Бішкек, Қырғыз Республикасы

Мақсаты: Бұл зерттеудің мақсаты сүт безі қатерлі ісігіне арналған химиотерапияға дейін және одан кейінгі науқас әйелдерде вагинальды микробиоценозды зерттеу.

Әдістері: зерттеуге 278 әйел қатысты. Зерттеуге кірген әйелдер бұдан әрі бақылаудың екі тобын құрады: негізгі топқа аралас ем (химиотерапия және гормондық терапия) алған 174 пациент (62,5%) кірді; бақылау тобын СКІ ауырып кеткен 104 пациент (37,4%) құрады. Қынап микрофлорасын сандық және сапалық бағалау полимеразды тізбекті реакция (ПТР) арқылы жүргізілді. Микроорганизмдердің құрамы ДНҚ-ның абсолютті мөлшерінің ондық логарифмі түрінде көрсетілген. Бактериялардың салыстырмалы саны анықталған микроорганизмнің шамаға қатынасының логарифмі ретінде есептелді.

Нәтижелері: *Lactobacillus* spp қалыпты флорасының бір түрі негізгі және бақылау тобында жалпы бактериялық массаның төмендеуі аясында биоценоз орташа дисбиоз ретінде қарастырылды. *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp түрлерінің салыстырмалы құрамының ұлғаюымен екі топта да СКІ-мен ауыратын әйелдердің қынап микрофлорасына сипаттама берілген. *Candida* spp, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*. *Enterobacterium* spp ұлғаюымен басқа түрлер бойынша негізгі және бақылау топтарының салыстырмалы сипаттамасы көрсетілген. *Lachnobacterium* spp., *Mycoplasma genitalium* негізгі топта бактериялық вагиноздардың, вагинальды кандидоздардың, микоплазмоздардың болуын көрсетеді. Осы зерттеу нәтижелері бойынша *Lactobacillus* spp төмендеуі аясында *Atopobium vaginae* қынаптың микробиоценозын сапалы бағалауда зерттелген екі топта арнайы микроорганизмнің болуы расталады. Сонымен қатар, химиотерапияға дейін және одан кейін РМЖ бар әйелдерде қынаптың төменгі бөліктерінің микробтық құрамындағы айтарлықтай айырмашылықтар анықталды.

Негізгі сөздер: вагинальды микробиоценоз, сүт безі қатерлі ісігі, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp., диагностика.

Микробиоценоз влагалища у женщин при раке молочной железы

Ф.К. Балмаганбетова¹, А. Аманжолқызы¹, Р.Е. Нурғалиева¹, А.Н. Жексенова¹, Р.Р. Тухватшин², А.Т. Калдыбаева¹, Г.Е. Таскожина¹, Д.К. Егизбаева¹

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Ақтөбе, Казахстан¹

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика²

Цель. Изучение микробиоценоза влагалища у женщин до и после химиотерапии при раке молочной железы.

Методы. В исследовании участвовали 278 женщин, больных РМЖ. Вошедшие в исследование женщины составили две группы наблюдения: в основную группу вошли 174 пациентки (62,5%), которые получали комбинированное лечение (химиотерапию и гормонотерапию); контрольную группу составили 104 пациентки (37,4%), которые переболели РМЖ. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Содержание микроорганизмов выражали в виде десятичного логарифма абсолютного количества ДНК. Относительное количество бактерий вычисляли как логарифм отношения определяемого микроорганизма к величине общей бактериальной массы.

Результаты. Представители нормофлоры *Lactobacillus* spp. в основной и контрольной группе снижены на фоне снижения общей бактериальной массы, биоценоз которых рассматривался как умеренный дисбиоз. Дана характеристика микрофлоры влагалища женщин, больных РМЖ в обеих группах, с увеличением относительного содержания видов *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*. Указана сравнительная характеристика основной и контрольной групп по другим видам с увеличением *Enterobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp., *Mycoplasma genitalium* в основной группе, что указывает на наличие у них бактериальных вагинозов, вагинальных кандидозов, микоплазмозов. По результатам данного исследования подтверждается наличие особого микроорганизма в качественной оценке

микробиоценоза влагалища *Atopobium vaginae* на фоне сниженного *Lactobacillus* spp., в двух исследуемых группах. Кроме того, выявлены значительные различия в микробном составе нижних отделов влагалища у женщин с РМЖ до и после химиотерапии.

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, рак молочной железы, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp., диагностика.

Введение

Во всем мире рак молочной железы является ведущей причиной смерти среди онкологически больных женщин. Микробиоценоз влагалища практически всегда вовлечен в процесс канцерогенеза рака молочной железы [1]. Состояние микробиоценоза различных частей тела человека играет важную роль в физиологии, при этом известно, что большинство микробов считаются симбионтами организма или условно-патогенными. Очевидным является и то, что при различных изменениях в организме некоторые бактерии становятся патогенными для здоровья человека. Не исключением являются микроорганизмы, активность которых связана с раком или другими заболеваниями, сопровождающимися аберрантным воспалением. Такие факты указывают на обоснованность исследования основного микробного сообщества и микробного дисбактериоза для здоровья и при болезнях, включая рак и инфекцию [2].

Дисбактериоз дестабилизирует иммунную и метаболическую передачу сигналов, изменяет их влияние на признаки хронического воспаления, на эпителиальный барьер, на клеточную пролиферацию и апоптоз, вызывает нестабильность генома, ангиогенеза и метаболическую дисрегуляцию. Эти патофизиологические изменения можно рассматривать как причину рака молочной железы. Новые литературные данные показывают, что превалирование определенных бактерий может играть активную роль в развитии и прогрессировании или метастазировании гинекологических злокачественных новообразований, таких как рак шейки матки, эндометрия и яичников. Но при этом безучастными не могут быть как прямые, так и косвенные механизмы, включая модуляцию метаболизма эстрогенов. Лечение рака изменяет микробиоту на участках всего организма. В свою очередь, состав микробиоты тоже может влиять на эффективность и токсические эффекты лечения рака, а также на качество жизни больного после лечения рака [3]. Между раком и микроорганизмами существует сложная связь. Несмотря на тот факт, что рак в основном обусловлен генетическими факторами и факторами окружающей среды (например, диетой, алкоголем, курением и радиацией), не менее около 2 миллионов новых случаев рака были вызваны инфекциями [4]. Изучено, что бактерии могут влиять на канцерогенез четырьмя путями: 1) путем стимуляции пролиферации и/или гибели клеток, 2) нарушения функции иммунной системы, 3) воздействия на метаболизм в клетке-хозяине, 4) геномная нестабильность и повреждение ДНК [5]. В онкогенез вовлечены не-

сколько механизмов, включая факторы окружающей среды и генетические факторы. Бактерии могут влиять на развитие некоторых видов рака, поскольку бактериальные компоненты, их продукты и метаболиты взаимодействуют с чувствительными тканями. Комменсализм и дисбактериоз - важные потенциальные механизмы, участвующие в онкогенезе [6]. Микробиом может способствовать развитию рака, вызывая неконтролируемую врожденную и адаптивную иммунную систему через специфические эпителиальные рецепторы с проникновением в подслизистый слой, либо микробиом может опосредовать воспалительные реакции через посредников, таких как цитокины и хемокины [7]. Существует взаимосвязь между воспалительными заболеваниями органов малого таза, микробиомом влагалища и бактериальным вагинозом. Следовательно, нарушение микробиома можно рассматривать как один из косвенных факторов риска рака. И, наоборот, риск рака может быть снижен за счет косвенного воздействия микробиома влагалища, модуляции местного иммунного надзора и регионального воспаления. Однако, в исследованиях доказано, что злокачественные новообразования вызываются множественными взаимодействиями, включая гормональные и иммунные факторы, но некоторые группы рака связаны с нарушением микробного сообщества, дисбактериозом [8].

С такой точки зрения, микробиоценоз влагалища не является исключением возникновения в нем состояния дисбактериоза и развития бактериальных вагинозов. По мнению некоторых авторов, ведущую роль в развитии и течении бактериальных вагинозов играет *Atopobium vaginae* на фоне снижения нормофлоры *Lactobacillus* spp. [9]. В результатах исследовании последних лет показано, что нормальная микрофлора может поддерживаться в отсутствие *Lactobacillus* spp. Другие микроорганизмы - *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp. и *Leptotrichia*, являясь продуцентами молочной кислоты, также как и *Lactobacillus* spp., могут доминировать. И, когда доля *Lactobacillus* spp. в вагинальном микробиоценозе снижается вследствие каких-либо причин, то лактат-продуцирующие бактерии занимают нишу *Lactobacillus* spp. в микробиоценозе влагалища [10]. В литературных источниках описываются виды *Atopobium*, продуцирующие большое количество молочной кислоты [11], что характерно для лактобацилл.

Atopobium vaginae (Атопобиум) – микроорганизм семейства *Coriobacteriaceae*, по природе грамположительная анаэробная палочка, которая при метаболизме выделяет различные органические кисло-

ты - молочную, уксусную, муравьиную, масляную [12]. Вариабельная морфология клеток *Atorobium vaginae* позволяет ему жить полностью замаскированным и, как следствие, быть не обнаруживаемым среди смеси других видов, присутствующих в бактериальных сообществах.

Atorobium vaginae - патогенетически значимый микроорганизм в развитии и течении бактериального вагиноза и является причиной подавляющего случаев рецидивов бактериальных вагинозов при адекватной эстроген-заместительной терапии. На сегодня *Atorobium vaginae* считают более специфическим маркером заболевания, чем *Gardnerella vaginalis* [12].

Цель данного исследования – изучить микробиоценоз влагалища у женщин до и после химиотерапии при раке молочной железы.

Задачи заключались в следующем: 1) Ранжировать исследуемых женщин с РМЖ по получению комбинированного лечения на 2 группы до и после химиотерапии; 2) Сравнить качественный и количественный состав микробиоценоза у обеих групп обследуемых женщин с РМЖ.

Методы

Научно-исследовательская работа выполнена в городе Актобе Республики Казахстан, на базе Медицинского Центра Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, в рамках грантового финансирования Министерством науки и образования РК научно-технического проекта, в течении 2018-2020 годов. Протокол исследования был одобрен локальным биоэтическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан (2018/1).

Дизайн исследования: описательное исследование. Выборка составила 278 женщин, больных РМЖ, которая была рассчитана с помощью онлайн калькулятора на сайте Raosoft.com. Вошедшие в исследование женщины далее составили две группы наблюдения: основная группа включала 174 женщины (62,5%), которые получали комбинированное лечение (химиотерапию и гормонотерапию) и контрольная группа - 104 или (37,4%), которые переболели РМЖ. Пациентками было подписано добровольно информированное согласие на исследование.

Проводили анализ лабораторных характеристик биоценоза, качественного и количественного состава влагалищной флоры. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием реагентов Фемофлор. Для исследования у женщин делали соскобы эпителиальных клеток из заднебоковых сводов влагалища. Взятие генитальных соскобов проводилось стерильным одноразовым зондом в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл транспортной средой для биопроб. Эти пробирки в последующем доставлялись в ПЦР лабораторию на-

учно-практического центра (НПЦ) Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова.

Возможности современной ПЦР-лаборатории позволили провести многофакторные количественные исследования, выявляя ДНК различных микроорганизмов в полученных образцах. Набор реагентов Фемофлор позволил из одной биологической пробы методом ПЦР в режиме реального времени выполнить количественную оценку общей бактериальной массы, генитальной нормофлоры - лактобактерий, типичных для генитального тракта женщин и комплекса аэробных и анаэробных микроорганизмов, микоплазм, грибов рода *Candida*, участвующих в развитии дисбиотических процессов в генитальном микробиоценозе. ПЦР провели путем использования процесса амплификации ДНК, заключающегося в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройки полинуклеотидных цепей с этих праймеров Таq-полимеразой. Для повышения чувствительности и специфичности реакции предусмотрели применение «горячего» старта, который обеспечивается методикой приготовления реакционной смеси, состоящей из двух слоёв, разделённых прослойкой из парафина. Смешение слоёв и превращение их в амплификационную смесь происходило только после плавления парафина, что исключает неспецифический отжиг праймеров на ДНК-мишени при начальном прогреве пробирки. В реакционную смесь для проведения ПЦР вводили ДНК-зонды, каждый из которых несёт флуоресцентную метку и гаситель флуоресценции. При образовании специфичного продукта ДНК-зонд разрушался, действие гасителя на флуоресцентную метку прекращалось и это приводило к возрастанию уровня флуоресценции. Количество разрушенных зондов и, следовательно, уровень флуоресценции нарастал пропорционально количеству образовавшихся специфических ампликонов и измерялся на каждом цикле амплификации. Исследование выполняли поэтапно: выделение ДНК или пробоподготовка; ПЦР-амплификация ДНК в режиме реального времени с использованием набора реагентов Фемофлор. В образцах биологического материала, содержащих ДНК выявляемого микроорганизма, во время проведения амплификации детектирующий амплификатор регистрировал экспоненциальный рост уровня флуоресценции в соответствующей пробирке. После прохождения амплификации по показателю индикаторного цикла программно рассчитывалось количество общей бактериальной массы, лактобактерий и различных условно патогенных микроорганизмов. По их соотношению проводили оценку состояния биоценоза. Для исключения ложноотрицательных результатов учитывался показатель амплификации геномной ДНК человека (контроль взятия биологического материала) [13].

Содержание микроорганизмов выражали в виде

десятичного логарифма абсолютного количества ДНК. Относительное количество бактерий вычисляли как логарифм отношения определяемого микроорганизма к величине общей бактериальной массы. Состояние нормоценоза определялось содержанием *Lactobacillus* spp. При этом содержание *Lactobacillus* spp в значениях 106-108 расценивали как состояние нормоценоза. Величины 104-105 соответствовали состоянию умеренного дисбиоза, показатели менее 104 характеризовали состояние выраженного дисбиоза. Содержание факультативных анаэробов более 104 расценивали как анаэробный дисбиоз, неспецифический вагинит. Повышенное значение облигатных анаэробов более 104 указывало на бактериальный вагиноз. Увеличение содержания *Candida* spp. более 103 отражало наличие вагинального кандидоза, а также повышение величины представителей микоплазм: *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma* более 103 указывало на наличие микоплазмозов, неспецифического вагинита [14].

Статистическая обработка результатов анализа проводилась с помощью лицензионной программы Statistica 10,0. Использовались методы описательной статистики с вычислением центральных тенденций и их размаха для количественных переменных, процентной доли признака для качественных данных. Результаты выражали в виде медианы и межквартильного интервала, среднего арифметического, его стандартного отклонения. Для сравнения исследуемых групп по количественным переменным применяли непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследуемые 278 женщин распределены в зависимости от стадии РМЖ на 3 группы: I стадия – 20 больных (7,2%), II стадия – 204 больных (73,4%), III стадия – 54 больных (19,4%), изложенное свидетельствует о преобладании больных женщин со II-ой стадией заболевания. Распределение больных РМЖ женщин по возрастным группам было следующим: 1-ая группа – 25-39 лет – 21 женщин; 2-ая группа – 40-49 лет – 49; 3-я группа – 50-79 лет – 208. Последняя возрастная категория была самой многочисленной, что вероятнее всего связано с постменопаузальными изменениями в организме женщин старше 50 лет.

Результаты

Преобладающим представителем нормофлоры является *Lactobacillus* spp., который на фоне снижения общей бактериальной массы, и в основной и в контрольной группах оказался сниженным и биоценоз оценивали как умеренный дисбиоз. У женщин, больных РМЖ в обеих группах микрофлора влагалища характеризовалась увеличением относительного содержания видов *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*. При сравнении основной и контрольной групп по другим видам микроорганизмов выявлено увели-

чение *Enterobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp., *Mycoplasma genitalium* в основной группе, что указывало на наличие у них бактериальных вагинозов, вагинальных кандидозов, микоплазмозов. Такие изменения у женщин с РМЖ предполагают об агрессивном влиянии химиотерапии на микрофлору влагалища.

Среди большого количества бактерий в женском репродуктивном тракте главная роль в создании нормальной флоры во влагалище принадлежит *Lactobacillus* spp. Достаточно упомянуть, что *Lactobacillus* spp. подкисляют влагалище молочной кислотой и могут играть роль в снижении числа вагинальных бактерий и некоторых инфекций репродуктивного тракта. Соответственно таблице 1 в настоящем исследовании, несмотря на значительное снижение общего количества *Lactobacillus* spp. у пациенток с РМЖ, при сравнении данных двух групп не получено статистически значимых изменений количества микроорганизмов к общей бактериальной массе.

Наличие изолированных лабораторных признаков бактериального вагиноза свидетельствовало о существовании повышенного риска возникновения очередного эпизода заболевания. Как показано на рисунке 1, представитель облигатно-анаэробной флоры *Atopobium vaginae* в основной группе был значительно выше, чем у женщин контрольной группы. Статистический значимое различие данной характеристики у женщин до и после комбинированного лечения, свидетельствует о преопределяющей роли микроорганизмов влагалища в создании микробиоценоза.

Обсуждение результатов

По данным Селиванова Е.В., Кубышкиной Т.Ю. о возбудителях старого заболевания бактериального вагиноза и новой бактерии *Atopobium vaginae*: наличие *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* является высокочувствительным признаком бактериального вагиноза — 96% и 99%, соответственно. *Atopobium vaginae* при этом оказалось более специфичным (77%) микроорганизмом для бактериального вагиноза по сравнению с *Gardnerella vaginalis* (35%). У женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом в 100% случаев обнаруживалась *Gardnerella vaginalis*, а *Atopobium vaginae* — в 75% случаев [15]. В наших исследованиях в контрольной группе содержание *Atopobium vaginae* были в пределах нормы, в исследовательской группе *Atopobium vaginae* было выявлено у 76% женщин с высокочувствительным признаком бактериального вагиноза.

В работе Геворкян Н. В. и соавторов представлены данные по изучению частоты выявления *Atopobium vaginae* у женщин детородного возраста на наличие резидентной и аэробно-анаэробной микрофлоры. Показано, что *Atopobium vaginae* достаточно часто включается в ассоциацию с другими анаэробными бактериями у пациенток с декомпенсированным бактериальным вагинозом (47%). В то же время при наличии резидентной микрофлоры, представленной

Таблица 1. Содержание микроорганизмов влагалища у женщин исследуемых групп

| Виды бактерий, lg[N/ОБМ] | Основная группа (n=174) | Контрольная группа (n=104) | p - уровень |
|-----------------------------------|--|--|-------------|
| Общая бактериальная масса | 10 ^{6,5} [10 ^{4,8} - 10 ^{6,7}] | 10 ^{7,8} [10 ^{4,9} - 10 ^{6,8}] | 0,400 |
| Lactobacillus spp. | 10 ^{5,7} [10 ^{4,5} - 10 ^{6,7}] | 10 ^{5,1} [10 ^{3,9} - 10 ^{6,2}] | 0,900 |
| Enterobacterium spp. | 10 ^{3,8} [10 ^{3,1} - 10 ^{4,6}] | 10 ^{4,6} [10 ^{2,8} - 10 ^{5,1}] | 0,600 |
| Streptococcus spp. | 10 ^{3,6} [10 ^{2,8} - 10 ^{4,3}] | 10 ^{3,8} [10 ^{3,1} - 10 ^{4,7}] | 0,300 |
| Staphylococcus spp. | 10 ^{3,4} [10 ^{2,9} - 10 ^{3,8}] | 10 ^{3,5} [10 ^{3,2} - 10 ^{3,9}] | 0,500 |
| Sneathia spp. | 10 ^{3,9} [10 ^{3,3} - 10 ^{5,2}] | 10 ^{3,8} [10 ^{3,1} - 10 ^{4,1}] | 0,200 |
| Mobyluncus spp. | 10 ^{3,8} [10 ^{3,3} - 10 ^{4,4}] | 10 ^{3,8} [10 ^{3,4} - 10 ^{4,3}] | 0,900 |
| Megasphaera spp. | 10 ^{3,8} [10 ^{3,4} - 10 ^{5,3}] | 10 ^{3,5} [10 ^{3,1} - 10 ^{4,9}] | 0,400 |
| Atopobium vaginae | 10 ^{4,0} [10 ^{2,9} - 10 ^{5,6}] | 10 ^{3,1} [10 ^{2,1} - 10 ^{4,1}] | 0,006 |
| Gardnerella vaginalis | 10 ^{4,7} [10 ^{3,5} - 10 ^{6,0}] | 10 ^{4,2} [10 ^{3,4} - 10 ^{5,5}] | 0,200 |
| Eubacterium spp. | 10 ^{4,7} [10 ^{3,4} - 10 ^{5,4}] | 10 ^{4,6} [10 ^{3,3} - 10 ^{5,3}] | 0,400 |
| Lachnobacterium spp. | 10 ^{4,1} [10 ^{3,3} - 10 ^{5,1}] | 10 ^{3,9} [10 ^{3,2} - 10 ^{5,2}] | 0,700 |
| Peptostreptococcus spp. | 10 ^{4,2} [10 ^{3,4} - 10 ^{5,5}] | 10 ^{4,1} [10 ^{3,1} - 10 ^{5,6}] | 0,400 |
| Candida spp. | 10 ^{3,4} [10 ^{2,2} - 10 ^{4,7}] | 10 ^{3,6} [10 ^{2,8} - 10 ^{4,2}] | 0,600 |
| Mycoplasma hominis | 10 ^{3,3} [10 ^{2,5} - 10 ^{4,8}] | 10 ^{3,6} [10 ^{2,8} - 10 ^{3,9}] | 0,700 |
| Mycoplasma genitalium | 10 ^{3,3} [10 ^{2,1} - 10 ^{4,9}] | 10 ^{2,5} [10 ^{2,1} - 10 ^{4,2}] | 0,400 |
| Ureaplasma (urealyticum + parvum) | 10 ^{3,6} [10 ^{2,6} - 10 ^{4,4}] | 10 ^{3,8} [10 ^{2,8} - 10 ^{4,7}] | 0,400 |

*Примечание: lg[N/ОБМ] – логарифм отношения количества микроорганизма к общей бактериальной массе.
Me – медиана, 25% - нижний квартиль, 75%- верхний квартиль

Lactobacillus spp., в условиях нормоценоза не выявлен [16]. Эти данные совпадают с полученными результатами нашего исследования, которые указывают на высокую чувствительность Atopobium vaginae в группах женщин после комбинированного лечения, а также при сниженном Lactobacillus spp. в двух исследуемых группах.

Из проведенных обследований соискателями из Уппсальского университета, Швеция, количественное определение наличия G. vaginalis, A. vaginae, Eggerthella, Prevotella, BVAB2 и Megasphaera типа 1,

а также истощения Lactobacillus указывает на нарушение микробиоты влагалища. Оно характеризуется истощением нормальной микробиоты с преобладанием лактобацилл, сопровождающимся сдвигом в сторону более высокого бактериального разнообразия и интенсивным разрастанием комменсальных анаэробных бактерий [17], что по аналогии получено и в нашей работе. В результатах исследований сотрудников Университетской больницы г. Гента, Бельгия с помощью ПЦР специфичная A. vaginae выявлена у 19,6% из 112 образцов класса I. Исследователи предположили, что A. vaginae может быть составной частью в небольшом количестве влагалища человека и допускается достижение репликативной способности [18], Преобладание A. vaginae в сочетании со снижением уровня лактобацилл прослеживалось по результатам в нашем исследовании также с применением ПЦР диагностики.

Историческая научная литература, посвященная бактериальному вагинозу в основном была сосредоточена на G. vaginalis и по описанным результатам исследования имеет место обилие A. vaginae в нарушенной микрофлоре влагалища и присутствие нескольких новых видов. Такие сведения о биоценозах свидетельствуют о том, что многое предстоит узнать о качественном составе микрофлоры влагалища и ее связи с вагинозом, о роли в канцерогенезе.

Полученные результаты исследования указывают на наличие особого микроба при качественной оценке микробиоценоза влагалища, в частности, обнаружение Atopobium vaginae на фоне сниженно-

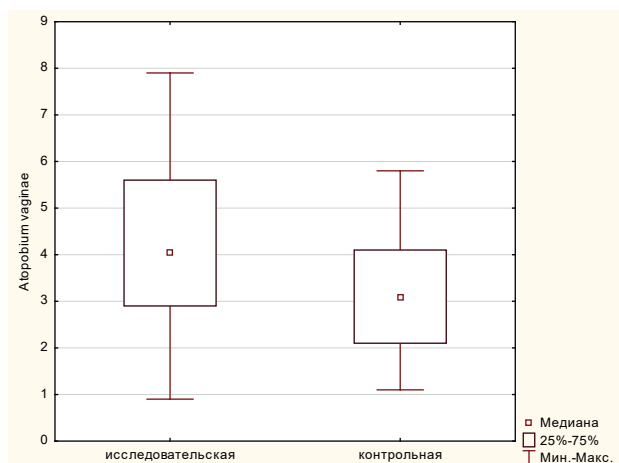


Рисунок 1. Диаграмма размаха Atopobium vaginae между основной и контрольной группами.

го *Lactobacillus* spp., такая характеристика биоценоза была в двух исследуемых группах.

Значительные различия в микробном составе нижних отделов влагалища у женщин с РМЖ до и после химиотерапии обнаружены в исследовательской группе. Изученную степень сдвига в микробиоцено-

зе влагалища трудно связать с влиянием на течение рака молочной железы. Остается неясным возможность влияния на канцерогенез присутствие высоко чувствительного патогенного штамма или отсутствие полезного штамма.

Список литературы:

- Mathys J, Redelinguys, Janri Geldenhuys, Hyunsul Jung, and Marleen M. Kock. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:354. doi: 10.3389/fcimb.2020.00354.
- Hieken TJ, Chen J, Hoskin TL, Walther-Antonio M, Johnson S, Ramaker S, Xiao J, Radisky DC, Knutson KL, Kalari KR, Yao JZ, Baddour LM, Chia N, Degnim AC. The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. *Sci Rep.* 2016. doi: 10.1038/srep.30751.
- Mac Bride MB, Neal L, Dilaveri CA, Sandhu NP, Hieken TJ, Ghosh K, Wahner-Roedler DL. Factors associated with surgical decision making in women with early-stage breast cancer: a literature review. *JWomens Health (Larchmt).* 2013;22(3):236–42. doi: 10.1089/jwh.2012.3969.23428286
- Chen J, Douglass J, Prasath V, Neace M, Atrchian S, Manjili MH, Shokouhi S, Habibi M. The microbiome and breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;178(3):493–496. doi: 10.1007/s10549-019-05407-5. 2019.31456069
- Alizadehmohajer N, Shojaeifar S, Nedaeinia R, Esparvarinha M, Mohammadi F, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Manian M, Balouchi A. Association between the microbiota and women's cancers - Cause or consequences?. *BiomedPharmacother.* 2020;127:110203. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110203.
- Plaza-Díaz J, Álvarez-Mercado AI, Ruiz-Marín CM, Reina-Pérez I, Pérez-Alonso AJ, Sánchez-Andujar MB, Torné P, Gallart-Aragón T, Sánchez-Barrón MT, Reyes Lartategui S, García F, Chueca N, Moreno-Delgado A, Torres-Martínez K, Sáez-Lara MJ, Robles-Sánchez C, Fernández MF, Fontana L. Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer: a case-control clinical study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):495. doi: 10.1186/s12885-019-5660-y.
- Yang J, Tan Q, Fu Q, Zhou Y, Hu Y, Tang S, et al. Gastrointestinal microbiome and breast cancer: correlations, mechanisms and potential clinical implications. *Breast Cancer.* 2017;24(2):220–228. doi: 10.1007/s12282-016-0734-z.
- Rita Verhelst, Hans Verstraelen, Geert Claeys, Gerda Verschraegen, Joris Delanghe, Leen Van Simaey, Catharine De Ganck, Marleen Temmerman, and Mario Vaneechoutte. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobiumvaginae*, *Gardnerellavaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol.* 2004;4:16. doi: 10.1186/1471-2180-4-16
- Weiss GA, Hennemel T and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74(16):2959–2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.
- Mac Bride MB, Neal L, Dilaveri CA, Sandhu NP, Hieken TJ, Ghosh K, Wahner-Roedler DL. Factors associated with surgical decision making in women with early-stage breast cancer: a literature review. *JWomens Health (Larchmt).* 2013;22(3):236–42. doi: 10.1089/jwh.2012.3969.23428286
- Мани С. Микробиота и рак молочной железы. *ProgMolBiolTransl Sci.* 2017;15:217–229. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017. *Мани С. Микробиота и рак молочной железы. ProgMolBiolTransl Sci.* 2017;15:217–229. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017. [In Russian]
- Савичева АМ, Щипицына ЕВ. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Аспекты диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2014;9:90–95. *Savicheva AM, Shipitsyna EV. Mikrobiota vlagalisha pri bakterialnom vaginoze. Aspekty diagnostiki i terapii. Meditsinskiy sovet.* 2014;9:90–95. [In Russian]
- Liselotte Hardy, Vicky Jaspers, Said Abdellati, Irith De Baetselier, Lambert Mwambarangwe, Viateur Musengamana, Jannekevande Wijgert, Mario Vaneechoutte and Tania Crucitti. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobiumvaginae* and *Gardnerellavaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487–491. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475
- Alves P, Castro J, Sousa C. et al. *Gardnerellavaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from BV patients in an in vitro biofilm formation model. *JInfectDis.* 2014;210(4):593–596 [Epubaheadofprint].doi:10.1093/infdis/jiu131.
- Селиванов ЕВ, Кубышкина ТЮ. Бактериальный вагиноз и бактерия *AtopobiumVaginae*: новые данные о возбудителях старого заболевания. *Вестник «Лаборатории днк-диагностики».* 2010;1:2–4. *Selivanov EV, Kubyshkina TŪ. Bakterialnyi vaginoz i bakteria AtopobiumVaginae: novye dannye o vozbyditel'akh starogo zabolevaniya. Vestnik «Laboratorii dnk-diagnostiki».* 2010;1:2–4. [In Russian]
- Геворкян РС, Павлович НВ, Водопьянов АС. Выявление *Atopobiumvaginae* у женщин детородного возраста с синдромом бактериального вагиноза. *Клин. Микробиолантимикробхиотер.* 2011;13(1):85–89. *Gevorkan RS, Pavlovich NV, Vodop'yanov AS. Vyiavlenie Atopobiumvaginae u jenshin detorodnogo vozrasta s sindromom bakterialnogo vaginoza Klin. Mikrobiolantimikrobhmioter.* 2011;13(1):85–89. [In Russian]
- Andrew B, Onderdonk, Mary L, Delaney and Raina N. Fichorova. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *ClinMicrobiol Rev.* 2016;29(2):223–238. doi: 10.1128/cmr.00075-15
- Donati L, Di Vico A, Nucci M. et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281:589–600.

Авторство

Исследовательская работа выполнена в рамках грантового финансирования научного проекта МОН РК по теме проекта: № AP05136061 «Сравнительная экспериментально-клиническая оценка и методы коррекции осложнений вызванных химиотерапией неопластических процессов молочных желез ассоциированных с мутациями генов *BRSA1*, *BRSA2*».

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТЕСТОВЫХ ЗАДАНИЙ MCQ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ
СЛОЖНОСТИ И ДИСКРИМИНАТИВНОСТИ: ПОПЕРЕЧНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕГ.К. КОШМАГАНБЕТОВА, Л.М. ЖАМАЛИЕВА, А.Р. КАШКИНБАЕВА,
Г.С. ДИЛЬМАГАМБЕТОВА

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

Кошмаганбетова Г.К. – <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>Жамалиева Л.М. – <https://orcid.org/0000-0003-3625-3651>Кашкинбаева А.Р. – <https://orcid.org/0000-0001-7173-0770>Дильмагамбетова Г.С. – <https://orcid.org/0000-0002-8123-3476>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Koshmaganbetova GK, Zhamaliyeva LM, Kashkinbayeva AP, Dilmagambetova GS. Assessment of the quality of MCQ test items in terms of complexity and discrimination: a cross-sectional study. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):146-151.

Кошмаганбетова Г.К., Жамалиева Л.М., Кашкинбаева А.Р., Дильмагамбетова Г.С. MCQ тест тапсырмаларының сапасын күрделілік және дискриминативтілік көрсеткіштері бойынша бағалау: көлденең зерттеу. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):146-151.

Кошмаганбетова Г.К., Жамалиева Л.М., Кашкинбаева А.Р., Дильмагамбетова Г.С. Оценка качества тестовых заданий MCQ по показателям сложности и дискриминативности: поперечное исследование. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):146-151.

Assessment of the quality of MCQ test items in terms of complexity and discrimination: a cross-sectional study

G.K. Koshmaganbetova, L.M. Zhamaliyeva, A.P. Kashkinbayeva, G.S. Dilmagambetova

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Multiple Choice Questions (MCQs) are the most widely used test format today. The effectiveness of MCQ is an effective assessment tool depends solely on their quality, which is best assessed by analyzing difficulty and discrimination indices.

Purpose: to assess the quality of MCQ test items in the “Research Management” discipline at the residency in terms of difficulty and discrimination index and cognitive levels of MCQ.**Methods.** The study was conducted among 215 residents of the first year of study in the first and second semesters of the 2018-2019 academic year at Aktobe Medical University. 73 MCQ test cases were analyzed for the difficulty and discrimination indices by the StartExam program.**Results.** The average difficulty index was 0.27 [95% CI 0.20; 0.34], the average discriminative score was 0.32 [95% CI 0.19; 0.40]. More than half of the test items had a low discrimination index. 42% of the test items showed a high discrimination index. 40% of the test tasks had optimal difficulty with a good share of correct and incorrect answers, almost half of the test tasks were too easy, it is recommended to change them. While 13.7% of the tests were too complicated also with the recommendation of a review. The discrimination index in our study did not correlate well with the difficulty index ($r = 0.1$).**Conclusions:** test tasks with average optimal difficulty and a high discrimination index of the corresponding cognitive level should be included in the future to improve the quality of the test.**Keywords:** *difficulty index, discrimination index, item analysis, multiple-choice questions.***MCQ тест тапсырмаларының сапасын күрделілік және дискриминативтілік көрсеткіштері бойынша бағалау: көлденең зерттеу**Г. К. Кошмаганбетова, Л. М. Жамалиева, А. Р. Кашкинбаева,
Г. С. Дильмагамбетова

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Бүгінгі таңда тест форматының ең көп қолданылатын түрі бірнеше таңдау сұрақтары бар (MCQs) болып табылады. MCQ тиімді бағалау құралы ретіндегі тиімділігі тек олардың сапасына байланысты, ол күрделілік пен дискриминация көрсеткіштерін талдау арқылы жақсы бағаланады.

Мақсаты: Резидентурадағы «Зерттеулерді басқару» пәні бойынша MCQ тестілерінің сапасын күрделілік, дискриминация және MCQ когнитивтік деңгейіКошмаганбетова Г.К.
e-mail: gulbakit66@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
05.06.2020.Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
07.09.2020.ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

тұрғысынан бағалау.

Әдістері. Зерттеу Ақтөбе медицина университетінде 2018-2019 оқу жылының бірінші және екінші семестрлерінде бірінші курстың 215 резиденттері арасында жүргізілді. 73 MCQ тест StartExam бағдарламалық жасақтамасының көмегімен күрделілік және дискриминация көрсеткіштері бойынша талданды.

Нәтижелер. Орташа күрделілік - 0,27 [95% CI 0,20; 0,34], орташа дискриминациялық балл - 0,32 [95% CI 0,19; 0,40] болды. Тест тапсырмаларының жартысынан көбі төмен дискриминацияға ие болды. Тест тапсырмаларының 42%-ы жоғары дискриминацияны көрсетті. Тест тапсырмаларының 40%-ы оңтайлы күрделілікке ие болды, дұрыс және дұрыс емес жауаптардың үлесі жақсы болды, тест тапсырмаларының жартысына жуығы өте оңай болды, сонымен бірге, тестілеудің 13,7% -ы өте күрделі болды. Біздің зерттеуіміздегі дискриминация индексі күрделілік индексімен жақсы сәйкес келмеді ($r = 0.1$).

Қорытынды. Тесттің сапасын жақсарту үшін болашақта орташа оңтайлы күрделілігі мен жоғары дискриминациясы бар тест тапсырмалары тиісті когнитивтік деңгейге енгізілуі керек.

Негізгі сөздер: күрделілік индексі, дискриминация индексі, тақырыпты талдау, бірнеше таңдау сұрақтары.

Оценка качества тестовых заданий MCQ по показателям сложности и дискриминативности: поперечное исследование.

Г.К. Кошмаганбетова, Л.М. Жамалиева, А.Р. Кашкинбаева,
Г.С. Дильмагамбетова

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

Вопросы с множественным выбором (MCQ) являются наиболее широко используемым форматом тестирования сегодня. Эффективность MCQ как эффективного инструмента оценки зависит исключительно от их качества, которое лучше всего оценивается с помощью анализа индексов сложности и дискриминации.

Цель. Оценить качество тестовых заданий MCQ по дисциплине «Менеджмент научных исследований» в резидентуре по показателям сложности и дискриминативности и когнитивных уровней MCQ.

Методы. Исследование проводилось среди 215 резидентов первого года обучения в первом и втором семестрах 2018-2019 учебного года в медицинском университете Ақтөбе. 73 тестовых задания MCQ были проанализированы по индексам сложности и дискриминации с использованием программы «StartExam».

Результаты. Средняя сложность составила 0,27 [95% ДИ 0,20;0,34], средний показатель дискриминативности 0,32 [95%ДИ 0,19;0,40]. Более половины тестовых заданий имели низкую дискриминативность. Высокую дискриминативность показали 42 % тестовых заданий. 40% тестовых заданий имели оптимальную сложность с хорошей долей правильных и неправильных ответов. Почти половина тестовых заданий были слишком легкие, тогда как, 13,7% тестовых заданий были слишком сложными. Индекс дискриминативности в нашем исследовании плохо коррелировал с индексом сложности ($r = 0,1$).

Выводы. Тестовые задания, имеющие среднюю оптимальную сложность и высокую дискриминативность, соответствующего когнитивного уровня должны быть включены в будущем для улучшения качества теста.

Ключевые слова: индекс сложности, индекс дискриминации, предметный анализ, вопросы с множественным выбором.

Введение

Вопросы с множественным выбором Multiple-Choice Questions, (MCQ) обычно признаются как наиболее широко применимый и полезный тип объективных тестовых заданий. MCQ обычно используются для оценки, потому что они могут предоставить большое количество элементов исследования, которые охватывают много областей содержимого, могут быть введены за относительно короткий период [1]. В целом, MCQ являются самыми сильными предикторами

общей успеваемости студентов по сравнению с другими формами оценки, такими как участие в классе, тематические экзамены, письменные задания и имитационные игры. Разработка качественного банка валидных и надежных заданий для вопросов множественного выбора, направленных на оценку когнитивных способностей и соответствующих рекомендациям, касающимся создания задания, является непростой задачей для разработчика [2].

Анализ предмета оценивает надежность и обоснованность экзамена, проверяя успеваемость учащихся

в отношении каждого MCQ и применяя статистический анализ, чтобы определить, следует ли хранить, проверять или исключать предмет из теста [3,4].

Инструментами для проверки правильности построения MCQ являются индексы сложности и дискриминации. Сложность – отношение количества неправильно ответивших участников на задание к общему количеству участников, ответивших на задание. Дискриминативность – показатель, который демонстрирует, какая из групп: сильная или слабая, лучше решает задание теста. Сильная группа – это 25% участников, показавшие лучшие результаты по тесту. Слабая группа – это 25% участников, показавшие худшие результаты по тесту. Дискриминативность – это разница между процентом правильных ответов в сильной и слабой группах [5]. Несоблюдение стандартных правил написания тестов может сделать экзаменационные вопросы легче или сложнее, чем предполагалось, о чем свидетельствуют результаты исследований оценивающих качество тестов [6,7]. Вопросы с множественным выбором (MCQ) должны быть не только нацелены на оценку воспоминания знаний, но и на измерение других целей обучения в рамках таксономии обучения Блума, таких как понимание, применение, анализ, синтез и оценка [8]. Исследований, направленных на оценку качества тестов для студентов-медиков по показателям сложности и дискриминативности и когнитивных уровней MCQ, в странах СНГ и в нашей стране недостаточно. Существует необходимость оценки качества применяемых тестов.

Цель исследования оценить качество тестовых заданий MCQ по дисциплине «Менеджмент научных исследований» в резидентуре по показателям сложности и дискриминативности и когнитивных уровней MCQ.

Методы

Исследование поперечного дизайна проведено в первом и втором семестрах 2018-2019 учебного года при прохождении дисциплины «Менеджмент научных исследований» среди резидентов различных специальностей первого года обучения (n=215). Проводилось тестирование текущего контроля с использованием онлайн-формы тестовых заданий, созданных в программе «StartExam» (продукт компании Милдсофт, Россия). Тестовые задания (10 вопросов) были в форме MCQ с дистракторами и с единственным или множественным правильными ответами. А – тип – это вопрос, с одним наилучшим вариантом ответа; N-тип – это тестовый вопрос расширенного выбора, но с указанием точного числа правильных ответов из множества. Выделенное время составило 15 минут. Резидентам различных специальностей первого года обучения (n=215) предлагалось пройти по ссылке, отправляемой им в группу в социальной сети «ВКонтакте», об опыте применения «ВКонтакте» в образовательном процессе и об удовлетворенности обучающихся мы сообщали ранее [9,10].

Резиденты могли выбрать проходить ли тестирование с использованием компьютера или с использованием телефона с выходом в интернет. Резиденты предварительно проходили регистрацию (ФИО, номер группы, выбирая из всплывающего окна специальность, пол) и начинали тестирование (10 вопросов). Внутри теста существует навигация. Каждому резиденту выпадал свой набор вопросов. По завершении тестирования каждый обучающийся видел свой результат. Время и попытки сдачи теста были ограничены. За тест ставилось зачтено, если резидент правильно ответил на 60% и более вопросов.

В связи с отсутствием вмешательства одобрения этического комитета не требовалось.

Статистические методы: Обработка данных проводилась с использованием программы «Statistica 10» (StatSoft USA). Вычислены простые пропорции, в долях и частотах, среднее значение, с расчетом 95 % доверительных интервалов. Нормальность распределения проверена с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Сложность и дискриминативность автоматически рассчитывалась программой «StartExam» (продукт компании Милдсофт, Россия). Карточка задания состоит из номера задания, ссылки на задание, статистических характеристик, текста задания и вариантов опций с указанной сложностью опций. Если задание является проблемным, то приводятся рекомендации относительно того, изменить ли задание (например, заменой нескольких опций) или полностью его исключить. Тесты были классифицированы в соответствии с их индексом сложности, индексом дискриминации. Сложность рассчитывается при наличии 3 и более ответов и имеет 3 уровня: Оптимальное задание [от 0,15 до 0,70], хорошая доля правильных и неправильных ответов. Слишком легкое задание [от 0,00 до 0,15], его рекомендуется изменить. Слишком сложное задание [от 0,70 до 1,00], его рекомендуется изменить. Дискриминативность – это разница между процентом правильных ответов в сильной и слабой группах. Рассчитывается при наличии 5 и более ответов и имеет 3 уровня: Высокая дискриминативность [от 0,30 до 1,00]. Сильная группа выполняет задание лучше, чем слабая группа. Задание хорошо разделяет сильных и слабых участников. Средняя дискриминативность [от 0,10 до 0,30]. Задание не очень эффективно разделяет сильных и слабых участников. Если это не связано с низкой или высокой сложностью, рекомендуется пересмотреть задание. Низкая дискриминативность [от -1,00 до 0,10]. Задание «не работает», т.к. не может отличить сильных или слабых участников. Отрицательная дискриминативность означает, что слабая группа выполняет задание лучше, чем сильная, что может указывать на ошибки в вариантах ответов [5].

Связь между индексом сложности и индексом дискриминации для каждого тестового элемента была определена корреляционным анализом, с расчетом коэффициента корреляции Спирмена [11].

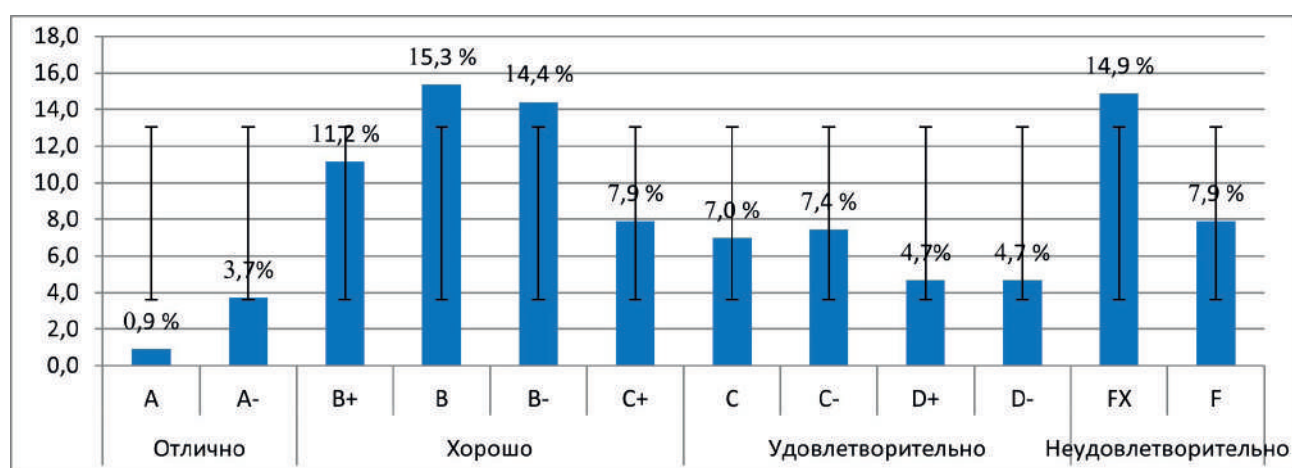


Рисунок 1. Распределение оценок обучающихся согласно бально-рейтинговой системе (%).

Результаты

Всего тестирование прошли 215 обучающихся. Из них 144 женщины, 71 мужчин. Распределение оценок обучающихся (n=215) в % согласно бально-рейтинговой системе представлено на рисунке 1.

На отлично ответили 4,6% (n=11), на хорошо 49% (n=104), на удовлетворительно 23,8% (n=51), на неудовлетворительно 22,8% (n=49) резидентов.

Всего было проанализировано 73 тестовых задания. Средняя сложность составила 0,27 [95%ДИ 0,20;0,34], средний показатель дискриминативности 0,32 [95%ДИ 0,19;0,40].

Как видно из представленных данных (таблица 1.) 40% тестовых заданий имели оптимальную сложность с хорошей долей правильных и неправильных ответов, почти половина тестовых заданий имели сложность в диапазоне [от 0,00 до 0,15], то есть они были слишком легкие, их рекомендуется изменить. Тогда как, 13,7% тестовых заданий были слишком сложными [от 0,70 до 1,00], также с рекомендацией пересмотра.

В таблице 1 представлено распределение показателей дискриминативности тестовых заданий по уровням. Более половины тестовых заданий имели низкую дискриминативность [от -1,00 до 0,10]. 42 % тестовых заданий показали высокую дискриминативность [от 0,30 до 1,00]. На рисунке 2 показана взаимосвязь между индексом сложности и индексом дискриминации. В нашем исследовании между индексом сложности

и индексом дискриминации выявлена слабая взаимосвязь ($r=0,1$).

По когнитивному уровню 36 % проанализированных заданий были на применение и 64 % на знание и понимание.

Обсуждение. Индексы сложности и дискриминации являются одними из инструментов для проверки правильности построения MCQ[5]. В настоящем исследовании средняя сложность составила 0,27 [95%ДИ 0,20;0,34], что соответствует оптимальному уровню сложности (0,15-0,70) [12]. Наши результаты согласуются с результатами Gajjar S, и Karelia BN [13,14]. Однако в другом исследовании сообщалось о более высоких средних значениях сложности [15]. Средний показатель дискриминативности в нашем исследовании составил 0,32 [95%ДИ 0,19;0,40], то есть задания хорошо разделяют сильных и слабых участников. Более 40% тестов имели высокую дискриминативность [от 0,30 до 1,00], то есть сильная группа выполняет задание лучше, чем слабая группа, как и в исследовании, проведенном в Индии, где индекс дискриминации по 12 (48%) пунктам был превосходным [16]. Однако, наличие низкой дискриминативности в половине тестовых заданий, требует их пересмотра. Это является возможным объяснением наличия почти у четверти резидентов неудовлетворительных оценок. Одно задание имело отрицательную дискриминативность, что означает, что учащиеся с более низкими способностями отвечали более правильно, чем уча-

Таблица 1. Показатели сложности и дискриминативности тестовых заданий

| | уровень | Процент | 95% ДИ |
|----------------------|-------------|---------|---------|
| Сложность задания | Легкое | 46,6 | 35,1-58 |
| | Оптимальное | 39,7 | 28,5-51 |
| | Сложное | 13,7 | 5,8-21 |
| Дискри-минатив-ность | Низкая | 56,7 | 45-69 |
| | Средняя | 1,5 | 1,4-4,4 |
| | Высокая | 41,8 | 30-53,6 |

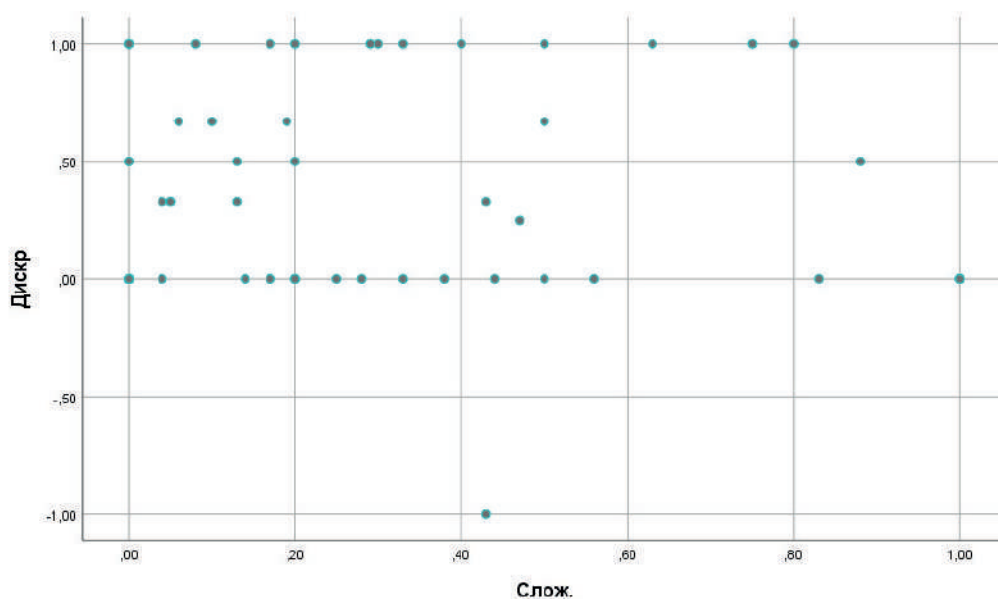


Рисунок 2. Точечная диаграмма, показывающая взаимосвязь между индексом сложности и индексом дискриминации тестов($r=0,1$).

щиеся с более высокой способностью. Причинами отрицательного показателя дискриминативности могут быть неверный ключ, неоднозначное формулирование вопросов или общая плохая подготовка студентов. Элементы с отрицательной дискриминативностью снижают валидность теста и должны быть удалены из набора вопросов. Индексы сложности и дискриминации обычно взаимно связаны, но их взаимосвязь часто считается куполообразной и нелинейной [17]. Индекс дискриминативности в нашем исследовании плохо коррелировал с индексом сложности ($r = 0,1$), как и в исследовании Karelia BN и соавт., при анализе тестов по фармакологии у студентов второго курса[14]. Этот вывод свидетельствует о том, что вопросы с высоким значением дискриминативности плохо различаются, и наоборот, за исключением случаев, когда дискриминативность является либо чрезвычайно высокой, либо низкой [18,19]. Требуется пересмотр соотношения распределения заданий по когнитивному уровню, увеличение доли заданий на применение и включение заданий на анализ. Существуют индивидуальные и институциональные барьеры для подготовки качественных тестов. Реализация программ развития преподавателей, нацеленных на написание тестов, является одним из институциональных вмешательств, которые, как было установлено, улучшают качество тестов. Однако улучшение качества предметов может по-прежнему не производить достаточно качественные тесты со скоростью, необходимой для медицинских программ [20,21].

Применение онлайн-формы тестовых заданий, созданных в системе «StartExam» у резидентов в образо-

вательном процессе позволяет преподавателю проводить по статистике теста анализ (в деталях увидеть сколько тестов выполнено, пропущено, % верных ответов); проверить ответы на антиплагиат (эссе); создавать отчет по качеству тестов (уровень сложности и дискриминативности), с рекомендациями, что дает возможность преподавателю улучшить их; экономит время, бумагу, (переход на безбумажную форму); обеспечивает прозрачность и объективность оценки. Все это, в конечном счете, повышает качество образовательного процесса. Необходимо проведение в будущем сравнительных исследований для оценки эффективности системы «StartExam».

Наше исследование имеет следующие ограничения: не все задания были использованы, либо были использованы менее 5 раз, что не дает возможности расчета показателей сложности и дискриминативности в программе «StartExam». Кроме того, мы не рассчитывали эффективность дистрактора.

Выводы

Тестовые задания, имеющие среднюю оптимальную сложность и высокую дискриминативность, соответствующего когнитивного уровня должны быть включены в будущее для улучшения качества теста. Необходимо проанализировать качество, включая содержание инструментов оценки. Структурированная программа развития преподавателей рекомендуется для разработки улучшенных инструментов оценки, которые соответствуют результатам обучения и измеряют компетентность студентов-медиков.

Список литературы / References:

- Baig M, Ali SK, Ali S, Huda N. Evaluation of Multiple Choice and Short Essay Question items in Basic Medical Sciences. *Pak J Med Sci.* 2014 Jan;30(1):3–6. doi: 10.12669/pjms.301.4458.
- Coughlin PA, Featherstone CR. How to Write a High Quality Multiple Choice Question (MCQ): A Guide for Clinicians. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Nov;54(5):654–658. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.012. Epub 2017 Sep 1.
- Pawluk SA, Shah K, Minhas R, Rankie D, Wilby KJ. A psychometric analysis of a newly developed summative, multiple choice question assessment adapted from Canada to a Middle Eastern context. *Curr Pharm Teach Learn.* 2018;10(8):1026–1032. doi:10.1016/j.cptl.2018.05.003.
- Kheyami D, Jaradat A, Al-Shibani T, Ali FA. Item Analysis of Multiple Choice Questions at the Department of Paediatrics, Arabian Gulf University, Manama, Bahrain. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018;18(1):e68–e74. doi:10.18295/squmj.2018.18.01.011.
- Hingorjo MR, Laleel F. Analysis of One -Best MCQs: the Difficulty Index, Discrimination Index and Distractor Efficiency. *J Pak Med Assoc.* 2012; 62:142–47.
- Senecal EL, Askew K, Gorney B, Beeson MS, Manthey DE. Anatomy of a clerkship test. *Acad Emerg Med.* 2010;17(S2):S31–7. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00880.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- Rush BR, Rankin DC, White BJ. The impact of item-writing flaws and item complexity on examination item difficulty and discrimination value. *BMC Med Educ.* 2016;16(1):250. Published 2016 Sep 29. doi:10.1186/s12909-016-0773-3.
- Muhaissen SA, Ratka A, Akour A, Alkhatib HS. Quantitative analysis of single best answer multiple choice questions in pharmaceuticals. *Curr Pharm Teach Learn.* 2019;11(3):251–257. doi:10.1016/j.cptl.2018.12.006.
- Жамалиева ЛМ, Кошмаганбетова ГК, Калбагаева ГХ. Опыт использования социальной сети «ВКонтакте» в преподавании Менеджмента научных исследований в резидентуре. Батыс Қазақстан медицина журналы. 2017;2 (54):70–74. *Jamalieva LM, Koshmaganbetova GK, Kalbagaeva GH. Opyt ispolzovania sotsialnoi seti «Vkontakte» v prepodavanii Menejmenta nauchnyh issledovani v rezidentyre. Batys Qazaqstan medisina jyrnaly.* 2017;2 (54):70–74.
- Кошмаганбетова ГК. Оценка удовлетворенности обучающихся по дисциплине «Менеджмент научных исследований» в резидентуре ЗКГМУ им. М. Оспанова. Вестник АГИУ 2018;2:68–70. *Koshmaganbetova GK. Osenka ydovletvorennosti obuchayushhsya po discipline «Menejment nauchnyh issledovani» v rezidentyre ZKGMÝ im. M. Ospanova. Vestnik AGIÝ.* 2018;2:68–70.
- Гржибовский АМ. Корреляционный анализ // Экология человека. 2008. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korrelyatsionnyy-analiz> (дата обращения: 01.06.2020). *Grijbovskiy AM. Korrelyatsionnyy analiz // Ekologiya cheloveka.* 2008. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korrelyatsionnyy-analiz> (data obrasheniya: 01.06.2020).
- The relationship between item difficulty and discrimination indices in multiple-choice tests in a Physical science course [MSc thesis]. Boca Raton, Florida: Florida Atlantic University; 2006 [cited 2015 June 14]. Available from: http://www.physics.fau.edu/research/education/A.Hotiu_thesis.pdf
- Gajjar S, Sharma R, Kumar P, Rana M. Item and test analysis to identify quality multiple choice questions (MCQs) from an assessment of medical students Ahmedabad, Gujarat. *Indian J Community Med.* 2014;39:17–20.
- Karelia BN, Pillai A, Vegada BN. The levels of difficulty and discrimination indices and relationship between them in four response type multiple choice questions of pharmacology summative tests of year II MBBS students. *leJSME* 2013; 7(2):41–6.
- Mehta G, Mokhasi V. Item analysis of multiple choice questions-an assessment of the assessment tool. *Int J Health Sci Res.* 2014; 4(7):197–202.
- Namdeo, Surya Kumar, & Bandy Sahoo. “Item analysis of multiple choice questions from an assessment of medical students in Bhubaneswar, India.” *International Journal of Research in Medical Sciences [Online]*, 4.5 (2016):1716–1719. Web. 18 Feb. 2020.
- Menon AR, Kannambra PN. Item analysis to identify quality multiple choice questions. *Nat J Lab Med.* 2017;6:MO07–10. doi: 10.7860/NJLM/2017/25690:2215. [CrossRef] [Google Scholar]
- Kowash M, Hussein I, Al Halabi M. Evaluating the Quality of Multiple Choice Question in Paediatric Dentistry Postgraduate Examinations. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2019;19(2):e135–e141. doi:10.18295/squmj.2019.19.02.009
- Sim SM, Rasiah RI. Relationship between item difficulty and discrimination indices in true/false-type multiple choice questions of a Para-clinical multidisciplinary paper. *Ann Acad Med Singap.* 2006;35(2):67–71.
- Karthikeyan S, O’Connor E, Hu W. Barriers and facilitators to writing quality items for medical school assessments - a scoping review. *BMC Med Educ.* 2019;19(1):123. Published 2019 May 2. doi:10.1186/s12909-019-1544-8
- HM, Irshad M, Haque S, Ahmad T, Sattar K, Khalil MS. Effectiveness of longitudinal faculty development programs on MCQs items writing skills: a follow-up study. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185895.

Авторство

КГК, ЖЛМ,КАР,ДГС соответствуют критериям авторства Международного комитета редакторов медицинских журналов: 1) внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных; 2) подготовил первый вариант статьи или её существенно переработал на предмет важного интеллектуального содержания; 3) окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись.

КОМПЛЕКСНАЯ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА
ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В РЕГИОНЕ ЖАНАЖОЛЬСКОГО
МЕСТОРОЖДЕНИЯ ДОБЫЧИ НЕФТИ И ГАЗАА.А. МАМЫРБАЕВ, А.М. МАКЕНОВА, У.А. САТЫБАЛДИЕВА,
В.М. САБЫРАХМЕТОВА, Ж.Т. НУРГАЗИН

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

Мамырбаев А.А. – <https://orcid.org/0000-0001-5802-9349>; SPIN-код: 1063-2225
Макенова А.М. – <https://orcid.org/0000-0002-2522-8939>; SPIN-код: 9472-6894
Сатыбалдиева У.А. – <https://orcid.org/0000-0002-3344-149X>; SPIN-код: 3773-7431
Сабырахметова В.М. – <https://orcid.org/0000-0001-8002-9476>; SPIN-код: 1898-9100

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Mamyrbayev AA, Makenova AM, Satybaldieva UA, Sabyrakhmetova VM, Nurgazin ZhT. Integrated ecological and hygienic assessment of quality of environmental objects in the region of Zhanazhol oil and gas mining field. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):152–160.

Мамырбаев АА, Макенова АМ, Сатыбалдиева УА, Сабырахметова ВМ, Нургазин ЖТ. Жаңажол мұнай және газ өндіру кен орны аймағында қоршаған орта нысандарының сапасын кешенді экологиялық-гигиеналық бағалау. West Kazakhstan Medical Journal 2020;62(3):152–160.

Мамырбаев АА, Макенова АМ, Сатыбалдиева УА, Сабырахметова ВМ, Нургазин ЖТ. Комплексная эколого-гигиеническая оценка качества объектов окружающей среды в регионе Жанажольского месторождения добычи нефти и газа. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):152–160.

Integrated ecological and hygienic assessment of quality of environmental objects in the region of Zhanazhol oil and gas mining fieldA.A. Mamyrbayev, A.M. Makenova, U.A. Satybaldieva, V.M. Sabyrakhmetova, Zh.T.Nurgazin
West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan**Purpose:** to provide a comprehensive ecological and hygienic assessment of environmental objects in the region of hydrocarbon production.**Methods.** A comprehensive ecological and hygienic assessment of environmental objects, due to chemical pollution of territories near oil and gas field “Zhanazhol” is given. In this region, atmospheric air quality, water and soil were investigated. An increasing sequence of scores methodology, adapted for the obtained chemical indicators of pollution is used. The results of our own research on chemical pollution of environmental objects are reduced to a single scale. To obtain a comprehensive assessment of the quality of environmental objects, we used an integrated assessment of the influence of harmful environmental factors on atmospheric air, soil, drinking water, and water from surface water bodies.**Results.** In descending order, the highest environmental pollution in Saga settlement was observed from the air (in 45%), soil (in 36.6%), and surface water (in 18.4%). The main environmental pollutants are: in the air - fine dust, formaldehyde, nitrogen dioxide and sulfur dioxide; in the soil - copper, nickel and chromium; in the surface water of the Emba River - phenol, BOD5 and oxidizability (O2) were higher than standard indicators.

In Shengelshi, in descending order, the highest environmental pollution was recorded from air (42.3%), soil (29.8%), and surface water (27.9%). Among the environmental pollutants, the main ones were: in atmospheric air - nitrogen dioxide, formaldehyde, mercaptan, suspended solids; in the soil - copper, nickel and chromium; in the surface water of the Emba River - phenols, BOD5 and oxidizability (O2) exceeded the standard indicators.

Based on the research results and retrospective data, a comprehensive ecological and hygienic assessment of the environment of the settlements adjacent territories to Zhanazhol, which are ranked as crisis zones was performed.

Conclusions. The environmental situation prevailing in the studied settlements directly depends on the technogenic load on the environment. Reducing the harmful effects on the environment and public health includes not only the issues of making optimal management decisions, but also the implementation of sanitary-hygienic and medical-preventive measures.**Keywords:** Environment, toxicants, ecological and hygienic assessment, ranking, hazard class, pollution index.**Жаңажол мұнай және газ өндіру кен орны аймағында қоршаған орта нысандарының сапасын кешенді экологиялық-гигиеналық бағалау**

А.А. Мамырбаев, А.М. Макенова, У.А. Сатыбалдиева, В.М. Сабырахметова, Ж.Т. Нургазин

Мамырбаев А.А.
e-mail: asemaika@mail.ruReceived/
Келіп түсіп/
Поступила:
25.12.2019.Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
27.07.2020.ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Мақсаты: Көмірсутекті өндіру аймағындағы экологиялық нысандарға кешенді экологиялық-гигиеналық баға беру.

Әдістері. Жаңажол кен орны маңындағы аумақтардың химиялық құрамына байланысты қоршаған орта объектілеріне кешенді экологиялық-гигиеналық баға берілген.

Бұл аймақта атмосфералық ауа сапасы, су мен топырақ зерттелді. Қолданылған әдіс алынған ластанудың химиялық көрсеткіштеріне бейімделген ұпайлардың өсіп келе жатқан тізбегі болып саналады. Өз зерттеулеріміз арқылы алынған қоршаған орта жағдайының химиялық көрсеткіштері бірыңғай шкалаға келтірілді. Қоршаған орта нысандарының сапасына жан-жақты баға беру үшін біз зиянды экологиялық факторлардың атмосфералық ауаға, топыраққа, ауыз суларға және жер үсті суларындағы суларға әсерін кешенді бағалауды қолдандық.

Нәтижелер. Саға елді мекенінде қоршаған ортаның ластануының ең төмен деңгейі ауадан (45%), топырақтан (36,6%) және жер беті суларынан (18,4%) байқалды. Қоршаған ортаның негізгі ластаушылары: ауадағы ұсақ шаң, формальдегид, азот диоксиді және күкірт диоксиді; топырақта - мыс, никель және хром; Ембі өзенінің беткі суларында – фенол, оттегінің биохимиялық қажеттілігі және тотықсыздану (O₂) нормативті көрсеткіштерден жоғары болды.

Зерттеу нәтижелері мен ретроспективті мәліметтер негізінде дағдарыс аймақтарына жатқызылған Жаңажолға іргелес жатқан елді мекендердің аумақтарына кешенді экологиялық және гигиеналық-экологиялық бағалау жүргізілді.

Қорытынды: Зерттелетін елді мекендердегі экологиялық жағдай қоршаған ортаға түсетін техногендік жүктемеге тікелей байланысты. Қоршаған ортаға және тұрғындар денсаулығына зиянды әсерді азайту үшін оңтайлы басқару шешімдерін қабылдауды ғана емес, сонымен қатар санитарлық-гигиеналық және медициналық-профилактикалық шараларды жүзеге асыру арқылы мәселені шешу ұсынылды.

Негізгі сөздер: қоршаған орта, токсиканттар, экологиялық-гигиеналық баға, саралау, қауіптілік класы, ластану индексі.

Комплексная эколого-гигиеническая оценка качества объектов окружающей среды в регионе Жанажольского месторождения добычи нефти и газа

А.А. Мамырбаев, А.М. Макенова, У.А. Сатыбалдиева, В.М. Рахметова, Ж.Т. Нургазин

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

Цель. Дать комплексную эколого-гигиеническую оценку объектов окружающей среды в регионе добычи углеводородного сырья.

Методы. Дана комплексная эколого-гигиеническая оценка объектов окружающей среды, обусловленная химическим загрязнением территорий близ нефтегазового месторождения «Жанажол». В этом регионе исследовались качество атмосферного воздуха, вода и почва. Использована методика возрастающей последовательности балльных оценок, адаптированная для полученных химических показателей загрязнения. Полученные результаты собственных исследований, касающиеся химического загрязнения объектов окружающей среды, приведены к единой шкале. Для получения комплексной оценки качества объектов окружающей среды использовали интегральную оценку влияния вредных факторов окружающей среды на атмосферный воздух, почву, воду питьевую, воду поверхностных водоемов.

Результаты. В порядке убывания, наибольшее загрязнение окружающей среды в поселке Сага наблюдалось со стороны атмосферного воздуха (в 45%), почвы (в 36,6%), поверхностных вод (в 18,4%). Основными загрязнителями окружающей среды явились: в атмосферном воздухе – мелкодисперсная пыль, формальдегид, сероводород, диоксид азота и диоксид серы; в почве – медь, никель и хром; в поверхностной воде реки Эмба – фенол, БПК₅ и окисляемость (O₂) были выше нормативных показателей.

В поселке Шенгельши, в порядке убывания, наибольшее загрязнение окружающей среды зафиксировано со стороны атмосферного воздуха (42,3%), почвы (29,8%), поверхностной воды (27,9%). Среди загрязнителей окружающей среды основными явились: в атмосферном воздухе – диоксид

азота, формальдегид, меркаптан, взвешенные вещества; в почве – медь, никель и хром; в поверхностной воде реки Эмба – фенолы, БПК5 и окисляемость (O2) превышали нормативные показатели.

По результатам исследований и ретроспективным данным проведена комплексная эколого-гигиеническая оценка окружающей среды территорий близлежащих к Жаназолу населенных пунктов, которые ранжированы как кризисные зоны.

Выводы. Сложившаяся в исследуемых населенных пунктах экологическая ситуация напрямую зависит от техногенной нагрузки на окружающую среду. Снижение вредного воздействия на природную среду и здоровье населения включает в себя не только вопросы принятия оптимальных управленческих решений, но и реализацию мероприятий санитарно-гигиенического и медико-профилактического порядка.

Ключевые слова: *Окружающая среда, токсиканты, эколого-гигиеническая оценка, ранжирование, класс опасности, индекс загрязнения.*

Введение

В настоящее время в мире наблюдается неуклонное нарастание темпов ухудшения экологической обстановки, а неблагоприятные антропогенные и техногенные воздействия существенно влияют на состояние здоровья населения и повышают риск развития тех или иных заболеваний. Эта проблема приобрела статус экопатологической и является чрезвычайно важной не только в медицинском, но и в социальном плане [1-3]. Процесс разработки и эксплуатации углеводородных месторождений, транспортировки нефти и газа повсеместно приводит к загрязнению почвы, воды нефтью и нефтепродуктами, буровым раствором и шламом, а атмосферного воздуха – нефтяными газами и продуктами их сгорания. В связи с этим масштабы и интенсивность техногенного давления на экосистему и её разрушение на территории нефтегазовых комплексов в настоящее время носит всё более угрожающий характер [4-7]. В Актюбинской области интенсивное освоение углеводородного сырья ведется на месторождениях Жаназол, Кенкиак, Кокжиде, Башенколь.

Основными причинами, приводящими к ухудшению экологической ситуации в регионе, помимо интенсификации работ в области разведки и добычи углеводородного сырья, являются несовершенство технологических процессов, частые аварийные ситуации на промыслах, и как следствие, нефтехимическое загрязнение, образование битумных кор и засоление почвы разнообразными промышленными отходами, токсическими веществами и радионуклидами [8-11]. При этом особую значимость имеет оценка качества почвенного покрова, воды открытых и подземных водоисточников, аккумулирующих самые разнообразные экополлютанты. В указанном аспекте, ранее нами были проведены исследования по определению химического состава сточных нефтепромысловых вод на месторождении «Жаназол» [12-15]. При этом выявлено, что сточные воды содержат в значительных концентрациях тяжелые металлы, большое количество взвешенных веществ; значительное количество азота, аммиака, нитратов и нитритов. Запах, прозрачность, рН также далеки от гигиенических норм и сви-

детельствуют о том, что сточные нефтепромысловые воды относятся к разряду загрязненных и грязных. Естественно, если эти сточные воды не используются для оборотного водоснабжения, то они должны подвергаться дополнительной механической, химической и физико-химической очистке [16-17]. В нефтешламах Жанажольского нефтегазового месторождения также определяется значительное количество тяжелых металлов.

В связи с вышеуказанным, проблема охраны окружающей среды регионов, на территории которых расположены объекты нефтегазовой промышленности, приобретает чрезвычайно важный характер. Негативные тенденции изменения качества окружающей среды – атмосферного воздуха, воды, почвы вызывают тревогу и беспокойство не только у специалистов в области экологии, медицины труда, гигиенистов, но и общественности и правительств многих стран [18-21]. Вопросы охраны окружающей среды являются одной из важнейших проблем современности, которые имеют многие аспекты – экономические, политические, правовые, юридические и экологические. Главнейшее значение имеют ее медико-экологические разделы, так как именно они определяют необходимость и объем дорогостоящих мероприятий по охране окружающей среды в интересах сохранения и укрепления здоровья населения [22-24].

В целях совершенствования собственного экологического законодательства в республике взят курс на сближение с законодательством развитых стран и внедрение международных стандартов. Экологическая безопасность, как составная часть национальной безопасности, является обязательным условием устойчивого развития и выступает основой сохранения природных систем и поддержания соответствующего качества окружающей среды [25-27]. Экологическая безопасность Республики Казахстан разработана исходя из приоритетов Стратегии «Казахстан 2050» и с учетом основных положений Повестки дня и принципов Рио-де-Жанейрской декларации (1992 г.) по окружающей среде и развитию, Всемирного саммита по устойчивому развитию в г. Йоханнесбурге (2002 г.), Конференции ООН по изменению климата, Копенгаген (7-18 декабря 2009 г.) и недавно состоявшегося

Всемирного саммита по экологии в Мадриде (декабрь 2019 г.). Казахстаном также ратифицирован Киотский протокол (1997 г.), согласно которому Республикой взяты на себя обязательства по регламентации количественных выбросов парниковых газов в атмосферу.

Исходя из вышеизложенного, представлялось необходимым дать комплексную гигиеническую оценку степени напряженности медико-экологической ситуации в регионе добычи углеводородного сырья и провести соответствующее ранжирование территорий с учетом комплексных показателей загрязнения основных объектов окружающей среды. Тем более, что указанный методологический подход недостаточно освещен в научной литературе, касаемой регионов нефтегазодобычи и их переработки.

Цель исследования

Дать комплексную эколого-гигиеническую оценку объектов окружающей среды в регионе добычи углеводородного сырья.

Задачи исследования

1. Произвести отбор проб и дать санитарно-гигиеническую оценку качеству атмосферного воздуха, почвы, воды питьевой и воды открытых водоемов.

2. По полученным результатам рассчитать среднесуточные концентрации и их отношение к ПДК в исследуемых объектах окружающей среды.

3. Дать комплексную оценку состояния качества объектов окружающей среды с получением интегральной оценки влияния комплекса экофакторов на атмосферный воздух, почву, воду питьевую, воду поверхностных водоемов и ранжировать территории.

Методы

Объектами исследований выбраны экологически неблагоприятные регионы вблизи Жанажольского месторождения – населенные пункты поселки Сага и Шенгельский Мугалжарского района Актюбинской области.

Дизайн исследования включает эколого-гигиенические, санитарно-химические, статистические методы исследований. Замеры воздуха, взятие проб в почве, воде, водоемах осуществляли в зимний и летний периоды по ГОСТам и выводили среднегодовое значение. Пробы отбирали в п. Сага и п. Шенгельский, в 32 точках, в период с 2017 по 2018 годы. Полученные результаты оценивали по отношению к ПДК. Расчет арифметической средней, медианы, стандартного отклонения и 95% доверительный интервал производился с применением программы «Statistica – 10».

Способы представления и обработки данных

Отбор проб атмосферного воздуха проводился газовым анализатором ГАНК-4, согласно РД 52.04.186-89 «Руководство по контролю загрязнения атмосферы» в установленных точках населенной местности. Замеры содержания в атмосфере фенола, диоксида

азота, диоксида серы, взвешенных веществ (пыли) проводили стандартными методами с привлечением аккредитованных и сертифицированных лабораторий. В качестве основной переменной воздуха являлась максимально-разовая концентрация вышеупомянутых веществ, и по полученным результатам, рассчитывались среднесуточные концентрации. При этом учитывали стандартное отклонение и 95 % доверительный интервал. Результаты рассчитывали по отношению к ПДК исследованных веществ в атмосферном воздухе по ПДК_{мр} и ПДК_{сс}. Индекс загрязнения атмосферы (ИЗА) рассчитывался по значениям среднегодовых концентраций, и этот показатель характеризовал длительное загрязнение атмосферного воздуха населенных пунктов. Общеприняты 4 категории качества воздуха в зависимости от уровня загрязнения. ИЗА считается низким при значениях менее 5 условных единиц, повышенным от 5 до 8 у.е., высоким от 8 до 13 у.е., очень высоким свыше 13 у.е. Определение реальной аэрогенной нагрузки химических веществ, формируемой атмосферными загрязнениями, осуществляли путем анализа перечня приоритетных химических веществ, формирующих фактическое загрязнение и установление количественной зависимости химической нагрузки.

Для оценки качества воды водоемов были проверены все основные коммунальные водозаборы, а также взяты соответствующие пробы, отобранные согласно требованиям ГОСТ 17.1.5.05-85 «Общие требования к отбору проб поверхностных вод, льда и осадков»; «Инструкции по отбору проб анализа сточных и поверхностных вод» № 8/6074 от 16.02.1994 г.; СанПин по питьевой воде № 3.-2.002.04. Пробы питьевой воды отбирали по ГОСТ 24481-80 «Вода питьевая. Отбор проб» и ГОСТ 2874-73 «Вода питьевая». Оценка результатов проводилась по отношению к ПДК вещества в воде методом сопоставления с требованиями ГОСТ для питьевой воды образцов из источников питьевого водоснабжения. Так же проводили расчет индекса загрязнения воды тяжелыми металлами (ИЗВ). Для оценки выбрана шкала с 5 уровнями чистоты: 0–1 у.е. – чистая; 1–2 у.е. – умеренно загрязненная; 2–4 у.е. – загрязненная; 4–6 у.е. – грязная; 6–10 у.е. – очень грязная.

Пробы почвы отбирали по ГОСТ 17.4.4.02-84 «Отбор проб почвы для химического анализа». Пробы почвы отбирали шпателем один раз в течение светового дня на площадках из одного горизонта методом конверта и составляли перемешанную объединенную пробу. Почву отбирали с глубины 10–20 см, вес грунтовой пробы составлял один килограмм. Коэффициент вариации содержания химических веществ в объединенной пробе не превышал 30 % и находился в пределах ошибки анализа. Полученные результаты оценивали по отношению к ПДК веществ в почве, степени токсичности по СанПиН 2.1.7 «Эколого-гигиенические параметры, характеризующие степень токсичности веществ». Далее проводился расчет индекса

загрязнения почвы тяжелыми металлами (ZC). Для оценки выбрана шкала с 5 уровнями загрязнения: $Z_c = 1$ у.е. – незагрязненная; $Z_c = 1-13$ у.е. – низкий уровень загрязнения; $Z_c = 13-25$ у.е. – средний уровень загрязнения; $Z_c = 25-37$ у.е. – повышенный уровень загрязнения; $Z_c = 37$ у.е. и более – высокий уровень загрязнения.

Общее количество отобранных проб 180, по ним проведено 2118 исследований.

Для получения комплексной оценки состояния качества тех или иных объектов окружающей среды использовали приказ Министра энергетики Республики Казахстан от 16 марта 2015 года № 202 «Об утверждении критериев оценки экологической обстановки территорий» (с изменениями и дополнениями от 07.12.2017 г.) и методические рекомендации (Методические рекомендации. Комплексная гигиеническая оценка степени напряженности медико-экологической ситуации различных территорий, обусловленной загрязнением токсикантами среды обитания населения. № 2510/5716-97-32 (д).- Москва, 1997.), с получением интегральной оценки влияния комплекса экофакторов на атмосферный воздух, почву, воду питьевую, воду поверхностных водоемов, согласно которым вся территория ранжировалась по 5 категориям: удовлетворительная (20-25 баллов), напряженная (26-36 баллов), критическая (37-52 балла), кризисная (53-73 балла), катастрофическая (74-100 баллов). Полученные собственные данные, касающиеся содержания химических веществ в окружающей среде, приведены к единой шкале.

Использована методика возрастающей последовательности балльных оценок, адаптированная для полученных химических показателей загрязнения.

Балльная оценка - это метод оценки по нескольким качественным показателям, при котором их оценки, выраженные в баллах, суммируются.

Балловая шкала представляет собой упорядоченную совокупность чисел и качественных характеристик, которые приводятся в соответствие с оцениваемыми объектами согласно определяемому признаку. Балловая шкала служит для количественной оценки, которая выражает качественный уровень признака. Шкала характеризуется диапазоном, или балльностью, под которой понимают количество уровней качества, включенных в шкалу. Количество оценочных точек не всегда совпадает с числом баллов, так как баллы могут делиться на доли (1,1; 1,5; 1,7 балла и т.д.), или при оценке могут использоваться не все баллы (5, 10, 15, 20-50 баллов и т.д.).

Результаты

Интегральный показатель уровня загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА) по пяти химическим загрязнителям в поселке Сага составил 28,9. В атмосфере был выявлен целый спектр загрязняющих экополлютантов, концентрации которых превышали соответствующие гигиенические нормативы. Среди

них: мелкодисперсные взвешенные вещества (2,6 ПДК), диоксид азота (4,4 ПДК), диоксид серы (3,1 ПДК), сероводород (2,5 ПДК) и формальдегид (9,8 ПДК).

Результаты собственных исследований почвенного покрова показали Z_c , равный 2,5, что соответствует низкому уровню загрязнения. По лабораторным данным почва поселка загрязнена медью (1,3 ПДК), никелем (1,0 ПДК) и хромом (2,1 ПДК). Уровни содержания исследуемых химических веществ, близкие к кларковым значениям, не обнаружены. В пробах поверхностной воды (р. Эмба) концентрация фенола достигала 6,2 ПДК, биохимическое потребление кислорода (БПК) и окисляемость превышали гигиенические нормативы соответственно в 2,7 и 1,0 раза. Концентрации свинца, кадмия, ртути, селена, меди, хрома, никеля, мышьяка не превышали нормативных показателей.

В порядке убывания, наибольшее загрязнение окружающей среды в поселке Сага наблюдалось со стороны атмосферного воздуха (в 45%), почвы (в 36,6%), поверхностных вод (в 18,4%). Основными загрязнителями окружающей среды явились: в атмосферном воздухе – мелкодисперсные взвешенные вещества (2,6 ПДК), диоксид азота (4,4 ПДК), диоксид серы (3,1 ПДК), сероводород (2,5 ПДК) и формальдегид (9,8 ПДК); в почве – медь, никель и хром; в поверхностной воде реки Эмба – фенол, БПК5 и окисляемость (O2) были выше нормативных показателей.

Основные загрязнители атмосферного воздуха п.Шенгельши представлены диоксидом азота (4,4 ПДК), формальдегидом (9,8 ПДК), сероводородом (2,1 ПДК), меркаптаном (1,0 ПДК), взвешенными веществами (2,6 ПДК). Интегральный показатель уровня загрязнения атмосферного воздуха по четырем химическим загрязнителям составил 30,0. Исследования почвенного покрова показали Z_c , равный 2,5, что соответствует низкому уровню загрязнения. При этом почва загрязнена медью (1,2 ПДК), никелем (1,1 ПДК) и хромом (2,5 ПДК). Поверхностная вода поселка Шенгельши в большинстве своем негодна к употреблению вследствие примеси различных солей. Река Эмба, в которую поступает значительная часть неочищенных сточных вод, содержит нефтепродукты и технические масла; концентрация фенола составила 6,0 ПДК.

В порядке убывания, наибольшее загрязнение окружающей среды в поселке Шенгельши зафиксировано со стороны атмосферного воздуха (42,3%), почвы (29,8%), поверхностной воды (27,9%). Среди загрязнителей окружающей среды основными явились: в атмосферном воздухе – диоксид азота, сероводород, формальдегид, меркаптан, взвешенные вещества; в почве – медь, никель и хром; в поверхностной воде реки Эмба – фенолы; БПК5 и окисляемость (O2) превышали нормативные показатели.

Следует отметить, что показатели качества питьевой воды в данных населенных пунктах соответ-

ствовали норме. Видимо, это связано с надежным функционированием системы централизованного водоснабжения.

Нами также дана комплексная оценка состояния отдельных объектов окружающей среды с использованием соответствующих критериев, позволяющих провести эколого-гигиеническое ранжирование территории.

Атмосферный воздух (5 критериев): 1) индекс загрязнения атмосферы (ИЗА5) для пяти веществ, приоритетных для населенных пунктов; 2) критерий «Р» – показатель суммарного загрязнения атмосферного воздуха для 5–9-ти веществ; 3) кратность превышения ПДК, приоритетных по опасности вредных химических веществ; 4) дисперсный состав взвешенных частиц размером менее 10 мкм (TSP10); 5) дисперсный состав взвешенных частиц размером менее 2,5 мкм (PM2,5).

Поверхностные водоемы (4 критерия): 1) кратность превышения ПДК, приоритетных по опасности вредных химических веществ; 2) индекс загрязнения воды (ИЗВ); 3) показатель химического загрязнения (ПХЗ); 4) показатели общего санитарного режима водоемов (БПК5 и растворенный кислород).

Почвенный покров (3 критерия): 1) индекс загрязнения почвы (Zc); 2) кратность превышения ПДК, приоритетных по опасности вредных химических веществ; 3) показатель химического загрязнения (ПХЗ).

Химический состав пыли (2 критерия): 1) кратность превышения ПДК, приоритетных по опасности вредных химических веществ, относящихся к 1–2 классу опасности и 3–4 классу опасности; 2) показатель химического загрязнения (ПХЗ).

Согласно предложенной балльной системе характеристики загрязнения окружающей среды, комплексная эколого-гигиеническая оценка поселка Сага Мугалжарского района Актюбинской области составила 53 балла, а поселка Шенгельши – 55 баллов, что характеризует данные территории как – обстановка кризисная (таблицы 1 и 2).

Обсуждение. Как показали собственные исследования, основными токсическими соединениями, загрязняющими атмосферный воздух в регионе добычи углеводородного сырья, являются сернистый ангидрид, сероводород, окись углерода, окислы азота, углеводороды, меркаптаны. За исследуемый период отмечается тенденция к увеличению содержания в атмосферном воздухе окиси углерода, окислов азота и углеводородов, сероводорода. Из указанных веществ наиболее опасным для здоровья работающих является сероводород, окислы азота и меркаптаны.

Существующая система экологического и санитарно-гигиенического мониторинга качества и безопасности среды обитания ориентирована в основном на ограниченное количество показателей и не учитывает многокомпонентный состав химических загрязнений. Поэтому необходима разработка таких методологи-

ческих подходов, которые позволяли бы учитывать ненормированные и неидентифицированные химические вещества, влияние которых на здоровье населения остается неконтролируемым.

Сложившиеся природные условия почвообразования и морфогенетические свойства почв в регионе Жанажольского месторождения нефти и газа, особенности формирования поверхностных и подземных вод создают естественные предпосылки неустойчивости биоэкологических условий, почвенного покрова и водоисточников к техногенным и иным формам антропогенных нагрузок.

Интенсивная добыча углеводородного сырья и нерациональное использование природно-сырьевых ресурсов в регионе определяют общую напряженность экологических условий водопользования и почвообразования. Полученные нами данные свидетельствуют о низкой естественной буферности почв и воды по отношению к техногенным нагрузкам. Результаты проведенных исследований указывают на тот факт, что в регионе нефтегазового месторождения Жанажол происходит загрязнение почвенного покрова, воды открытых водоемов сырой нефтью, буровым шламом, промывными сточными водами, что может иметь исключительно важное значение в сохранении здоровья работающего контингента и населения. Качество атмосферного воздуха, подверженного загрязнению целым комплексом химических веществ, также оставляет желать лучшего.

Выводы

Установлены основные загрязнители атмосферного воздуха населенных пунктов, находящихся в регионе Жанажольского месторождения добычи нефти и газа (формальдегид, диоксид азота, диоксид серы, сероводород, меркаптаны), что позволило провести ранжирование территорий по химическим показателям качества атмосферного воздуха в исследуемом регионе.

Повышенные концентрации в почве меди, никеля и хрома свидетельствуют не только о горногеологических особенностях грунта, но и отражают загрязнение почвы нефтью, буровыми сточными водами и буровым шламом. Наличие в воде открытых водоемов и, в частности, реки Эмба (Жем) фенолов, также свидетельствует о специфическом техногенном загрязнении водоисточника.

Проведенное эколого-гигиеническое ранжирование территорий населенных пунктов позволило констатировать, что состояние окружающей природной среды нужно рассматривать как кризисное. Все вышесказанное диктует необходимость совершенствования системы лабораторного контроля за загрязнением атмосферного воздуха, почвы, воды в нефтегазодобывающих районах, а также разработки наиболее значимых эколого-гигиенических показателей, характеризующих состояние объектов окружающей природной среды.

Таблица 1. Комплексная оценка состояния окружающей среды п. Сага по данным собственных исследований составила 53 балла – кризисная обстановка

| Атм.воздух | Балл | Удовлетворительная | Напряженная | Критическая | Кризисная | Катастрофическая |
|-----------------------|------|----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------|
| ИЗА | 28,9 | <5у.е. | до 15у.е. | до 30у.е. | до 50у.е. | более 50у.е. |
| р | 19,6 | до 3 | до 7 | до 15 | до 35 | более 35 |
| Кратность | 5,6 | до 1 ПДК в 90% проб. | до 2 ПДК в >10% проб. | до 3 ПДК в >10% проб. | до 5 ПДК в > 20% проб. | более 5 ПДК в > 90% проб. |
| <10 мкм пыль | 0,4 | менее 30% | до 50% | до 70% | до 90% | более 50% |
| <2,5 мкм пыль | | менее 15% | до 25% | до 35% | до 45% | более 45% |
| Кратность ПДК взв-в-в | 2,6 | до 1 ПДК | | до 2 ПДК | | более 2 ПДК |
| Вода поверхностная | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Кратность | 19,0 | до 1 ПДК в 90% проб. | до 2 ПДК в >10% проб. | до 3 ПДК в >10% проб. | до 5 ПДК в > 20% проб. | более 5 ПДК в > 20% проб. |
| ИЗВ | 12,7 | до 1у.е. | до 4у.е. | до 6у.е. | до 10у.е. | более 10у.е. |
| ПХЗ 1-2 | 36,3 | до 3у.е. | до 6у.е. | до 10,5у.е. | до 15у.е. | более 15у.е. |
| ПХЗ 3-4 | 0,6 | до 3у.е. | до 6у.е. | до 15у.е. | до 30у.е. | более 30у.е. |
| БПК5 | 2,7 | до 2% | до 5% | до 10% | до 40% | более 40% |
| O ₂ | 1,0 | более 4 мг/л | до 3,6 мг/л | до 3,1 мг/л | до 2 мг/л | менее 2 мг/л |
| Почва | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Zc | 2,5 | до 1у.е. | до 10у.е. | до 25у.е. | до 50у.е. | более 50у.е. |
| Кратность 1,2 | 1,5 | до 1 ПДК в 90% проб. | до 2 ПДК в >10% проб. | до 3 ПДК в >10% проб. | до 5 ПДК в > 20% проб. | более 5 ПДК в > 20% проб. |
| ПХЗ 1-2 | 2,0 | до 3у.е. | до 6у.е. | до 10,5у.е. | до 15у.е. | более 15у.е. |
| Кратность 3,4 | - | до 1 ПДК в 90% проб. | до 5 ПДК в >10% проб. | до 10 ПДК в >10% проб. | до 20 ПДК в > 20% проб. | более 20 ПДК в > 20% проб. |
| ПХЗ 3-4 | - | до 3у.е. | до 9у.е. | до 15у.е. | до 30у.е. | более 30у.е. |
| Итого баллов | 53 | 20-25 | 26-36 | 37-52 | 53-73 | 74-100 |

Таблица 2. Комплексная оценка состояния окружающей среды п. Шенгельши по данным собственных исследований составила 55 баллов – кризисная обстановка

| Атм.воздух | Балл | Удовлетворительная | Напряженная | Критическая | Кризисная | Катастрофическая |
|--------------------------|------|----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| ИЗА | 30,0 | <5у.е. | до 15у.е. | до 30у.е. | до 50у.е. | более 50у.е. |
| Р | 19,5 | до 3 | до 7 | до 15 | до 35 | более 35 |
| Кратность | 5,0 | до 1 ПДК в 90% проб. | до 2 ПДК в >10% проб. | до 3 ПДК в >10% проб. | до 5 ПДК в >20% проб. | более 5 ПДК в >90% проб. |
| <10 мкм пыль | 0,4 | менее 30% | до 50% | до 70% | до 90% | более 50% |
| <2,5 мкм пыль | | менее 15% | до 25% | до 35% | до 45% | более 45% |
| Кратность ПДК взв.в-в | 2,6 | до 1 ПДК | | до 2 ПДК | | более 2 ПДК |
| Вода поверхностная | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Кратность | 19,0 | до 1 ПДК в 90% проб. | до 2 ПДК в >10% проб. | до 3 ПДК в >10% проб. | до 5 ПДК в >20% проб. | более 5 ПДК в >20% проб. |
| ИЗВ | 12,7 | до 1у.е. | до 4у.е. | до 6у.е. | до 10у.е. | более 10у.е. |
| ПХЗ 1-2 | 36,3 | до 3у.е. | до 6у.е. | до 10,5у.е. | до 15у.е. | более 15у.е. |
| ПХЗ 3-4 | - | до 3у.е. | до 6у.е. | до 15у.е. | до 30у.е. | более 30у.е. |
| БПК5 | 5,7 | до 2% | до 5% | до 10% | до 40% | более 40% |
| O ₂ | 1,0 | более 4 мл/л | до 3,6 мл/л | до 3,1 мл/л | до 2 мл/л | менее 2 мл/л |
| Почва | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Zc | 2,5 | до 1у.е. | до 10у.е. | до 25у.е. | до 50у.е. | более 50у.е. |
| Кратность 1,2 | 2,5 | до 1 ПДК в 90% проб. | до 2 ПДК в >10% проб. | до 3 ПДК в >10% проб. | до 5 ПДК в >20% проб. | более 5 ПДК в >20% проб. |
| ПХЗ 1-2 | 2,5 | до 3у.е. | до 6у.е. | до 10,5у.е. | до 15у.е. | более 15у.е. |
| Кратность 3,4 | - | до 1 ПДК в 90% проб. | до 5 ПДК в >10% проб. | до 10 ПДК в >10% проб. | до 20 ПДК в >20% проб. | более 20 ПДК в >20% проб. |
| ПХЗ 3-4 | - | до 3у.е. | до 9у.е. | до 15у.е. | до 30у.е. | более 30у.е. |
| Итого баллов | 55 | 20-25 | 26-36 | 37-52 | 53-73 | 74-100 |

Список литературы / References:

- Бакиров АБ, Гимранова ГГ. Основные итоги научных исследований в нефтяной промышленности. Медицина труда и промышленная экология. Москва. 2009;11:1–5.
Bakirov AB, Gimranova GG. Osnovnye itogi nauchnykh issledovaniy v nef'tnoy promyshlennosti. Meditsina trýda i promyshlennaya ekologiya. Moskva. 2009;11:1–5. (In Russian)
- Бакиров АБ, Гимранова ГГ. Приоритетные направления научных исследований в нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей, нефтехимической промышленности. Медицина труда и экология. 2016;3:5–10.
Bakirov AB, Gimranova GG. Prioritetnyye napravleniya nauchnykh issledovaniy v nef'tedobuyayúshey, nef'tepererabatyvayúshey, nef'tekhimicheskoy promyshlennosti. Meditsina trýda i ekologiya. 2016;3:5–10. (In Russian)
- Егорова ГИ. Отходы нефтехимических производств / Г.И. Егорова, И.В. Александров, А.Н. Егоров А.Н. - монография. - Тюмень : ТюмГНГУ. 2014:126.
Egorova GI. Othody nef'tekhimicheskikh proizvodstv / G.I. Egorova, I.V. Aleksandrov, A.N. Egorov A.N. - monografiya. - Túmen' : TúmGNGÚ. 2014:126. (In Russian)
- Кенесары ДУ, Кенесариев УИ, Турдалиева БС, Досмұхаметов АТ, Кенесары АУ. Экономический ущерб здоровью населения от выбросов диоксида серы карагачанакским нефтегазоконденсатным месторождением. Вестник КАЗНМУ. 2014;2(4):38–40.
Kenesary DÚ, Kenesariyev ÚI, Týrdalievá BS, Dosmúhametov AT, Kenesary AU. Ekonomicheskí ýsherb zdorovú naseleniya ot vybrosov dioksida sery karachaganakskim nef'tegazokondensatnym mestorojdeniem. Vestnik KAZNMÚ. 2014;2(4):38–40. (In Russian)
- Жолдакова ЖИ, Беляева НИ. Опасность загрязнения водных объектов при нефтедобыче. Гигиена и санитария. 2015;94(1):28–31.
Joldakova JI, Beláeva NI. Opasnost zagrázneniya vodnykh obektov pri nef'tedobyche. Gigiena i sanitaria. 2015;94(1):28–31. (In Russian)
- Приказ Министра энергетики Республики Казахстан от 16 марта 2015 года № 202 «Об утверждении критериев оценки экологической обстановки территорий». (с изменениями и дополнениями от 07.12.2017 г.)
Príkaz Ministra energetiki Respúbliki Kazahstan ot 16 marta 2015 goda № 202 «Ob útverjdenii kriteriev osenki ekologicheskoi obstanovki territorii». (s izmeneniyami i dopolneniyami ot 07.12.2017 g.) (In Russian)
- Березин ИИ, Сучков ВВ. Состояние почвы на территории городов с развитой нефтеперерабатывающей промышленностью. Гигиена и санитария 2015;94(5):36–39.
Berezin II, Súchkov VV. Sostoianie pochvy na territorii gorodov s razvitoy nef'tepererabatyvayúshey promyshlennostú. Gigiena i sanitaria. 2015;94(5):36–39. (In Russian)
- Сазонова ОВ, Сучков ВВ, Рязанова ТК, Судакова ТВ, Торопова НМ, Тупикова ДС, Сергеев АК. Качественная и количественная оценка содержания специфических загрязнителей в почве санитарно-защитной зоны нефтеперерабатывающего предприятия. Современные проблемы науки и образования. 2017;4:180.
Sazonova OV, Súchkov VV, Rýzanova TK, Súdakova TV, Toropova NM, Túpikova DS, Sergeev AK. Kachestvennaya i kolichestvennaya osenka sodержания spesificheskikh zagráznitel'ey v pochve sanitarno-zashitnoy zony nef'tepererabatyvayúshego predpriyatia. Sovremennyye problemy nauky i obrazovaniya. 2017;4:180. (In Russian)
- Мамырбаев АА. Медико-экологическая оценка здоровья населения в регионах добычи углеводородного сырья. Актобе. 2019:170.
Mamyrbayev AA. Mediko-ekologicheskaya osenka zdorov'ya naseleniya v regionah dobychi úglevodorodnogo syr'ya. Aktobe. 2019:170. (In Russian)
- Хусайнова КН. Гигиеническая оценка влияния нефтепродуктов на окружающую среду. Вестник КазНМУ 2016;1:449–451.
Húsainova KN. Gigenicheskaya osenka vliyaniya nef'teprodúktov na okruzhayúshyú sredú. Vestnik KazNMÚ. 2016;1:449–451. (In Russian)
- Харлашова НВ, Чеботарев ПА. Влияние факторов производственной среды на заболеваемость с временной утратой нетрудоспособности работающих нефтеперерабатывающего предприятия. Гигиена и санитария. 2015;94(3):48–52.
Harlashova NV, Chebotarev PA. Vliyaniye faktorov proizvodstvennoy sredy na zabolevaemost s vremennoy útratoy netrudospobnosti rabotayúshykh nef'tepererabatyvayúshego predpriyatia. Gigiena i sanitaria. 2015;94(3):48–52. (In Russian)
- Рахманин ЮА. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. Гигиена и санитария. 2016; 95(8):701–7.
Rahmanin YA. Aktualizatsiya metodologicheskikh problem reglamentirovaniya himicheskogo zagrázneniya okruzhayúshey sredy. Gigiena i sanitaria. 2016; 95(8):701–7. (In Russian)
- Ежике СЕ, Ефербе СО, Оконкво ФО. Concentrations of some heavy metals in underground water samples from a Nigerian crude oil producing community Environ Sci Pollut Res Int. 2017;24(9):8436–8442. doi: 10.1007/s11356-017-8524-5. Epub 2017 Feb 10.
- Elliott EG, Ma X, Leaderer BP, McKay LA, Pedersen CJ, Wang C, Gerber CJ, Wright TJ, Sumner AJ, Brennan M, Silva GS, Warren JL, Plata DL, Deziel NC. A community-based evaluation of proximity to unconventional oil and gas wells, drinking water contaminants, and health symptoms in Ohio. Environ Res. 2018;167:550–557. doi: 10.1016/j.envres.2018.08.022. Epub 2018 Aug 17.
- Hill E, Ma L. Shale Gas Development and Drinking Water Quality. Am Econ Rev. 2017;107(5):522–5.
- Irvine GM, Blais JM, Doyle JR, Kimpe LE, White PA. Cancer risk to First Nations' people from exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons near in-situ bitumen extraction in Cold Lake, Alberta. Environ Health. 2014;13(1):7. doi: 10.1186/1476-069X-13-7.
- Jasechko S, Perrone D. Hydraulic fracturing near domestic groundwater wells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Dec 12;114(50):13138–13143. doi: 10.1073/pnas.1701682114. Epub 2017 Nov 27.
- Lee DG, Lavoué J, Spinelli JJ, Burstyn I. Statistical Modeling of Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Using OSHA Data. J Occup Environ Hyg. 2015;12(10):729–42. doi: 10.1080/15459624.2015.1043049.
- McKenzie LM, Allshouse WB, Byers TE, Bedrick EJ, Serdar B, Adgate JL. Childhood hematologic cancer and residential proximity to oil and gas development. PLoSOne. 2017;12(2):e0170423. doi: 10.1371/journal.pone.0170423. eCollection 2017.
- Ponsonby W, Mika F, Irons G. Offshore industry: medical emergency response in the offshore oil and gas industry. Occup Med (Lond). 2009;59(5):298–303. doi: 10.1093/occmed/kqp075. Review.
- Pragst F, Stieglitz K, Runge H, Runow KD, Quig D, Osborne R, Runge C, Arik J. High concentrations of lead and barium in hair of the rural population caused by water pollution in the Thar Jath oilfields in South Sudan. Forensic Sci Int. 2017;274:99–106. doi: 10.1016/j.forsciint. 2016.12.022. Epub 2016 Dec 23.
- Rabinowitz PM, Slizovskiy IB, Lamers V, Trufan SJ, Holford TR, Dziura JD, Peduzzi PN, Kane MJ, Reif JS, Weiss TR, Stowe MH. Proximity to natural gas wells and reported health status: results of a household survey in Washington County, Pennsylvania. Environ Health Perspect. 2015;123(1):21–6. doi: 10.1289/ehp.1307732. Epub 2014 Sep 10.
- Reif JS, Weiss TR, Stowe MH. Proximity to natural gas wells and reported health status: results of a household survey in Washington County, Pennsylvania. Environ Health Perspect. 2015;123(1):21–6. doi:10.1289/ehp.1307732. Epub 2014 Sep 10.
- Saeedi A, Najibi A, Mohammadi-Bardbori A. Effects of long-term exposure to hydrogen sulfide on human red blood cells. Int J Occup Environ Med. 2015;6(1):20–5. doi:10.15171/ijoom.2015.
- Thomas B. College of Health and Health Care Disparities: The Effect of Social and Environmental Factors on Individual and Population Health. Int J Environ Res Public Health. 2014.11(7):7492–7507. doi: 10.3390/ijerph110707492.
- Zhang J, Wang P, Li J, Mendola P, Sherman S, Ying Q. Estimating population exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbon in the United States - Part II: Source apportionment and cancer risk assessment. Environ Int. 2016;97:163–170. doi: 10.1016/j.envint.2016.08.024. Epub 2016 Sep 6.
- Webb J, Coomes OT, Ross N, Mergler D. Mercury concentrations in urine of amerindian populations near oil fields in the peruvian and ecuadorian amazon. Environ Res. 2016;151:344–350. doi: 10.1016/j.envres.2016.07.040. Epub 2016 Aug 13.

CONSUMERS' SATISFACTION ABOUT PHARMACEUTICAL CARE PROVIDED BY PHARMACIST IN RA

L. NAZARYAN, A. BARSEGHYAN, M. SIMONYAN, A. E. TADEVOSYAN

Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

А.Б. Барсебян – <https://orcid.org/0000-0002-4505-3478>, SPIN-код 8593-8073
Л.Г. Назарян – <https://orcid.org/0000-0002-9435-0567>, SPIN-код 6309-2138
М.Г. Симонян – <https://orcid.org/0000-0002-2368-5044>, SPIN- код 9689-8315
А.Э. Тадевосян – <https://orcid.org/0000-0001-7737-2978>, SPIN- код 3384-2611

Citation/
библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Nazaryan L, Barseghyan A, Simonyan M, Tadevosyan AE. Consumers' satisfaction about Pharmaceutical care provided by pharmacist in RA. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):161-166.

Назарян ЛГ, Барсебян АБ, Симонян МГ, Тадевосян АЭ. Тұтынушылардың Армения Республикасында дәріхана қызметкерлерінің ұсынған фармацевтикалық көмегіне қанағаттануы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):161-166.

Назарян ЛГ, Барсебян АБ, Симонян МГ, Тадевосян АЭ. Удовлетворенность потребителей фармацевтической опекой, предоставленной персоналом аптек в Республике Армения. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):161-166.

Consumers' satisfaction about Pharmaceutical care provided by pharmacist in RA

L. Nazaryan, A. Barseghyan, M. Simonyan, A. E. Tadevosyan
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Pharmacy professionals are drug experts who can provide medicine information, optimized medicine therapy management, promoting safe and cost effective use of medications for positive therapeutic outcome. Evaluation of consumer satisfaction with pharmaceutical care as a crucial part of the health services through appropriate studies is important to identify gaps and factors influencing it.

Purpose: to analyze and evaluate the satisfaction of general consumers about pharmaceutical care provided in pharmacies of the Republic of Armenia (RA).

Methods. The study was carried out among 383 consumers using pharmacy in the regions of Armenia and Yerevan. The research instrument was a questionnaire. Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software (version 11.0).

Results. During the study it becomes clear that a very small percentage of consumers (17%) consulted by a pharmacy employees in case of minor ailments. Most of them don't get the necessary information about medicine from the pharmacy employee. They use OTC medicine independently taking into account their previous experience (25%), they apply to the physician (34%), sometimes use the internet (11%) and advertising information (11%). Very few of them are clearly satisfied with the answers of a pharmacy employee (29%) and fully trust them (26%).

Conclusions. Steps should be taken for improving the professional knowledge of pharmacy employees about medicines and pharmaceutical care, which, in its turn, can restore consumer trust in them, promote the rational use of Over the counter (OTC) medicines by consumers, and also effect the economic and financial situation of the pharmacy. Research data can be considered as an indicator that there is a need to develop pharmaceutical care algorithms which can help for advice.

Keywords: *Pharmaceutical care, self-medication, consumer satisfaction, pharmacy employee, algorithm.*

Тұтынушылардың Армения Республикасында дәріхана қызметкерлерінің ұсынған фармацевтикалық көмегіне қанағаттануы

Л.Г. Назарян, А.Б. Барсебян, М.Г. Симонян, А.Э. Тадевосян
М.Гераци атындағы Ереван мемлекеттік медицина университеті, Ереван, Армения

Медициналық қызметтердің маңызды бөлігі ретінде фармацевтикалық көмекке тұтынушылардың қанағаттанушылығын бағалау, тиісті зерттеулердің көмегімен олқылықтар мен оған әсер ететін факторларды анықтау.

Мақсаты. Зерттеудің мақсаты - Армения Республикасының дәріханаларында көрсетілетін фармацевтикалық көмекке қарапайым тұтынушылардың қанағаттанушылығын талдау және бағалау.

Әдістері. Зерттеу 2018 жыл мен 2019 жылдың бірінші тоқсанында Армения мен Ереван аймақтарындағы дәріхананы пайдаланатын 383 тұтынушының



Назарян Л.Г.
e-mail: lusinazaryan@mail.ru

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
14.03.2020.

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
13.08.2020.

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

арасында жүргізілді. Зерттеу құралы армян тілінде жазылған сауалнама болды. Нәтижелерді талдау үшін SPSS бағдарламалар пакеті қолданылды (12.0 нұсқасы). **Нәтижелер.** Зерттеу барысында тұтынушылардың өте аз пайызы кішігірім ауру жағдайында ғана дәріхана қызметкерінен көмек сұрайтыны белгілі болды. Олардың көпшілігі дәріхананың медицина қызметкерінен қажетті ақпаратты алмайды. Олар алдыңғы тәжірибені ескере отырып, дәрі-дәрмектерді өз бетінше қабылдайды, дәрігерге барады, кейде интернет пен жарнамалық ақпаратты пайдаланады. Тек өте аз бөлігі дәріхана қызметкерінің жауаптарына қанағаттанады және оларға толықтай сенеді.

Қорытынды. Фармацевттердің дәрі-дәрмектер туралы кәсіби білімін жақсарту үшін қадамдар жасау қажет, бұл өз кезегінде тұтынушылардың оларға деген сенімін қалпына келтіреді, тұтынушылардың дәрі-дәрмектерді ұтымды пайдалануына ықпал етеді, сонымен қатар дәріхананың экономикалық және қаржылық жағдайына әсер етеді. Зерттеу деректерін кеңес алуға көмектесетін фармацевтикалық көмек алгоритмдерін әзірлеу қажеттілігі бар көрсеткіш ретінде қарастыруға болады.

Негізгі сөздер: фармацевтикалық көмек, өзін-өзі емдеу, пациенттердің қанағаттануы, дәріхана қызметкерлері, алгоритм.

Удовлетворенность потребителей фармацевтической опекой, предоставленной персоналом аптек в Республике Армения

Л.Г. Назарян, А.Б. Барсегян, М.Г. Симонян, А.Э. Тадевосян

Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, Ереван, Армения

Оценка удовлетворенности потребителей фармацевтической опекой как важнейшей частью медицинских услуг с помощью соответствующих исследований важна для выявления пробелов и факторов, влияющих на нее.

Цель. Целью исследования было проанализировать и оценить удовлетворенность обычных потребителей фармацевтической помощью, оказываемой в аптеках Республики Армения.

Методы. Исследование было проведено среди 383 потребителей, пользующихся аптекой в регионах Армении и Еревана в 2018 г. и первом квартале 2019 г. Инструментом исследования была анкета, написанная на армянском языке. Для анализа результатов использовался пакет программ SPSS (версия 12.0).

Результаты. В ходе исследования выяснилось, что очень небольшой процент потребителей обращается за помощью к сотруднику аптеки в случае незначительных недомоганий. Большинство из них не получают необходимую информацию от медработника аптеки. Они самостоятельно принимают лекарства с учетом предыдущего опыта, обращаются к врачу, иногда используют интернет и рекламную информацию. Очень немногие из них явно удовлетворены ответами сотрудника аптеки и полностью им доверяют.

Выводы. Необходимо предпринять шаги для улучшения профессиональных знаний фармацевтов о лекарственных средствах, что, в свою очередь, может восстановить доверие потребителей к ним, способствовать рациональному использованию безрецептурных лекарств потребителями, а также повлиять на экономическое и финансовое положение аптеки. Данные исследований могут рассматриваться как показатель того, что существует необходимость в разработке алгоритмов фармацевтической помощи, которые могут помочь в получении совета.

Ключевые слова: Фармацевтическая опека, самолечение, удовлетворенность пациентов, сотрудники аптеки, алгоритм.

Introduction

Around the world, more and more people use over-the-counter medicines for self-medication [1,2]. With the increasing usage of OTC medicines, irrational medicine use and adverse drug reactions are also becoming important health care problems [3].

The use of medicines without prior medical consultation regarding indication, dosage, and duration of treatment is referred to as self-medication [4]. This inappropriate use may result in irrational medicine use,

delayed seeking medical advice, increased side effects and drug interactions [5]. The prevalence of self-medication was 75% in Chile, 65% in Brazil, and 53% in Mexico [6,7].

Over the past four decades, the pharmacy profession has made considerable efforts to shift its focus from medication supply to direct patient care [8]. Pharmacists are expected to provide pharmaceutical care within a patient-pharmacist professional framework that is based upon caring, trust, communication, cooperation,

and mutual decision making in which the pharmacist works very closely with the patient [9,10]. Pharmacists and patients both have specific and significant roles and responsibilities in the pharmacist-patient professional relationship [11].

First of all, patients need pharmaceutical care during discharge of OTC medicines. All prescription (Rx) and non-prescription (over-the-counter = OTC) medicines can be purchased only from pharmacy [12].

The impact pharmacy employees can have on patient care can be measured not only by clinical outcomes but also by patient satisfaction with the service [13]. It is widely accepted that consumer satisfaction is an integral component of the quality of health care [14]. Various studies have been conducted worldwide assessing public's or patient's satisfaction of the roles and responsibilities of pharmacists [15,16,17,18].

There is no doubt that pharmacies must now try to create new image by overcoming the perception of pharmacist as medicine dispenser to professional provider of healthcare goods and services oriented to patient needs with the aim of fully satisfying them. Pharmacists who can demonstrate greater patient satisfaction may be at a competitive advantage. It can be translated into greater loyalty to particular pharmacies and can facilitate the provision of pharmaceutical care through better consumer-pharmacist communication. Patient satisfaction becomes an important indicator of availability and quality of provided care. The current offer of pharmaceutical care in community pharmacies exceeds demand, the consumer has a choice, and consumer's satisfaction begins to play an important role in pharmaceutical care [19].

Generally, patient/consumer satisfaction is an important measure of how well services are provided [20]. Community pharmacists have difficult choice in balancing the commercial and professional aspects of their profession. In RA, like in other countries, pharmacy runs on a profit basis and is not subsidized by the state, therefore if pharmacy wants to survive, profit is a must. Pharmacy has the hard dual role – commercial and professional. As the solution of this duality may be consistent patient / consumer-centered orientation which should in turn provide financial stability. We believe that patient/consumer satisfaction can significantly contribute and influence the economic and financial situation of the pharmacies.

The role of the pharmacist and also consumer satisfaction with the pharmaceutical care providing in pharmacies in RA has not been the subject of serious analysis.

The study assesses the role of the pharmacist in consumer's satisfaction and necessity of using pharmaceutical care, which can manage self-medication.

This study was conducted to assess the impact of pharmacy employee interventions on self-medications in RA. Received data from a patient satisfaction survey can serve as an indicator of service quality provided. It is

expected that such a study would be a useful addition to the existing data worldwide.

The purpose of the study was to analyze and evaluate the satisfaction of general consumers with pharmaceutical care provided by pharmacy employee.

Methods

The present study is a cross-sectional (survey) study that examines the consumers of pharmacies living in Armenia in 2018 - 2019. The primary information has been collected using a questionnaire (a structured questionnaire) and as a result of statistical processing of the data obtained during a sociological survey we received the final result.

To determine the level of consumer satisfaction in the services provided by pharmacy employees in the Republic of Armenia, we used the questionnaire survey method developed on the basis of standard WHO consultation questionnaires (2006), taking into account the specifics of work [21]. Questioning is a method of obtaining information by written responses of respondents to system of standardized questionnaire issues.

Mathematical processing of the information array was carried out using modern computer technologies. The sizes of the sample were determined by the formula of repeated random selection:

$$n = \frac{Nxz^2 p (1 - p)}{d^2xN + z^2 p(1 - p)}$$

where n is the size of the sample;

N- population of the Republic of Armenia

z – probability of the error of the first type (α) not exceeding 0.05 and equal to 1.96

p- estimated proportion of the population

d - tolerated margin of error

Number of questionnaires distribution in the RA was determined by The Survey System Version 11.0 taking into account the number of the population surveyed (n= 2972700 in RA), taking into consideration the volume of the surveyed, the first type error is with 5% probability ($\alpha = 0, 05$), the evaluation accuracy is 3% ($\Delta = 3\%$). We considered the worst-case scenario - P = 0.5, since the results of similar studies conducted in Armenia were not found.

$$n = \frac{2972700x 1,962x 0.5(1 - 0.5)}{0.052x2972700 + 1.962x 0.5(1 - 0.5)}$$

n= 383

Taking into consideration the multiple content of the survey, we have presented questionnaires suggested by YSMU SRC and approved by YSMU Ethics Committee: Pharm Test A, Pharm Test B, Pharm Test C, Pharm Test D, each of which includes a specific questions [22].

The results of this study were made by statistical methods that were universally recognized. The collected data were registered in statistical the SPSS software package (version12.0).

The survey was conducted among 383 consumers

selected randomly sampling in the regions of the Republic of Armenia and in Yerevan in 2018 and the first quarter of 2019, using anonymous profiles. Questionnaires drawn up in Armenian were accessible and understandable to users of all age groups and educational levels. Criteria including age 18+, permanent residence in Armenia. The survey was conducted in accordance with the wishes of the participants.

In the research process are used: systemic, logical types of analysis, comparison method, sociological research method.

Results

There were 383 consumer/patients randomly surveyed in RA. The results of the questionnaire survey carried out among consumers with different ages and education. Comparatively, there was a higher percentage of participants in the age group of 18–30 (26%) and only few in the 61-and more (2%) age group. Majority of the participants were well educated having a higher educational qualification (47%), 22% have a vocation education. To the question “who do you often turn to most for advice will taking a medicine”, the answers were classified as follows: most consumers (34%) apply to physician, 25% use medicines in case of minor ailments independently taking into account their previous experience, without any consultation, 17% resort to the pharmacy employee consultation (Fig.1).

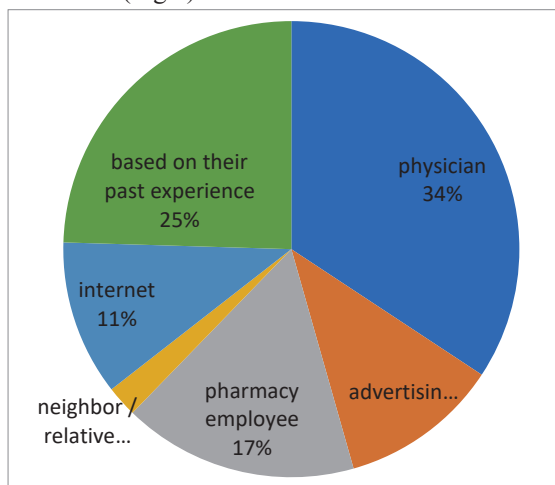


Fig.1. Sources of counseling for minor ailments.

It turns out that only a small percentage of consumers (26%) trust a pharmacy employee, 21% of consumers don't trust a pharmacy employee at all, and the majority (53%) said that they sometimes trust and use the advice of a pharmacy employee, which allow them to begin the process of self-medication (Fig.2).

To the question “Can a pharmacy employee answer your questions fully?” Most consumers (49%) answered that they are sometimes satisfied with the answers of a pharmacy employee. 29% of them clearly stated that a pharmacy employee was aware of all the questions asked, and 22% said that a pharmacist could not answer the questions (Fig.3).

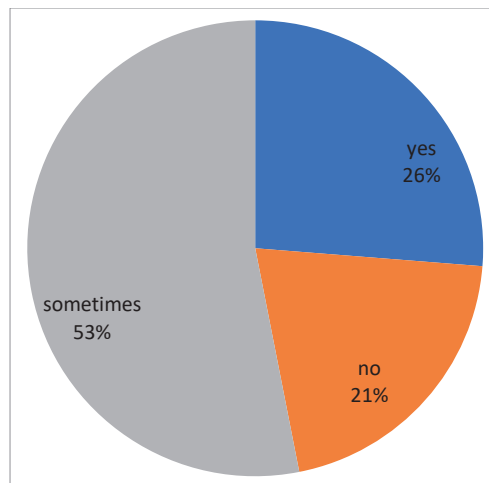


Fig.2. Consumer trust to the advice of the pharmacy employee

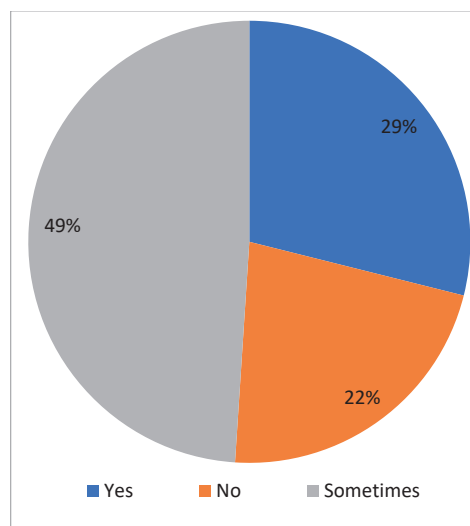


Fig.3. Consumer satisfaction with the answers by pharmacy employee about OTC medicines

Discussion

According to our survey, most consumers choose OTC drugs independently without consulting a pharmacy employee based on their past experience. The Internet and advertising have also served as information sources for consumers when choosing OTC drugs, and though such consumers have a small percentage among all respondents, it should be taken into account that self-medication tends to grow rapidly. Advertising for pharmaceutical companies serves as a means of transmitting commercial information that can also promote the self-medication process. Internet information, however, cannot be subject to strict regulation and can be confusing and even misleading for consumers. Thus, without the professional and reliable advice of a pharmacy employee, self-medication for OTC drug users can be risky.

Only 26% of respondents trusted a pharmacy employee fully. Similar results were obtained in surveys in Saudi Arabia, where almost half of the participants distrusted the

pharmacy employee, considering him/her just a salesman, and almost 56% of the participants believed that the pharmacy employee was more interested in profits. When we compare these results with the results of our study, we understand that the picture is much worse with consumer confidence only 26%.

According to the results of our survey, the majority of consumers (34%) seek for the advice of a physician before going to the pharmacy. Surely, this is a good indicator in self-medication process, but we do know that we have some mild illnesses and a large group of OTC drugs that the patient can buy from the pharmacy without a doctor's prescription, saving time and money. It is assumed that a large number of consumers in the RA, regardless of whether they have a serious illness or a mild one, turn to a doctor, as they do not trust the advice of the pharmacy employee. It should not be forgotten that the pharmacy employee is a mediator between the doctor and the patient. At the time of the medication choice, a pharmacy employee should not replace the doctor because he does not know the personality of the patient's organism, the course of the disease and in case of necessity, the pharmacy staff should guide the patient to the doctor.

Thus, when consumers lose their trust in the pharmacy employee, it is difficult for the pharmacist to provide pharmaceutical care. This indicates that consumer trust plays an important role in determining the quality of pharmaceutical care.

The survey also studied consumer satisfaction with pharmacy staff responses about OTC drugs. Very few of them (29%) were clearly satisfied with the answers of the pharmacy employee and fully trust them. This result is similar to the findings of the study conducted in Qatar, where only 37% of the public agreed that Qatar's pharmacists were knowledgeable enough and were always ready to answer questions. The consumer should receive a fully-fledged information from the pharmacy employee, whether he/she should use the very medication for specific benefits and results. It can be assumed that

inadequate knowledge of the pharmacy staff, inadequate communication skills result in limited patient interaction impeding the formation of interpersonal trust. Steps should be taken to improve the quality and amount of information to enable consumers better self-identification on whether treatment is indicated, enable consumers to more realistically appraise the benefits, and also enables consumers to better understand the risks. The pharmacist's responsibility is to report all the information about chosen medicine, the patient's right is to receive that information.

Conclusion

From the results of the study, it can be concluded that in Armenia:

- self-medication is prevalent among consumers
- most consumers don't trust and are not satisfied with pharmacy staff responses about OTC medicines.

The evaluation of patient/consumer satisfaction with the provided care carried in community pharmacies in RA is not utilized in practice, however it is proven that it contributes to improving the quality of healthcare provided as well as the financial situation of the community pharmacy. Improving the professional knowledge of the pharmacy staff on medicines and pharmaceutical care will support their professional counseling and thus the pharmacist will be ready to fully answer consumer questions about medicines and provide the necessary information. Complex actions of pharmacy staff and pharmacy should be taken to restore consumer confidence in the pharmacy staff, which will promote safe and appropriate use of OTC drugs by consumers. A qualified, knowledgeable pharmacist will help avoid self-medication errors by providing advice on OTC drugs. Providing information on drugs is an important strategy that can promote safe and effective drug use. Research data can be reviewed as an indicator of the need to develop pharmaceutical care algorithms to assist the pharmacy employees, facilitate their work, save time, and refer the patient to the physician if necessary.

Список литературы / References:

1. Zaghoul AA, Elsergany M, El-Enein NA, et al. Over-the-counter medication patterns in households in Sharjah, United Arab Emirates. *Risk Manag Healthc Policy*. 2014;7:19–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883161/>
2. Kairuz TE, Bellamy KM, Lord E, et al. Health literacy among consumers in community pharmacy: perceptions of pharmacy staff. *Health Expect*. 2015;18(5):1041–1051. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5060898/>
3. Schmiedl S, Rottenkolber M, Hasford J, et al. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Saf*. 2014;37(4):225–235. Available from: WHO. Sudan Journal of Rational Use of Medicine. 2014;6 Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22205en/s22205en.pdf>
4. Helal RM, Abou-ElWafa HS. Self-Medication in University Students from the City of Mansoura, Egypt. *PMC. J Environ Public Health*. 2017; Published online 2017 Apr 5. doi: 10.1155/2017/9145193 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5396441/>
5. Bertoldi AD, Camargo AL, Silveira MP, et al. Self-medication among adolescents aged 18 Years: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *J. Adolesc. Health*. 2014;55:175–181.
6. Xiaosheng L, Heng J, Chaojie L. et al. Self-Medication Practice and Associated Factors among Residents in Wuhan, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jan; 15(1):68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800167/>
7. Kieran D, Stephen B. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integr Pharm Res Pract*. 2017;6:37–46.
8. American Pharmacists Association. Principles of practice for

- pharmaceutical Care. Available from: <https://www.pharmacist.com/principles-practice-pharmaceutical-care>
9. Hassali M, Shafie A, Khan T. General public expectation from the communication process with their healthcare providers. *J. Young Pharm.* 2012;4:193–198.
 10. Mohiuddin AK. Pharmacist-Patient Relationship: Commitment to Care. *International Journal of Hospital Pharmacy*, 2019;4:19.
 11. Marathe PA, Kamat SK, Tripathi RK, et al. Over-the-counter medicines: Global perspective and Indian scenario. *J Postgrad Med.* 2020 Jan-Mar; 66(1): 28–34.
 12. Erah P, Nwazuo J. Identification of standards for pharmaceutical care in Benin city. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2002;1(2):55–66.
 13. Brittany L Melton, Zoe Lai. Review of community pharmacy services: what is being performed, and where are the opportunities for improvement? *Integrated Pharmacy Research and Practice* Volume. 2017;6:79–89. DOI: 10.2147/IPRP.S107612
 14. Jimmy J,* Marwa Nasser Al Shukili, Beena J. Public's perception and satisfaction on the roles and services provided by pharmacists – Cross sectional survey in Sultanate of Oman. *Saudi Pharm J.* 2015 Nov;23(6):635–641. Doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.003
 15. Ibrahim IR, Al Tukmagi HF, Wayyes A: Attitude of Iraqi society towards the role of community pharmacists. *Inov Pharm* 2013;4:1–10.
 16. Khdour MR, Hallak HO: Societal perspectives on community pharmacy services in West Bank - Palestine. *Pharm Pract (Granada)* 2012;10:17–24.
 17. Al Akshar S, Metwaly Z, Mohammed S: Patients' perception of community pharmacy practice in UAE: an overview. *IOSR J Pharm* 2014;4:8–14.
 18. Gidman W, Ward P and McGregor L. Understanding public trust in services provided by community pharmacists relative to those provided by general practitioners: a qualitative study. *BMJ Open* (2012);2(3):e000939. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000939.
 19. Minarikova D, Malovecka I, Lehocka, L, et al. The Assessment of Patient Satisfaction and Attendance of Community Pharmacies in Slovakia. *Eur European pharmaceutical journal.* 2016;(2): 23–29.
 20. World Health Organization. WHO SAGE Survey Manual: The WHO Study on Global AGEing and Adult Health (SAGE). Geneva, World Health Organization. 2006.
 21. Avagyan SA, Simonyan MH, Zilfyan AV, Barseghyan AB, Nazaryan LG, Raisyan MG. Selfmedication study and evaluation in case of common cold and cough in Republic of Armenia. *The New Armenian Medical Journal.* 2019; 13(3):11–20

Authorship

L.G. Nazaryan, A.B. Barseghyan - made a significant contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data

M.G. Simonyan - prepared the first version of the article

A.E. Tadevosyan - participated in the analysis of the data, approved the final version of the manuscript for submission to the editor.

The authors confirm the absence of a conflict of interest.

ОЦЕНКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНСТРУМЕНТА AGREE II

Г.А. НАУРЫЗБАЕВА, А.О. БАЙЗУЛЛИНА, Г.К. КОШМАГАНБЕТОВА,
Б.С. АТЖАКСЫНОВА

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

Байзуллина А.О. – <https://orcid.org/0000-0002-3992-1419>
Кошмаганбетова Г.К. – <https://orcid.org/0000-0001-5895-346X>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Nauryzbayeva GA, Baizullina AO, Koshmaganbetova GK, Atzhaksynova BS. Assessment of the methodological quality of the clinical protocol for diagnostics and treatment of ischemic stroke using the AGREE II instrument. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):167-173.

Наурызбаева ГА, Байзуллина АО, Кошмаганбетова ГК, Атжаксынова БС. Агрее II құралын пайдалана отырып, ишемиялық инсультті диагностикалау мен емдеудің клиникалық хаттамасының әдіснамалық сапасын бағалау. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):167-173.

Наурызбаева ГА, Байзуллина АО, Кошмаганбетова ГК, Атжаксынова БС. Оценка методологического качества клинического протокола диагностики и лечения ишемического инсульта с использованием инструмента AGREE II. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):167-173.

Assessment of the methodological quality of the clinical protocol for diagnostics and treatment of ischemic stroke using the AGREE II instrument

G.A. Nauryzbayeva, A.O. Baizullina, G.K. Koshmaganbetova, B.S. Atzhaksynova
West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The application of proven recommendations by practitioners will make it possible to bring medical practice closer to international standards of medical care, make healthcare better, more efficient and cost-effective, significantly reduce the risk of complications and deaths, reduce the frequency of ineffective treatment and prevention methods, uninformative diagnostic methods, and unsafe medicines and surgical interventions. In Kazakhstan, the organization that publishes clinical protocols (CP) is the Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. At the present stage, the demand for CP of good quality and understanding of their role in providing health care is steadily growing. However, the quality and development methodology of the CP were not considered.

Purpose: to analyze the quality of domestic CP for the diagnosis and treatment of ischemic stroke.

Methods. A descriptive study was conducted using qualitative and quantitative research methods. The search was conducted in Kazakhstan databases for CP published between 2014 and 2019. We identified one relevant document that met the criteria for inclusion of the study. We turned to four experts with written and oral instructions for using the AGREE II tool.

Results. The total amount of CP points for the diagnosis and treatment of ischemic stroke ranged from 14% to 86%. Domain 4 “Clarity of presentation” consistently received high marks (74-86%), and experts rated the domain 3 “Rigour of development” (65-17%) and domain 6 “Editorial Independence” (14-13%). CP needs to be improved, especially under the heading “Rigour of development”.

Conclusions. The overall quality of CP for the diagnosis and treatment of ischemic stroke, evaluated by four experts using the AGREE II tool, was low. The AGREE II tool can be effectively used to evaluate existing CPs and develop future clinical guidelines and protocols of higher quality. Primary care physicians need to be trained in critical assessment of the clinical guidelines and protocols used.

Keywords: clinical protocol, AGREE II instrument, methodological quality.

Агрее II құралын пайдалана отырып, ишемиялық инсультті диагностикалау мен емдеудің клиникалық хаттамасының әдіснамалық сапасын бағалау

Г.А. Наурызбаева, А.О. Байзуллина, Г.К. Кошмаганбетова, Б.С. Атжаксынова
Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Практикалық дәрігерлердің дәлелденген ұсыныстарын қолдану медициналық тәжірибені медициналық көмек көрсетудің халықаралық стандарттарына жақындатуға, денсаулық сақтауды неғұрлым сапалы, тиімді және үнемді етуге мүмкіндік береді, асқынулар мен өлім-жітім қаупін едәуір төмендетеді, емдеудің және профилактиканың тиімсіз әдістемелерін, диагностиканың аз ақпараттық



А.О. Байзуллина
e-mail: akgul1986@mail.ru

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
22.06.2020.

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
15.09.2020.

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

әдістерін, қауіпті дәрілік заттар мен хирургиялық араласуларды қолдану жиілігін азайтады.

Қазақстанда клиникалық хаттамаларды (КХ) шығаратын ұйым - Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Денсаулық сақтауды дамытудың республикалық орталығы. Қазіргі кезеңде сапалы КХ-ға сұраныс және олардың денсаулық сақтауды қамтамасыз етудегі рөлін түсіну тұрақты түрде артып келеді. Алайда КХ-ның даму сапасы мен әдістемесі қарастырылмаған.

Мақсаты. Ишемиялық инсультті диагностикалау және емдеуге арналған отандық клиникалық хаттаманың сапасын талдау.

Әдістері. Сапалық және сандық зерттеу әдістерін қолдану арқылы сипаттамалық зерттеу жүргізілді. Іздеу 2014–2019 жылдар аралығында жарияланған КХ үшін қазақстандық мәліметтер базасында жүргізілді. Зерттеуді енгізу критерийлеріне сәйкес келетін бір тиісті құжатты анықтадық. Біз AGREE II сауалнамасын қолдану бойынша жазбаша және ауызша нұсқаулықпен төрт маманға жүгіндік.

Нәтижелер. Ишемиялық инсультті диагностикалау және емдеуге арналған КХ нүктелерінің жалпы саны 14% -дан 86% -ға дейін аралықты құрады. 4-домен «Тұсаукесердің айқындылығы» жоғары рейтингтерге ие болды (74 -86%), ал сарапшылар «Мұқият дамыту» 3 доменіне (65-17%) және 6 «Редакциялық тәуелсіздікке» (14-13%) төмен баға берді. КХ-ны, әсіресе «Мұқият дамыту» бөлігін жетілдіру керек.

Қорытынды. AGREE II құралын қолдана отырып, төрт сарапшы бағалаған ишемиялық инсультті диагностикалау және емдеуге арналған КХ-ның жалпы сапасы төмен болды. AGREE II құралын қолданыстағы КХ-ны бағалау және болашақ клиникалық нұсқаулықтар мен жоғары сапалы хаттамаларды жасау үшін тиімді пайдалануға болады. Алғашқы медициналық көмек дәрігерлері қолданылған клиникалық нұсқаулар мен хаттамаларды сыни бағалауды үйретуі керек.

Негізгі сөздер: клиникалық хаттама, AGREE II құралы, әдістемелік сапасы.

Оценка методологического качества клинического протокола диагностики и лечения ишемического инсульта с использованием инструмента AGREE II

Г.А. Наурызбаева, А.О. Байзуллина, Г.К. Кошмаганбетова, Б.С. Атжаксынова
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

Применение доказанных рекомендаций практичными врачами позволяет приблизить медицинскую практику к международным стандартам оказания медицинской помощи, сделать здравоохранение более качественным, эффективным и рентабельным, значительно снижает риск осложнений и летальных исходов, уменьшает частоту применения неэффективных методик лечения и профилактики, малоинформативных методов диагностики, небезопасных лекарственных средств и хирургических вмешательств. В Казахстане организацией, которая публикует клинические протоколы (КП) является Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК (РЦРЗ). На современном этапе спрос на КП хорошего качества и понимание их роли в обеспечении здравоохранения неуклонно растет. Тем не менее, качество и методология разработки КП не были рассмотрены.

Цель. Провести анализ качества отечественного КП для диагностики и лечения ишемического инсульта.

Методы. Проведено описательное исследование с использованием качественных и количественных методов исследования. Поиск проведен в казахстанских базах данных для КП, опубликованных между 2014 и 2019 годами. Мы определили один соответствующий документ, который соответствовал критериям включения исследования. Мы обратились к четырем экспертам с письменными и устными инструкциями по использованию вопросника AGREE II.

Результаты. Общая сумма баллов КП для диагностики и лечения ишемического инсульта составила от 14% до 86%. Домен 4 «Ясность изложения» стабильно получил высокие оценки (74 -86%), а домену 3 «Тщательность разработки» (65–17%) и домену 6 «Редакционная независимость» (14-13%) эксперты поставили низкие оценки. КП нуждается в улучшении, особенно в разделе «Тщательность разработки».

Выводы. Общее качество КП для диагностики и лечения ишемического инсульта, оцененное четырьмя экспертами с помощью инструмента AGREE II, было низким. Инструмент AGREE II может быть эффективно использован для оценки

существующих КП и разработки клинических рекомендаций и протоколов более высокого качества в будущем. Необходимо проводить обучение врачей первичного звена критической оценке применяемых клинических руководств и протоколов.

Ключевые слова: клинический протокол, инструмент AGREE II, методологическое качество.

Введение

Руководства по клинической практике являются полезным инструментом для предоставления доказательной медицинской помощи. Клинические протоколы (КП) широко используются в медицинской практике для улучшения качества обслуживания и снижения стоимости лечения. Высокое качество и надежность клинических протоколов очень важны для врачей, так как результаты лечения пациентов напрямую зависят от их выполнения. КП помогают не только улучшить эффективность выполнения лечебных процессов, но также используются для обучения молодых медицинских специалистов [1].

Инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), характеризующееся внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой (двигательных, речевых, чувствительных, координаторных, зрительных и других нарушений) и/или общемозговой (изменения сознания, головная боль, рвота) неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии. Ишемический инсульт – это клинический синдром, представленный очаговыми и/или общемозговыми нарушениями, развивающийся внезапно вследствие прекращения кровоснабжения определенного его отдела в результате окклюзии 3 артерий головы/шеи с гибелью ткани головного мозга [2]. В настоящее время во всем мире инсульт является второй по частоте причиной смерти [3] и третьей по частоте причиной инвалидности [4]. Те, кто пережил первоначальный инсульт, подвергаются высокому риску дальнейшего инсульта [5], и четверть всех выживших после инсульта будет иметь дальнейший инсульт в течение 5 лет [6]. Эти последующие инсульты связаны с худшими исходами и даже более высокой смертностью, чем первоначальный инсульт [7]. Поэтому важно, чтобы этиология инсульта могла быть идентифицирована не только для руководства лечением при определенных состояниях, но также для инициирования соответствующей и своевременной вторичной профилактики, чтобы уменьшить риск рецидива [8].

В Казахстане ОНМК также является второй по частоте причиной смертности и первой по частоте среди причин инвалидизации. Заболеваемость мозговым инсультом в различных регионах Казахстана составляет 2,5-3,7 случаев на 1000 человек в год, смертность – 1,0-1,8 случаев на 1000 человек в год [9]. По прогнозам в случае отсутствия активных глобальных мер по борьбе с этой эпидемией будет отмечен рост смертности

от инсульта до 7,8 млн в 2030 г. [10]. В связи с этим, своевременная диагностика и оказание квалифицированной медицинской помощи (не позже 6 часов с момента мозговой катастрофы, т.е. в “терапевтическое окно”), является важнейшим мероприятием. Должная организация работы медицинской службы на догоспитальном этапе, а именно высокий уровень подготовки врачей “скорой помощи”, участковых терапевтов, врачей общей практики (ВОП), семейных врачей и невропатологов по диагностике, объему неотложных медицинских мероприятий, врачебной тактике при ОНМК определяет исходы. Врач первичной помощи имеет наилучшие возможности для оптимизации контроля хронических заболеваний, снижения риска и лечения осложнений инсульта. Ранний скрининг и надлежащее управление являются ключевыми. Применение доказанных рекомендаций практическими врачами позволит приблизить медицинскую практику к международным стандартам оказания медицинской помощи, сделать здравоохранение более качественным, эффективным и рентабельным, значительно снизит риск осложнений и летальных исходов, уменьшит частоту применения неэффективных методик лечения и профилактики, малоинформативных методов диагностики, небезопасных лекарственных средств и хирургических вмешательств [2,11].

Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) instrument (<http://www.agreetrust.org/>) - Оценочный инструмент анализа клинических руководств является признанным на международном уровне проверенным инструментом для разработки и оценки клинических рекомендаций. Он был составлен в 2003 году, а затем обновлен в 2009, 2013 и 2017 году и переименован в AGREE II. Этот инструмент позволяет оценить методологическую точность и прозрачность, при которых были разработаны рекомендации [12].

Существует необходимость критической оценки руководств врачами первичной помощи для того, чтобы принимать правильные решения относительно врачебной тактики при определенных клинических обстоятельствах.

Целью данного исследования было оценить методологическое качество казахстанского клинического протокола диагностики и лечения ишемического инсульта с использованием инструмента AGREE II.

Методы

Дизайн: Описательное исследование с использованием качественных и количественных методов исследования.

Критерии включения. Мы включили КП по ишемическому инсульту, который был одобрен национальной и / или международной организацией, опубликованный за последние 5 лет на русском языке, предназначенный для медицинских работников, специализирующейся на общей врачебной практике, семейной медицине, неврологии оказывающих помощь взрослым пациентам в условиях стационара и ПМСМ. КП должны были быть доступны онлайн.

Стратегия поиска. Поиск проводился в ноябре — декабре 2019 г на сайте Республиканского центра развития здравоохранения МЗ РК (РЦРЗ) (<http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly>), на сайте Казахстанской национальной ассоциации неврологов «Neuroscience» (<https://neurology.org.kz/as003/>) с использованием ключевых слов «ишемический инсульт». В результате поиска найдено 5 протоколов по ишемическому инсульту, 4 из которых утратили силу. Был отобран клинический протокол Ишемический инсульт РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Версия: Клинические протоколы МЗ РК - 2016 МКБ-10: Инфаркт мозга (I63) Раздел медицины: Неврология, Неотложная медицина.

Четыре эксперта провели оценку независимо друг от друга. Мы обеспечили всех четырех экспертов инструментом AGREE II (одобренная русская версия, (Next Steps Consortium (2017). The AGREE II Instrument [Electronic version]) и представили подробную информацию о том, как его использовать, также мы провели обучение по инструменту AGREE II.

AGREE II включает 23 вопроса в 6 различных доменах, которые касаются различных аспектов клинических рекомендаций: «Область применения и цели» (3 пункта); «Участие заинтересованных сторон» (3 пункта); «Тщательность разработки» (8 пунктов); «Ясность изложения» (3 пункта); «Применение» (4 пункта); «Редакционная независимость» (4 пункта) [13,14]. Для ответа на каждый вопрос эксперт предоставлял числовую оценку от 1 до 7, где 1 – минимальная оценка, а 7 – максимальная. Каждый вопрос представлялся в виде утверждения, и эксперты отвечали на вопросы, основываясь на том, насколько они согласны с этим утверждением (1 – категорически не согласен, 7 – полностью согласен). Кроме того, эксперты могли оставлять комментарии к каждому вопросу и указывать, будут ли они рекомендовать использование рекомендаций в конце вопросника.

Расчет оценки домена. Оценки в баллах каждого домена рассчитывали путем суммирования всех баллов за отдельные пункты домена и вычисления процента от максимально возможного балла за весь домен с помощью формулы (1):

$$\frac{\text{Полученный балл} - \text{Минимально возможный балл}}{\text{Максимально возможный балл} - \text{Минимально возможный балл}} \times 100\% \quad (1)$$

Для каждого домена рассчитывались максимально возможная оценка и минимально возможная оценка.

Пример расчет оценки 1 домена:

Максимально возможная оценка = 7 (совершенно согласен) * 3 (пункта) * 4 (эксперта) = 84

Минимально возможная оценка = 1 (совершенно не согласен) * 3 (пункта) * 4 (эксперта) = 12

Полученный балл в нашем исследовании за 1 домен = 41. Тогда согласно формуле 1:

$$\frac{41 - 12}{84 - 12} \times 100\% = 40,3\%$$

Интерпретация Балльных Оценок Домена. Учитывали оценки всех доменов, создав пороговые значения для всех шести доменов на основе консенсуса (руководства высокого качества считать те, оценки всех доменов которых выше 70%)[15].

Общая оценка. По завершении 23 пунктов, эксперты предоставили 2 общие оценки руководства. Общая оценка с вынесением суждения относительно качества с учетом критериев, рассмотренных в процессе оценки и рекомендации или не рекомендации оцененного руководства к использованию.

Статистические методы: Численные данные были представлены в виде абсолютных и относительных (процентных) величин. Оценки по пунктам доменов рассчитаны с помощью Microsoft Excel. Оценки в баллах каждого домена рассчитывали путем суммирования всех баллов за отдельные пункты домена и вычисления процента от максимально возможного балла за весь домен с помощью вышеуказанной формулы (1).

Результаты

Оценки доменов AGREE II различались по результатам оценок экспертов. Домен 4 «Ясность изложения» получил высокие оценки, а домен 3 «Тщательность разработки» и домен 6 «Редакционная независимость» получили низкие оценки (таблица 1).

Домен «Область применения и цель» посвящен основной цели КП и вопросу о здоровье населения, к которому предполагается применять оцениваемое руководство. Эта сфера включает в себя 3 элемента (пункты 1–3). Диапазон баллов по домену «Области применения и цели» составлял 41– 40% (таблица 1). Низкие баллы по этому домену эксперты объяснили тем, что цель клинического руководства не сформулирована, отсутствует информация об ожидаемой пользы от руководства.

Домен «Участие заинтересованных сторон» рассматривает, были ли все уместные профессионалы привлечены к разработке рекомендаций. Также, домен устанавливает, была ли определена целевая аудитория, которая будет использовать КП. Этот домен включает три элемента (пункты 3–6). Диапазон баллов составлял 50–53% (таблица 1). Эксперты присвоили КП средние баллы в домене «Участие заинтересованных сторон», поскольку они включали сообщения о целевой аудитории. Эксперты были единодушны в своих комментариях относительно того, что при разработке рекомендаций представлена информация о разработ-

Таблица 1. Распределение баллов экспертами по доменам.

| | Э1 | Э2 | Э3 | Э4 | Общее кол-во баллов | % |
|--|----|----|----|----|---------------------|------|
| Домен 1. Область применения и цель | 5 | 9 | 17 | 10 | 41 | 40 % |
| Домен 2. Участие заинтересованных сторон | 11 | 13 | 12 | 14 | 50 | 53 % |
| Домен 3. Тщательность разработки | 16 | 19 | 10 | 20 | 65 | 17 % |
| Домен 4. Ясность изложения | 19 | 17 | 18 | 20 | 74 | 86 % |
| Домен 5. Применимость | 20 | 7 | 12 | 6 | 45 | 30 % |
| Домен 6. Редакционная независимость | 2 | 2 | 2 | 8 | 14 | 13 % |
| Общее количество баллов | 73 | 67 | 71 | 78 | 289 | |

чиках, однако отсутствуют информация о взглядах и предпочтениях пациентов. Все эксперты отметили, что врачи общей практики, эпидемиологи и медицинские статистики должны были быть включены в разработку КП для лечения инсульта.

Домен «Тщательность разработки» рассматривает фактические методы, используемые при составлении КП. Этот домен в AGREE II состоит из восьми элементов (пункты 7–14). Диапазон баллов в этом домене составил 65–17% (таблица 1). У домена «Тщательность разработки» по 11 пункту «Польза для здоровья, побочные эффекты и риски при составлении и формулировании рекомендаций» и 13 пункту «Внешняя экспертиза до публикации» была самая большая разница между самым высоким и самым низким баллами, так как это самый большой и, возможно, самый важный домен в AGREE II. Эксперты обосновали свое решение дать столь низкую оценку КП (17 %), предоставив подробные комментарии. Они указали, что в КП отсутствовала процедура поиска доказательств, в которых был проведен поиск (например, MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL), не указаны критерии включения/исключения доказательств, выявленных при поиске, сильные и слабые стороны этих доказательств и большинство остальных элементов этого домена. Большинство экспертов были единодушны в том, что КП не включают методы анализа сильных и слабых сторон доказательств (например, GRADE), исключают возможности идентифицировать компоненты приведенных доказательств, имеющих отношение к каждой рекомендации, рекомендации не связаны с резюме доказательств, с таблицами доказательств в разделе результатов руководства.

Четвертый домен называется «Ясность изложения» и состоит из трех элементов (пункты 15–17). Домен сосредоточен на том, как разработаны КП, а именно на каком языке они написаны, какие формат и структура. Этот домен стабильно получил высокий балл (74–86%) (таблица 1). Эксперты были единодушны в своих комментариях, заявив, что рекомендации содержат точное и четкое описание.

Следующий домен «Применимость» включает четыре раздела (пункты 18–21). Раздел «Применимость» в наибольшей степени предоставляет совет о том, как рекомендации могут быть реализованы на практике,

включая такие важные факторы, как оценка затрат, барьеры и факторы, способствующие реализации, а также возможная тактика осуществления рекомендаций. В целом, раздел «Применимость» получил низкий балл от экспертов (45–30%) (таблица 1). Эксперты заявили, что в КП недостаточно информации о факторах внедрения, они указали, что не могут найти некоторую информацию, необходимую в этой области, например, критерии для аудита и возможные ресурсные последствия применения рекомендаций.

Последний раздел в AGREE II называется «Редакционная независимость» и состоит из двух элементов (пункты 22–23). Оценка этого домена отражает, имели ли авторы какой-либо конфликт интересов при создании КП. Этот раздел получил самые низкие баллы от всех экспертов. Диапазон баллов составлял 14–13% (таблица 1). Все эксперты дали низкий рейтинг (1 балл), заявив, что никакой информации о конфликте интересов, финансирующей организации или источника финансирования (или полное и детальное заявление об отсутствии финансирования) предоставлено не было.

Обсуждение

Повышение качества медицинской помощи является одним из приоритетных направлений реформирования системы здравоохранения большинства стран мира. Самым эффективным инструментом признано широкое применение в клинической практике принципов доказательной медицины [16]. За последние 30 лет доказательная медицина стала основным направлением и ключом к развитию клинической медицины и систем здравоохранения [16]. Различные сообщества в разное время разработали множество КР, но при этом нет никаких определенных стандартов относительно того, какие рекомендации следует использовать, поэтому врачи должны сами принимать решение о том, какие КР применять. Существует много документов, описывающих как определить, являются ли определенные КП хорошего качества [12,13,15,17]. Несмотря на это, качественные и количественные данные, собранные с помощью инструмента AGREE II, в настоящее время являются лучшим проверенным инструментом для врача или медицинской организации, для принятия решения о том, следует выполнять реко-

мендации или нет [12]. В нашем исследовании установлено сочетание двух проблем: разнообразие баллов между экспертами, использующими инструмент AGREE II, и непоследовательность в оценке качества анализируемого КП. Возможно, одной из причин этого является то, что наши медицинские специалисты не обучены критически оценивать литературу, применять методологические концепции или оценивать какие-либо нормативно-правовые акты здравоохранения. Из комментариев наших экспертов мы отмечаем, что они могут быть не совсем объективны в отношении определенных разделов КП. Часто эксперты ставили под сомнение обоснованность рекомендаций из-за отсутствия факторов, которые они считали важными, но все же говорили, что они будут использовать этот КП. Инструмент AGREE II предназначен не для проверки обоснованности или надежности рекомендаций, а для методов их создания и потенциала, который будет реализован в обществе [18].

В нашем исследовании, оцененное руководство было рекомендовано для использования после модификации, поскольку были присвоены показатели качества 3 и 4, как и в других исследованиях [19-23]. Качество КП действительно должно подвергаться сомнению из-за полного отсутствия текстовых ссылок, хотя в исследовании Линхард Д.А с соавторами (2018) не было обнаружено никакой взаимосвязи между качеством КП и предоставленными ссылками [18].

Высокое качество и надежность клинических рекомендаций очень важны для врачей, так как результаты лечения пациентов напрямую зависят от их выполнения. Необходимо проводить обучение врачей первичного звена критической оценке применяемых клинических руководств и протоколов, создавать единую информационную среду, в том числе для пациентов. Основные усилия первоначально должны быть сосредоточены на решении проблемы по разработке унифицированной методологии систематического поиска доказательств, создания, клинической апробации и внедрения КП по диагностике и лечению ишемического инсульта с учетом специфики данного раздела практической медицины и научных исследований.

Выводы.

Общее качество КП было низким, так как общая сумма баллов составляла от 14% до 86%. КП нуждается в улучшении, особенно в разделе «Тщательность разработки». «Ясность изложения» была доменом/разделом инструмента AGREE II с наивысшей оценкой среди всех КП, а доменами с наименьшими оценками были «Применение» и «Редакционная независимость». Результаты показывают, что инструмент AGREE II может быть эффективно использован для оценки существующих КП и разработки клинических рекомендаций и протоколов более высокого качества в будущем.

Список литературы / References:

- Grol R. Success and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care*. 2001;39(8 Suppl 2):1146–54.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558. Epub 2018 Jan 31.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–223.
- Edwards JD, Kapral MK, Fang J, Swartz RH. Long-term morbidity and mortality in patients without early complications after stroke or transient ischemic attack. *CMAJ*. 2017;189(29):E954–e61.
- Jolliffe L, Lannin NA, Cadilhac DA, Hoffmann T. Systematic review of clinical practice guidelines to identify recommendations for rehabilitation after stroke and other acquired brain injuries. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018791. Published 2018 Feb 28. doi:10.1136/bmjopen-2017-018791
- Bray EP, McMahon NE, Bangee M, et al. Etiologic workup in cases of cryptogenic stroke: protocol for a systematic review and comparison of international clinical practice guidelines. *Syst Rev*. 2019;8(1):331. Published 2019 Dec 17. doi:10.1186/s13643-019-1247-6
- Утеулиев ЕС, Коньсыбаева КК, Жангалиева ДР, Хабиева ТХ. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта (обзорная статья) // Вестник КазНМУ. 2017;4:122–125.
Úteýliev ES, Konysbaeva KK, Jangaliev DR, Habieva TH. Epidemiologia i profilaktika ishemiceskogo insýlta (obzornaia statá) // Vestnik KazNMÚ. 2017;4:122–125. (In Russian)
- Еркебаева СК, Нургужаев ЕС, Гафуров БГ, Жаркинбекова ГБ, Абасова НА. Эпидемиология и климато-географические факторы риска церебрального инсульта в Южно-Казахстанской области // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. 2013;3:3–8.
Erkebaeva SK, Nýrgýjaev ES, Gafýrov BG, Jarkinbekova GB, Abasova NA. Epidemiologia i klimato-geograficheskie faktory riska serebralnogo insýlta v ýjno-Kazahstanskoj oblasti // Jýrnal neurologii i psixiatrii. Insýlt. 2013;3:3–8. (In Russian)
- Browman GP, Snider A, Ellis P. Negotiating for change. The healthcare manager as catalyst for evidence-based practice: changing the healthcare environment and sharing experience. *Healthc Pap*. 2003;3(3):10–22.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers J, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Hanna SE, Makarski J, for the AGREE Next Steps Consortium. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010;182(10): E472–8.
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: A tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;352:i1152.
- Vernooij RWM, Alonso-Coello P, Brouwers M, Martinez Garcia L, CheckUp Panel. Reporting items for updated clinical guidelines:

- Checklist for the Reporting of Updated Guidelines (CheckUp). PLOS Medicine 2017;14(1): e1002207.
15. Makarski J, Brouwers MC. The AGREE Enterprise: a decade of advancing clinical practice guidelines. Implement Sci. 2014; 9:103.
 16. Sackett DL. Evidence-based medicine. SeminPerinatol. 1997;21:3–5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(97\)80013-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(97)80013-4) PMID: 9190027
 17. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' Guides to the Medical Literature: VIII. How to Use Clinical Practice Guidelines A. Are the Recommendations Valid?. JAMA. – 1995 Aug 16; 274 (7):570–4. PMID: 7629987
 18. Lienhard DA, Kisser LV, Ziganshina LE Assessing methodological quality of Russian clinical practice guidelines and introducing AGREE II instrument in Russia. PLoS ONE.2018;13(9):e0203328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203328>
 19. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008;25:457–507. 10.1159/000131083 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 20. Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, et al. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European Stroke Organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. J Rehabil Med 2009;41:99–111. 10.2340/16501977-0301 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 21. Acquired Brain Injury Knowledge Uptake Strategy (ABIKUS) guideline development group. Evidence based recommendations for rehabilitation of moderate to severe acquired brain injury. 2007. http://www.abiebr.com/pdf/abikus_aug_07.pdf (accessed Nov 2016).
 22. Miller EL, Murray L, Richards L, et al. Comprehensive Overview of Nursing and Interdisciplinary Rehabilitation Care of the Stroke Patient: a scientific statement from the American Heart Association. Stroke 2010;41:2402–48. 10.1161/STR.0b013e3181e7512b [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 23. Wang Y, Li H, Wei H, et al. Assessment of the quality and content of clinical practice guidelines for post-stroke rehabilitation of aphasia. Medicine (Baltimore). 2019;98(31):e16629. doi:10.1097/MD.00000000000016629

Авторство

Ограничения исследования

Мы оценили только КП, доступный онлайн. Институциональные или любые другие КП не были проанализированы.

Благодарности. Исследование проведено в рамках выполнения грантового внутривузовского НТП «Модернизация ПМСП через совершенствование клинических протоколов».

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО
РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ КОРНЯ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО
(CICHORIUM INTYBUS L.)**Д.К. САТМБЕКОВА¹, У.М. ДАТХАЕВ², Р.А. ОМАРОВА², Т.К. ДУЙСЕНОВА³¹Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан²Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан³Казахско-Российский медицинский университет, Алматы, КазахстанД.К. Сатмбекова – <https://orcid.org/0000-0003-1087-3932>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Satmbekova DK, Datkhaev UM, Omarova RA, Duysenova TK. Pharmacognostic study of medicinal plant material of chicorium root (Cichorium Intybus L.). West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):174-180.

Сатмбекова ДК, Датхаев УМ, Омарова РА, Дуйсенова ТК. Кәдімгі шашыратқы (Cichorium Intybus L.) тамырының дәрілік өсімдік шикізатын фармакогностикалық зерттеу. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):175-181. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):174-180.

Сатмбекова ДК, Датхаев УМ, Омарова РА, Дуйсенова ТК. Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья корня цикория обыкновенного (Cichorium intybus L.). West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):174-180.

Pharmacognostic study of medicinal plant material of chicorium root (Cichorium Intybus L.)D.K. Satmbekova¹, U.M. Datkhaev², R.A. Omarova², T.K. Duysenova³¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan³Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

The article presents the results of studying and systematization of literature data concerning the Botanical and chemical characteristics of wild chicory (Cichorium Intybus L.) growing on the territory of the Republic of Kazakhstan. The collection and harvesting of wild raw Chicory common (Cichorium Intybus L.) was carried out according to the guidelines on good practices in cultivation and collection (of GACP) medicinal plants in autumn (2015) on the territory of Karasai district of Almaty region and the proposed technological scheme of harvesting medicinal plants. The authors also identified the external signs of plants, conducted a macro- and microscopic analysis of raw materials, and as a result of studying the morphological and anatomical structure of the root of ordinary Chicory (Cichorium Intybus L.), the following diagnostic signs were established: rod roots, sparsely branched, whole or broken, 2-15 cm long, 0.3-3 cm thick, longitudinally wrinkled, sometimes spiral-twisted, dense, fragile. The break is uneven. In the center of the root, a small yellow wood is visible, surrounded by a broad grayish-white bark, in which brownish concentric thin belts of milkweeds are visible (under the magnifying glass). The color on the outside is light brown to dark brown. The smell is faint. The taste is bitter with a sweet aftertaste. The cork is thin and light brown. The cortex is wide and consists of large oval parenchyma cells, in which there are concentric rows formed by groups of small conducting elements-bast and milky cells. The analysis showed the compliance of medicinal plant raw materials of the common Chicory root (Cichorium Intybus L.), as well as the presence of various groups of biologically active compounds that can be used in the development of the Analytical normative document.

Keywords: Common chicory, Cichorium Intybus L., medicinal plant material, root, pharmacognostic study, macroscopy, microscopy.**Кәдімгі шашыратқы (Cichorium Intybus L.) тамырының дәрілік өсімдік шикізатын фармакогностикалық зерттеу**Д.К. Сатмбекова¹, У.М. Датхаев², Р.А. Омарова², Т.К. Дуйсенова³¹Әль-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан²С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан³Қазақ-Ресей медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

Мақалада Қазақстан Республикасының аумағында жабайы өсетін кәдімгі шашыратқының (Cichorium Intybus L.) ботаникалық және химиялық сипаттамаларына қатысты әдеби деректерді зерттеу және жүйелеу нәтижелері келтірілген. Жабайы өсетін шикізатты жинау және дайындау (Cichorium Intybus

Сатмбекова Д.К.
e-mail: satmbekova.d@kaznmu.kzReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
15.06.2020.Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
08.09.2020.ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

L.) Алматы облысы Қарасай ауданының аумағында күзгі кезеңде (2015 ж.) дәрілік өсімдіктерді егудің және жинаудың (ГАСР) тиісті тәжірибесі бойынша ДДҰ-ның басшылық принциптеріне сәйкес жүзеге асырылды және дәрілік өсімдік шикізатын дайындаудың технологиялық сызбасы ұсынылды. Сонымен қатар, мақала авторлары өсімдіктердің сыртқы белгілерін анықтады, шикізатқа макро және микроскопиялық талдау жүргізді және кәдімгі шашыратқы (*Cichorium Intybus* L.) тамырының морфологиялық-анатомиялық құрылымын зерттеу нәтижесінде келесі диагностикалық белгілер анықталды: өзекті, дақсыз, тұтас немесе сынған, ұзындығы 2-15 см, қалыңдығы 0,3-3 см, бойлық-мыжылған, кейде спиральді-бұралған, тығыз, сынғыш тамырлы болып келеді. Иілуі біркелкі емес. Тамырдың ортасында кең сұр-ақ қабықпен қоршалған шағын сары ағаш көрінеді, онда қоңыр концентратты жіңішке белдеулер байқалады. Түсі ашық қоңырдан қара қоңырға дейін. Иісі әлсіз. Дәмі ащы тәтті дәмі бар. Тоздары жұқа, ашық қоңыр. Қабығы кең, ірі сопақ паренхиманың жасушаларынан тұрады, онда ұсақ өткізуші элементтер - қабық пен сүтжолдары топтарынан құралған концентрациялық қатарлар өтеді. Талдау кәдімгі шашыратқы тамырының дәрілік өсімдік шикізатының (*Cichorium Intybus* L.) сәйкестігін, сондай-ақ аналитикалық нормативтік құжатты әзірлеу кезінде пайдаланылуы мүмкін биологиялық белсенді қосылыстардың әртүрлі топтарын көрсетті.

Негізгі сөздер: қарапайым шашыратқы, *Cichorium Intybus* L., дәрілік өсімдік шикізаты, тамыр, фармакогностикалық зерттеу, макрокопия, микрокопия

Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья корня цикория обыкновенного (*cichorium intybus* L.)

Д.К. Сатмбекова¹, У.М. Датхаев², Р.А. Омарова², Т.К. Дуйсенова³

¹Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби,

²Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,

³Казахско-Российский медицинский университет

В статье приведены результаты изучения и систематизации литературных данных, касающихся ботанической и химической характеристик дикорастущего Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus* L.) произрастающего на территории Республики Казахстан. Сбор и заготовка дикорастущего сырья Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus* L.) осуществлялась в соответствии руководящими принципами ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора (ГАСР) лекарственных растений в осенний период (2015 г.) на территории Карасайского района Алматинской области и предложена технологическая схема заготовки лекарственного растительного сырья. Также авторами определены внешние признаки растений, проведен макро- и микроскопический анализ сырья и в результате изучения морфолого-анатомического строения корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus* L.) установлены следующие диагностические признаки: корни стержневые, маловетвистые, цельные или изломанные, длиной 2-15 см, толщиной 0,3-3 см, продольно-морщинистые, иногда спирально-перекрученные, плотные, хрупкие. Излом неровный. В центре корня видна небольшая желтая древесина, окруженная широкой серовато-белой корой, в которой заметны (под лупой) буроватые концентрические тонкие пояса млечников. Цвет снаружи от светло-бурого до темно-бурого. Запах слабый. Вкус горьковатый со сладким привкусом. Пробка тонкая, светло-коричневая. Кора широкая, состоит из крупных овальных клеток паренхимы, в которой проходят концентрические ряды, образованные группами мелких проводящих элементов - луба и млечников. Анализ показал соответствие лекарственного растительного сырья корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus* L.), также наличие различных групп биологически-активных соединений, которые могут быть использованы при разработке Аналитического нормативного документа

Ключевые слова: Цикорий обыкновенный, *Cichorium Intybus* L., лекарственное растительное сырье, корень, фармакогностическое исследование, макрокопия, микрокопия.

Введение

Популярность лекарственных растительных препаратов объясняется целым рядом преимуществ, характерных для фитопрепаратов, особенно при ле-

чении хронических заболеваний [1 - 4]. Одним из лекарственных растений, потенциал, которого с позиций современной медицины и фармации раскрыт далеко не на полной мере, является Цикорий обыкновенный

(*Cichorium Intybus L.*). Также результаты литературного анализа показали, что исследования по микроскопии корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) отсутствуют. Известны лишь данные по проведению макро- и микроскопических исследований семян (Индия, 2013 г.) и цветков (Франция, 2015 г.) Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) [5 - 9]. Соответственно, к настоящему времени накопился ряд вопросов относительно полноты и доказательности сведений по химическому составу и решения проблемы стандартизации сырья данного растения.

Таким образом, данные изучения химического состава изучаемого сырья и разрабатываемых лекарственных препаратов на его основе позволит с позиций современных требований к фармакопейному анализу гарантировать качество ЛРС Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) и соответствующих фитопрепаратов, а также сделает более рациональным использование растения в научной медицине и фармации.

При заготовке следует учитывать биологические особенности лекарственного растения, динамику накопления действующих веществ в сырье, влияние сбора на возобновление зарослей [10 - 12].

Методы исследования

Макроскопические, микроскопические, фармако-технологические, физико-химические.

Сбор и заготовку дикорастущего сырья Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) осуществляли в соответствии руководящими принципами ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора (GACP) лекарственных растений в осенний период (2015 г.) на территории Карасайского района Алматинской области [10 - 11].

На рисунке 1 приведена технологическая схема заготовки корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*).

Хранить лекарственное растительное сырье в соответствии СанПиН № 232 от 19.03.15 г. и по хранению и транспортировке ЛС, ИМН и МТ № 262 от 24.04.15 г. хранить в условиях обеспечивающих защиту от влаги и прямых солнечных лучей при температуре 25 ± 2 °С и влажности не более $60\pm 5\%$ в хорошо проветриваемом помещении.

Далее для идентификации ЛРС нами проведено анатомо-морфологическое изучение подземных органов Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) [13 - 15].

В ходе полевых исследований указанный вид растения был собран в гербарий. В лабораторных условиях с целью изучения особенностей анатомической структуры растения растительный материал для сохранения исходного состояния был зафиксирован. В процессе анализа весь заготовленный материал был разделен на три группы, при этом критерием разделения являлся диаметр сечения. В частности, к первой группе были отнесены относительно мелкие боковые корни диаметром 3 – 5 мм, ко второй апикальная часть главного корня диаметром не более 7 мм. Третьей группой являлись базальные части центрального корня, достигающие в диаметре до 15 мм.

Результаты

Цикорий обыкновенный (*Cichorium Intybus L.*), который относится к семейству Астровые или Сложноцветные имеет длинный крепкий корень, глубоко проникающий в почву, листья могут быть закружены на конце либо сужены, жесткий вертикальный углубленный стебель появляется во второе лето, цветки язычковые, крупные, обоопольные, чаще голубого цвета, реже розоватые либо белые, расположены на коротком индивидуальном стебельке, отходящем от верхней части листа, цветки находятся в корзинках с двойной оберткой, наружные листочки обертки короткие, отогнутые, внутренние прямостоячие, цветки открываются

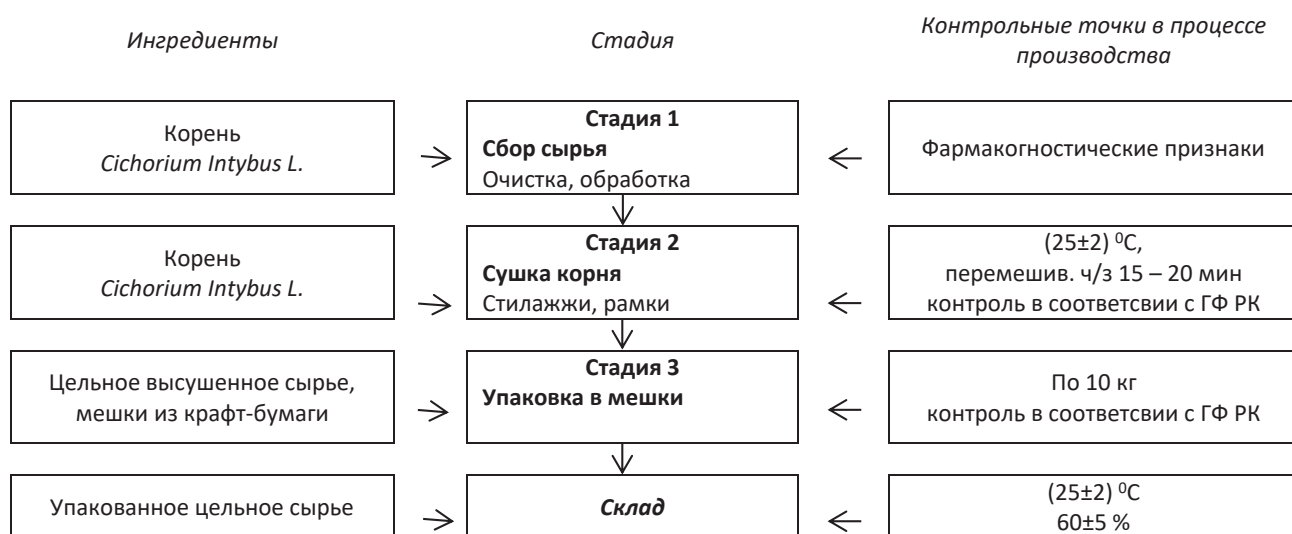


Рисунок 1 – Технологическая схема заготовки корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*)

ся последовательно вверх, хотя в пасмурную погоду часто закрыты, плод неясно пятигранный с хохолком из коротких чешуек. Растет почти повсюду, вдоль лесных дорог, на лесных полянах, холмах, лугах, и населенных пунктах, по посевам [1]. Ареал распространения достаточно широк и имеет промышленные запасы в Республике Казахстан (справка № 01-04/212 от 29.06.2016 г. РГП на праве хозяйственного ведения «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН Министерства образования и науки Республики Казахстан).

Внешние признаки. Цельное сырье. Корни стержневые, маловетвистые, цельные или изломанные, длиной 2-15 см, толщиной 0,3-3 см, продольно-морщинистые, иногда спирально-перекрученные, плотные, хрупкие. Излом неровный. В центре корня видна небольшая желтая древесина, окруженная широкой серовато-белой корой, в которой заметны (под лупой) буроватые концентрические тонкие пояса млечников.

Цвет снаружи от светло-бурого до темно-бурого. Запах слабый. Вкус горьковатый со сладким привкусом.

Экстрактивных веществ, извлекаемых водой, не менее 40%; влажность не более 14%; золы общей не более 8%; золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 4%; корней, плохо очищенных от корневых шеек и черешков листьев, не более 4%; дряблых корней не более 2%; корней, побуревших в изломе, не более 10%; органической примеси не более 0,5%; минеральной примеси не более 2%.

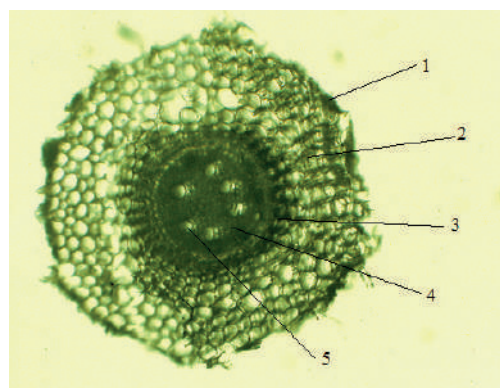
Измельченное сырье. Кусочки корней различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет серовато-белый с темно-бурыми и желтыми вкраплениями. Запах слабый. Вкус горьковатый со сладким привкусом.

Экстрактивных веществ, извлекаемых водой, не менее 40%; влажность не более 14%; золы общей не более 8%, золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 4%; кусочков корней, побуревших на изломе, не более 10%; частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм, не более 10%; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм, не более 10%; органической примеси не более 0,5%; минеральной примеси не более 2%.

Сырье по 10 кг и 15 кг упаковывают в мешки из крафт-бумаги, трехслойные. Срок годности - 2 года.

Микроскопия. На поперечном срезе видно, что корень имеет нелучистое строение; изредка встречаются 1-2 широких сердцевидных луча, расположенных супротивно. Пробка тонкая, светло-коричневая. Кора широкая, состоит из крупных овальных клеток паренхимы, в которой проходят концентрические ряды, образованные группами мелких проводящих элементов - луба и млечников. Клетки паренхимы заполнены бесцветными комочками и глыбками инулина, которые легко растворяются при нагревании препарата (рисунок 2). Млечники заполнены желтовато-коричневым содержимым. Линия камбия четкая. Древесина

рассеяно-сосудистая, состоит из крупных сосудов и паренхимы, содержащей инулин.



1 - экзодерма, 2 - первичная кора, 3 - эндодерма, 4 - флоэма (лубяная паренхима), 5 - сосуды ксилемы

Рисунок 2 - Анатомическое строение корня Цикория обыкновенного *Cichorium intybus* L. (виргинильное возрастное состояние)

Для обнаружения диагностических признаков в тканях подземных органов растения использовали следующие гистохимические реакции:

1. с раствором сернокислого анилина на лигнифицированные оболочки (окрашивается в желтый цвет);
2. с 33% водным раствором натрия гидроксида на опробковевшие оболочки (суберин) (окрашивается в красный цвет);
3. при нанесении раствора йода на коровую часть корня или порошок не должно быть синего окрашивания (отсутствие крахмала);
4. соскоб корня или порошок от прибавления 20% спиртового раствора а-нафтола и концентрированной серной кислоты окрашивается в фиолетово-розовый цвет (инулин).

При исследовании анатомических признаков установлено, что корни на поперечном срезе имеют округлую форму. Корни слагаются из тканей центрального цилиндра и первичной коры, с поверхности находится перидерма (пробка) (рисунок 2).

Анализ корней диаметром 3-5 мм позволил выявить ряд диагностических признаков. Так, покровная ткань корней вторичного строения представлена пробкой (рисунок 2). Пробковый слой состоит не только из старых слущивающихся клеток, но также имеет новые слои, состоящие из 3-5 рядов клеток правильной прямоугольной формы.

В качестве основной гистохимической реакции на антраценпроизводные использована окраска 33% раствором натрия гидроксида. Следует заметить, что пробка не окрашивается в красный цвет под воздействием реактива. Это дает основание предположить, что в покровных тканях не накапливаются антраценпроизводные.

Глубже, вслед за пробкой, располагается основная паренхима коровой части корня, отдельные клетки которой окрашены в красный цвет, что обусловлено наличием антраценпроизводных. Прямоугольные

клетки коровой паренхимы имеют более или менее утолщенные клеточные стенки и неправильное очертание полостей. Они располагаются рядами от 8 до 10 (рисунок 2).

Исследование образцов корней позволило подтвердить, что анатомически корни Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) имеют вторичное строение.

При исследовании анатомических признаков установлено, что на поперечном срезе корня (рисунок 2) - молодое виргинильное состояние Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*). Прослеживается однослойная экзодерма. Мелкие, округлые клетки рыхло соединены и вытянуты в радиальном направлении. Далее концентрическими слоями расположена запасная паренхима первичной коры с редкими зёрнами крахмала, а также можно увидеть очаги локализации инулина (рисунок 3). Клетки округлые со слабо утолщенными стенками без межклетников. Внутренний слой первичной коры представлен плотно сомкнутыми клетками эндодермы, который граничит с центральным цилиндром. Флоэма располагается небольшими участками между сосудами ксилемы. Первичная ксилема представлена 5-6 радиальными узкопросветными мелкими сосудами. Диаметр ксилемных сосудов в среднем составил $26,2 \pm 0,56$ мкм.

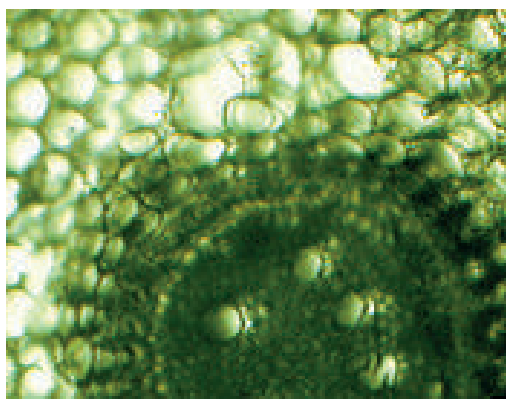


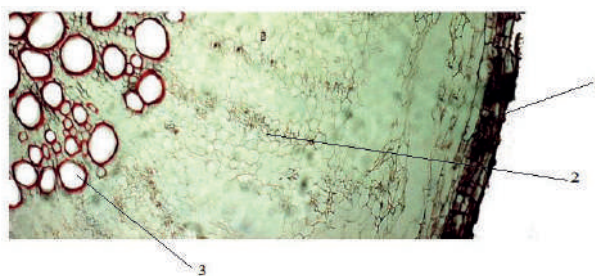
Рисунок 3 - Локализация инулина в растительной клетке

На втором году развития в генеративном жизненном состоянии срез корня. Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) имеет целиком вторичное анатомическое строение. На первом этапе развития корень покрыт снаружи 2-3-слойной перидермой. Толщина корки $229,47 \pm 0,35$ мкм. Центральный цилиндр корня ясно не различается, клетки его начинаются с тонкокорого слоя перидермы. Центр среза занимают широкополые сосуды ксилемы, среднее число крупных из них - 28-30. Древесная паренхима сосудов плохо развита и плотно расположена. Площадь сосудов ксилемы - $94,37 \times 10^{-3} \pm 0,98$ мм². Камбий округлый (цилиндрический). Большую часть центрального цилиндра корня образуют элементы вторичной флоэмы и ее паренхима (Рисунок 4). Толщина ксилемы в древесине $523,15 \pm 0,67$ мкм, а ширина флоэмы - $586,71 \pm 0,82$ мкм.

Анализ корней диаметром 3-5 мм позволил выя-

вить ряд диагностических признаков. Так, покровная ткань корней вторичного строения представлена пробкой.

Таким образом, макроскопическим методом определены внешние признаки цельного, измельченного корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*). С помощью микроскопического метода изучены анатомические признаки корня, позволяющие использовать данное лекарственное растительное сырье в фармацевтической практике. Результаты определения обязательных фармакопейных показателей качества лекарственного растительного сырья Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) были проведены в соответствии с далее приведенными источниками [13 - 17].



1 - перидерма, 2 - вторичная флоэма, 3 - вторичная ксилема

Рисунок 4 - Анатомическое строение корня Цикория обыкновенного *Cichorium intybus L.* (генеративное возрастное состояние)

Спецификация качества на лекарственное растительное сырье Цикорий обыкновенный (*Cichorium Intybus L.*) разработана согласно требованиям ГФ РК и Приказа Министерства Здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года №754 «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств».

Анализ показал соответствие лекарственного растительного сырья корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) установленным требованиям.

Исследование стабильности и установления срока хранения корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) проводили в условиях долгосрочных испытаний согласно требованиям Приказа МЗ СР РК от 25 августа 2015 г. № 680 «Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

За период исследований долгосрочных испытаний стабильности (2 года) качественные и количественные параметры, микробиологическая чистота находились в пределах установленных норм. Периодичность контроля образцов составляла по основным показателям качества: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяцев, для показателя качества микробиологическая чистота - 0, 24 мес. Значительных изменений контролируемых параметров

качества не наблюдалось. Полученные результаты долгосрочных испытаний стабильности сырья корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) позволяют установить срок хранения 2 года при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности $60 \pm 5\%$.

Таким образом, в результате проведенных исследований изучена стабильность корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*), в процессе хранения в условиях долгосрочных испытаний не выявлено значительных изменений контролируемых параметров качества, что соответствует требованиям Приказа МЗ СР РК от 25 августа 2015 г. № 680 «Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники». Соответствие значений показателей качества требованиям спецификации стабильности позволяет установить срок хранения 2 года.

Выводы

На основании принципов надлежащей практики GACP, рекомендовано использовать в фармацевтической практике высушенные подземные органы лекарственного растительного сырья корня Цикория обыкновенного (*Cichorium intybus L.*), собранные осенью, в течение всего светового времени, после того как плоды и семена осыпаются в почву, что способствует их возобновлению, очищенные или отмытые от земли, освобожденные от отмерших частей, остатков сте-

блей и листьев. Сушку корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) необходимо производить на открытом воздухе, без воздействия прямых солнечных лучей, при температуре окружающей среды.

В результате изучения морфолого-анатомического строения корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) установлены следующие диагностические признаки: корни стержневые, маловетвистые, цельные или изломанные, длиной 2-15 см, толщиной 0,3-3 см, продольно-морщинистые, иногда спирально-перекрученные, плотные, хрупкие. Излом неровный. В центре корня видна небольшая желтая древесина, окруженная широкой серовато-белой корой, в которой заметны (под лупой) буроватые концентрические тонкие пояса млечников. Цвет снаружи от светло-бурого до темно-бурого. Запах слабый. Вкус горьковатый со сладким привкусом. Пробка тонкая, светло-коричневая. Кора широкая, состоит из крупных овальных клеток паренхимы, в которой проходят концентрические ряды, образованные группами мелких проводящих элементов - луба и млечников. Анализ показал соответствие лекарственного растительного сырья корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) установленным требованиям.

Результаты исследования стабильности и установления срока хранения корня Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) позволяют установить срок хранения 2 года при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности $60 \pm 5\%$ в соответствии с проектом АНД «Корень *Cichorium intybus L.*».

Список литературы / References:

1. Pharmacognostical, physico-chemical and phytochemical standardization of *Cichorium intybus L.* Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2013;133–138. doi: 10.22271.
2. Доклад Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Стратегия в области народной медицины. 2014–2023 гг.», 2015;157. *Doklad Vsemirnoj organizacii zdravooohranenija (VOZ) «Strategija v oblasti narodnoj mediciny 2014–2023 gg.».* 2015;157. (In Russian)
3. Публикации о лекарствах и лекарственных средствах. <http://www.who.int/ru> 13.08.2019г. *Publikacii o lekarstvah i lekarstvennyh sredstvah.* <http://www.who.int/ru> 13.08.2019 g. (In Russian)
4. Лекарственные растения. Энциклопедия / Сост. И.Н. Путьрский [и др.]. Мн.: Книжный Дом 2003;656. (не ванкуверский стиль) *Lekarstvennye rastenija. Jenciklopedija / Sost. I.N. Putyrskij [i dr.]. Mn.: Knizhnyj Dom 2003;656. (In Russian)*
5. Bais NP, Ravishankar GA. *Cichorium intybus L.*—cultivation, processing, utility, value addition and biotechnology, with an emphasis on current status and future prospects // J. Science Food Agriculture. 2001;5(81):467–484.
6. Тыныбеков БМ. Фитохимическое исследование *Taraxacum officinale* Weber. и *Cichorium intybus L.*, выращенных в условиях Алматинской области // Вестник КазНУ им. Аль-Фараби. 2011;4(50):27. *Tynybekov BM. Fitohimicheskoe issledovanie Taraxacum officinale Weber. i Cichorium intybus L., vyrashhennyh v uslovijah Almatinskoj oblasti // Vestnik KazNU im. Al'-Farabi. 2011;4(50):27. (In Russian)*
7. Моисеева ГФ. Иммуностимулирующие полисахариды высших растений / ГФ Моисеева, ВГ Беликов.// Фармация. 1992;3:79–84. *Moiseeva GF. Immunostimulirujushhie polisaharidy vysshih rastenij / GF Moiseeva, VG Belikov.// Farmacija. 1992;3:79–84. (In Russian)*
8. Wang Q, Cui J. Perspectives and utilization technologies of chicory (*Cichorium intybus L.*) // African J. Biotechnology. 2011;11:1966–1977.
9. Ahmed B, Al-Howiriny TA, Siddiqui AB. Antihepatotoxic activity of seeds of *Cichorium intybus L.* // J. Ethnopharmacol. 2003;87(2-3):237–40. DOI: 10.1016/s0378-8741(03)00145-4
10. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора (GACP) лекарственных растений. Женева . 2004;169. *Rukovodjashhie principy VOZ po nadlezhashhej praktike kul'tivirovanija i sbora (GACP) lekarstvennyh rastenij. Zheneva . 2004;169. (In Russian)*
11. Сбор, способ сушки и условия хранения лекарственного растительного сырья *Cichorium intybus L.* «Современные аспекты фармации: практика, образование и наука» Сб. матер. Межрегиональной науч. практ. конф. Уфа. 2018:141–144. eLIBRARY ID: 41498140 *Sbor, sposob sushki i uslovija hranenija lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja Cichorium intybus L. «Sovremennye aspekty farmacii: praktika, obrazovanie i nauka» Sb. mater. Mezhregional'noj nauch. prakt. konf.Ufa 2018:141–144. eLIBRARY ID: 41498140. (In Russian)*
12. Satmbekova D, Radhakrishnan S, Omarova R, Datkhayev U, Samir AR. Chemical and Biological Studies on *Cichorium intybus L.* Natural Product Research. 2018;11:1343–47. doi: 10.1080/14786419.2017.1343319.
13. Государственная фармакопея Республики Казахстан: в 1 т. Алматы: изд-во «Жибек жолы». 2009;72.

- Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan: v 1 t. Almaty: Izd-vo «Zhibek zholy» 2009;T2. [(In Russian)*
14. Государственная фармакопея Республики Казахстан: в 1 т. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». 2009;Т3. *Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Kazahstan: v 1 t. Almaty: Izdatel'skij dom «Zhibek zholy» 2009;T3. (In Russian)*
15. European pharmacopoeia. – Nördlingen (Germany): Council of Europe. 2008;3270.
16. Сатмбекова ДК. [и др.]. Технологические схемы получения углекислотного экстракта из корня и травы *Cichorium Intybus L.* Вестник КазНМУ 2017;2:284–287.
- Satmbekova DK. [i dr.]. Tehnologicheskie shemy poluchenija uglekislotnogo jekstrakta iz kornja i travy Cichorium Intybus L. Vestnik KazNMU 2017;2:284–287. [(In Russian)*
17. Минина СА. Химия и технология фитопрепаратов / СА Минина, ИЕ Каухова. М.: Гэотар-Медиа 2009;560. *Minina SA. Himija i tehnologija fitopreparatov / S.A. Minina, I.E. Kauhova. M: Gjeotar-Media 2009;560. (In Russian)*

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЭМАЛИ ЗУБОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА АМЕЛОГЕНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕМ.М. ТУСУПБЕКОВА¹, С.Т. ТУЛЕУТАЕВА¹, А.Т. БАЙГУЛАКОВ¹, А.У. ЗАМУРАЕВА²¹Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан²Медицинский университет Астана, Нур-Султан, КазахстанТусупбекова М.М. – <https://orcid.org/0000-0003-3105-4450>, SPIN - 1922-9956Тулеутаева С.Т. – <https://orcid.org/0000-0003-1026-175X>, SPIN - 2303-3112Байгулаков А.Т. – <https://orcid.org/0000-0002-3943-766X>, SPIN - 1922-9956Замураева А.У. - <https://orcid.org/0000-0003-0402-0706>, SPIN - 2303-3112

Citation/

библиографиялық сілтеме/

библиографическая ссылка:

Tusupbekova MM, Tuleutayeva ST, Baigulakov AT, Zamurayeva AU. Histological structure of dental enamel when using a synthetic analogue of amelogenin in the experiment. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):181-191.

Тусупбекова ММ, Тулеутаева СТ, Байгулаков АТ, Замураева АУ. Экспериментте амелогениннің синтетикалық аналогын қолдану кезіндегі тіс эмалінің гистологиялық құрылымы. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):181-191.

Тусупбекова ММ, Тулеутаева СТ, Байгулаков АТ, Замураева АУ. Гистологическая структура эмали зубов при использовании синтетического аналога амелогенина в эксперименте. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):181-191.

HISTOLOGICAL STRUCTURE OF DENTAL ENAMEL WHEN USING A
SYNTHETIC ANALOGUE OF AMELOGENIN IN THE EXPERIMENTM.M. Tusupbekova¹, S.T. Tuleutayeva¹, A.T. Baigulakov¹, A.U. Zamurayeva²

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

The need for the treatment of caries and other pathologies of hard dental tissues remains an urgent problem at any age. The effectiveness of traditional therapy for initial caries is quite low. The method of microinvasive treatment of caries without cavity formation by ICON infiltration has a number of relative contraindications.

Purpose: to evaluate the state of tooth enamel structure in animals after treatment with a synthetic analogue of the human amelogenin protein (SAHAP) in the experiment.

Methods. A clinical and morphological assessment of the effect of SAHAP on the development of the carious process in the teeth of experimental animals was carried out. The object of the research was teeth enamel of laboratory rats. The research object was divided into 4 groups: I and II group comprised 160 teeth of white rats after 1 and 3 months, respectively, after remineralizing therapy with the use of a preparation containing SAHAP; Group III - 80 teeth of white rats treated with synthetic resin "ICON" according to standard methods; Group IV - 80 teeth of white rats without remineralizing therapy.

Stefan-580 sucrose diet was used for 2 months for a caries development model. The histological structure of tooth enamel was evaluated using light microscopy. Statistical analysis was performed using a computer software package (SPSS 21). 2 × 2 contingency table was used. The nonparametric chi-square Pearson criterion was calculated. The differences at the level of p < 0.05 were considered statistically significant.

Results. Healthy enamel 1 month after application of the drug was obtained in 82.50% of cases, and after 3 months full recovery - healthy enamel was observed in 97.50% of cases. It is explained by the high remineralizing ability of SAHAP by restoring the organic enamel matrix, which promotes the incorporation of minerals from animal saliva

Conclusions. The obtained results allow introducing a new method of initial dental caries treatment into clinical dental practice, as well as using it for the prevention of caries complications.

Keywords: amelogenin protein, initial caries, remineralizing therapy, light microscopy, histological examination of enamel, hydroxyapatite crystal lattice.

Экспериментте амелогениннің синтетикалық аналогын қолдану кезіндегі
тіс эмалінің гистологиялық құрылымыМ.М. Тусупбекова¹, С.Т. Тулеутаева¹, А.Т. Байгулаков¹, А.У. Замураева²¹Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан²Астана медицина университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

Кіріспе. Тісжегі және тістің қатты тінінің басқа да патологияларын емдеу қажеттілігі кез келген жаста өзектілігін жоғалтпайды. Бастапқы тісжегіні дәстүрлі



Байгулаков А.Т.
e-mail: baigulakov@gmail.com

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
29.03.2020.

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
29.07.2020.

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

терапия әдісімен емдеу тиімділігі біршама төмен. ICON инфльтрациялық жүйесінің әдісімен кіреукенің қуыссыз тісжегіні микроинвазиялық емдеу жолының бірқатар қарсы көрсетілімдері бар.

Зерттеу мақсаты – эксперимент жүргізу кезінде адам амелогенині протейнінің синтетикалық баламасының (ААПСБ) әсер етуінен жануарлардың тістеріндегі кіреуке құрылымының жағдайын (қалпын) бағалау.

Әдістер. Экспериментте қолданған жануарлардың тістеріндегі тісжегі үдерісінің дамуына ААПСБ-нің әсер етуінің клиникалық-морфологиялық бағалау жұмысы жүргізілді. Зерттеу нысаны - зертханалық егеуқұйрықтардың тіс кіреукелері. Зерттеу нысандары 4 топқа бөлінді: I мен II топтарын 1 және 3 айдан кейін, сәйкесінше, құрамында ААПСБ бар дәрі-дәрмекті қолдануымен жасалған қайта минералдау (реминералдау) терапиясынан кейінгі ақ егеуқұйрықтардың 160 тісі құрады; III топ – жалпы қабылданған әдістеме бойынша «ICON» синтетикалық шайырымен емделген ақ егеуқұйрықтың 80 тісі; IV топ - қайта минералдау (реминералдау) терапиясы арқылы емделмеген ақ егеуқұйрықтың 80 тісі.

Тісжегі ауруын ұлғайту моделі үшін екі ай бойы Стефон-580 сахарозалық диета қолданылды. Тіс кіреукесінің гистологиялық құрылымын бағалау жұмысы сәулелі микроскоп арқылы жүргізілді. Статистикалық талдау жұмыстары компьютерлік (SPSS 21) бағдарламалар пакетінің қолданылуымен өткізілді. 2x2 түйіндестіру кестесі пайдаланылды. Пирсон χ^2 - квадратының параметрлік емес өлшемшарты есептелді. $p < 0,05$ деңгейіндегі айырмашылықтар статистикалық маңызды деп есептелді.

Нәтижелер. Дәрі-дәрмекті 1 ай қолданғаннан кейін сау кіреукенің көрсеткіші 82,50% жағдайды құраса, ал 3 айдан кейін 97,50% жағдайда сау кіреукенің толықтай қалпына келуі байқалды. Қолжеткізген нәтиже ААПСБ жануардың сілекейіндегі минералдардың енуіне ықпал ететін кіреукенің органикалық матрицасын қалпына келтіру арқылы жоғары қайта минералдау (реминералдау) қабілетімен түсіндіріледі.

Тұжырымдар. Тәжірибе барысында қолжеткізген нәтижелер клиникалық стоматологиялық практикада емдеудің жаңа жолын енгізуге, сондай-ақ, бастапқы тісжегінің алдын алу үшін қолдануға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: амелогенин протейні, бастапқы тіс жегісі, қайта минералдау терапиясы, жарық микроскопиясы, кіреукенің гистологиялық зерттелуі, гидроксипатитының кристалдық торы

Гистологическая структура эмали зубов при использовании синтетического аналога амелогенина в эксперименте

М.М. Тусупбекова¹, С.Т. Тулеутаева¹, А.Т. Байгулаков¹, А.У. Замураева²

¹Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

²Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Казахстан

Потребность в лечении кариеса зубов остается актуальной проблемой в любом возрасте. Эффективность традиционной терапии начального кариеса довольно низкая. Способ микроинвазивного лечения бесполостного кариеса эмали методом инфльтрации системой ICON имеет ряд относительных противопоказаний.

Цель исследования: оценить состояние структуры эмали зубов у животных при воздействии синтетического аналога человеческого протеина амелогенина (САЧПА) в эксперименте.

Методы. Проведена клинико-морфологическая оценка влияния САЧПА на развитие кариозного процесса в зубах экспериментальных животных. Объектом исследования являлась эмаль зубов лабораторных крыс. Объект исследования был разделен на 4 группы: I и II группу составили 160 зубов белых крыс через 1 и через 3 месяца, соответственно, после реминерализующей терапии с применением препарата, содержащего САЧПА; III группа - 80 зубов белых крыс, обработанных синтетической смолой «ICON» по общепринятой методике; IV группа - 80 зубов белых крыс без реминерализующей терапии.

Для модели развития кариеса использовалась сахарозная диета по Стефану-580 в течение 2 месяцев. Оценку гистологической структуры эмали зубов проводили с помощью световой микроскопии. Статистический анализ проводили с использованием пакета компьютерных программ (SPSS 21). Использовалась таблица сопряженности 2x2. Вычислялся непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты. Здоровая эмаль через 1 месяц после нанесения препарата получена

в 82,50% случаях, а через 3 месяца полное восстановление – здоровая эмаль наблюдалась в 97,50% случаях, что объясняется высокой реминерализующей способностью САЧПА путём восстановления органической матрицы эмали, которая способствует встраиванию минералов из слюны животного

Выводы. Полученные результаты позволяют внедрить в клиническую стоматологическую практику новый способ лечения кариеса зубов на начальной стадии его развития и не допустить развития осложненных форм кариеса.

Ключевые слова: протеин амелогенин, начальный кариес, реминерализующая терапия, световая микроскопия, гистологическое исследование эмали, кристаллическая решетка гидроксиапатита.

Введение

Согласно данным эпидемиологических исследований, потребность в лечении кариеса и другой патологии твердых тканей зубов в любом возрасте остается актуальной проблемой. Такая ситуация объясняется, с одной стороны, недостаточным уровнем контроля факторов риска развития кариеса и поздним обращением пациентов к врачу, с другой стороны – несовершенством применяемых для лечения кариеса и другой патологии твердых тканей зубов методик и материалов.

Как известно, ведущим звеном в патогенезе кариеса зубов является нарушение динамического равновесия между процессами реминерализации и деминерализации в полости рта [1]. Под реминерализацией подразумевают частичное или полное восстановление минеральных компонентов эмали за счет ротовой жидкости или вследствие воздействия на эмаль специальных реминерализующих средств [2].

Выявлено, что при остром начальном кариесе, несмотря на увеличение общего количества белка, белковая матрица эмали не изменена. Установлено, что сохранение белковой матрицы позволяет проводить эффективную реминерализующую терапию. При хроническом начальном кариесе реминерализующая терапия неэффективна из-за разрушения белковой матрицы эмали [3].

Эффективность традиционной терапии начального кариеса довольно низкая, так как для полной реминерализации эмали необходим длительный период контакта реминерализующих веществ с эмалью, поскольку ионы кальция и другие микроэлементы проникают в эмаль вследствие медленного процесса диффузии [4-5].

В настоящее время в клинической практике применяется способ микроинвазивного лечения бесполостного кариеса эмали методом инфильтрации системой ICON, разработанной профессором Н. Meyer-Lueckel и доктором S. Paris [6-9]. Однако, методика ICON широко не используется при хронической форме начального кариеса, флюорозе, системной гипоплазии [10-13].

Потенциальной альтернативой традиционному лечению является биомиметическая реконструкция зубной эмали, при которой регенерируют организованные эмалево-имитирующие кристаллы апатита с

надежной привязкой к поверхности натуральной эмали [14]. В последнее время рядом исследователей был разработан препарат, содержащий белок амелогенин и хитозан, под названием биомиметический амелогенин-хитозан гидрогель (CS-AMEL) для поверхностной эмалево-реконструкции [15-17]. Амелогенин является наиболее распространенным белком в формирующейся эмали и необходим для организации его характерного призматического рисунка, контроля размера кристаллов и регуляции роста ориентированного и удлиненного кристалла [18].

Сейчас в Республике Казахстан (РК) имеется ряд научно-технических проектов, одним из которых является разработка препарата «InnoDent Repair» казахстанского исследователя (Б.А. Айтуова, 2016г.). Разработанный препарат «InnoDent Repair» для неинвазивного лечения очаговой деминерализации эмали зубов - это биосовместимый синтетический аналог человеческого протеина амелогенина (САЧПА), который играет ключевую роль в образовании эмали в одонтогенезе. Протеин амелогенин способен остановить и реверсировать образование кариеса путем стимулирования биомиметической реминерализации. Кроме того, он стимулирует построение правильной кристаллической решетки гидроксиапатита из минералов слюны человека. На основе данной решётки идёт процесс восстановления эмалевых призм. Использование САЧПА также может привести к восстановлению эмали разрушенной в результате кариеса путем безоперативного и безболезненного нанесения в виде капель [19-21].

Однако, в материалах об использовании нового материала («InnoDent Repair») отсутствуют клинические данные сравнительно с другими неинвазивными методами профилактики и лечения начального кариеса зубов, а также отсутствует морфологическое обоснование процессов восстановления эмали.

Решение этой актуальной задачи позволит более подробно изучить репаративные процессы, происходящие в эмали зубов при воздействии САЧПА.

Цель исследования: оценить состояние структуры эмали зубов у животных при воздействии синтетического аналога человеческого протеина амелогенина в эксперименте.

Задача исследования: оценить морфологические изменения при неинвазивном методе лечения кариеса в стадии пятна в эксперименте.

Методы

Тип исследования по дизайну – экспериментальное исследование. Объектом исследования служили зубы, удаленные у лабораторных животных (крыс) после использования материала «InnoDent Repair» с целью оценки структурного состояния эмали. Исследование одобрено комитетом по этике медицинского университета Караганды (протокол №26, 20.12.2017г). Морфологическое исследование проводилось на базе патоморфологической лаборатории кафедры патологии и на кафедре стоматологии НАО «Медицинский университет Караганды».

Дизайн экспериментального исследования представлен в таблице (табл.1).

С целью развития кариеса у лабораторных животных их содержали на кариесогенной диете с повышенным содержанием углеводов. Для модели развития кариеса использовали сахарозную диету, в частности, диету по Стефану-580 [22], которая состоит из сахарозы, сухого обезжиренного молока и порошка говяжьей печени. К 20-21 дню жизни у крыс прорезывались все 3 моляра на каждой стороне челюсти. В этот период 20 животных, представителей обоих полов, отнимали от груди и содержали на кариесогенной диете в течение 2 месяцев [23-26]. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы. I и II группу составили 10-ть крыс, 160 зубов которых обрабатывались САЧПА (группа I-II), 80 зубов других 5-ти крыс обрабатывались синтетической смолой «ICON» (группа III) по общепринятой методике и 80 зубов оставшихся 5-ти крыс не подвергались обработке никаким препаратом (группа IV).

Зубы крыс I и II групп промывались водяным спреем и высушивались, затем обрабатывались биосовместимым САЧПА, содержащегося в препарате InnoDent™. Для этого порошок препарата растворяли в 0,05мл дистиллированной воды, поверхности зубов очищали щёткой и пастой, затем обрабатывали зубы 2% раствором хлоргексидина в течение 20 секунд. После чего промывали, высушивали и на вестибулярную поверхность передних зубов и на жевательную поверхность боковых зубов наносили гель 32% ортофосфорной кислоты на 20 секунд. Вновь промывали и высушивали. После этого наносили 1-2 капли InnoDent™,

покрывали всю вестибулярную поверхность резцов и жевательную поверхность моляров, распределяя аппликатором. Не смывали и не полоскали 5 минут, чтобы препарат впитался в ткани зубов. Через 5 минут наносили 1 каплю наногидроксиапатита (наноГАП), не смывали и не полоскали 5 минут [27-31].

Через 1 месяц зубы крыс, обработанные биосовместимым синтетическим аналогом человеческого протеина амелогенина (САЧПА) (группа I, n-80) были удалены для оценки состояния эмали. В срок эксперимента через 3 месяца зубы, обработанные препаратом САЧПА (группа II, n-80) также были удалены.

Крысам III-й группы удаляли зубы сразу после нанесения «ICON» (группа III, n-80); крысам IV группы удаляли зубы сразу по окончании кариесогенной диеты (группа IV, n-80).

Удаление зубов лабораторных крыс проводили щадяще под наркозом, соблюдая технологию процедуры для сохранности зуба, как объекта исследования, стараясь не допустить нарушения целостности поверхностного слоя эмали. После удаления каждый зуб промывали проточной водой, освобождали от мягких тканей, промывали в дистиллированной воде и готовили для дальнейшего исследования.

Для изучения состояния эмали удаленных зубов после тщательного визуального осмотра использовали диагностические методы: окрашивание эмали с помощью кариес-маркера [32], лазерной флуоресценции твердых тканей зуба [33] и световой микроскопии [34]. После завершения всех клинических оценок удаленные зубы были подготовлены для гистологического исследования.

Материал для гистологического исследования готовили по общеизвестной методике, изготавливали парафиновые срезы толщиной 5-6 микрон и окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование проводили с помощью микроскопа Leica DM1000 на компьютеризованном комплексе «Leica Microsystems» с цифровым цветным фотографированием при увеличении 100, 200 и 400 [35-37].

Оценку гистологической структуры эмали зубов, которые в эксперименте подвергались обработке синтетическим аналогом амелогенина, мы проводили с помощью световой микроскопии. Зубы разрезаны

Таблица 1. Схема разделения по группам.

| Объект исследования (320 зубов, 20 крыс) | | | |
|---|--|--|---|
| Группа-I | Группа-II | Группа-III | Группа-IV |
| Основные группы | | Контрольные группы | |
| 80 зубов, 5 лабораторных крыс после 2 месяцев кариесогенной диеты через 1 месяц после обработки синтетическим аналогом человеческого протеина амелогенина | 80 зубов, 5 лабораторных крыс после 2 месяцев кариесогенной диеты через 3 месяца после обработки синтетическим аналогом человеческого протеина амелогенина | 80 зубов, 5 лабораторных крыс после 2 месяцев кариесогенной диеты и обработки зубов ICON | 80 зубов, 5 лабораторных крыс без обработки после 2 месяцев кариесогенной диеты |

микротомом щёчно-язычно толщиной до 2 мм., после чего образцы отшлифованы с помощью карбидокремневой бумаги толщиной до 200 мкм.

Оценка исследуемого материала проводилась в соответствии со следующей классификацией:

код 0 - отсутствие деминерализации и зоны кариозного процесса эмали;

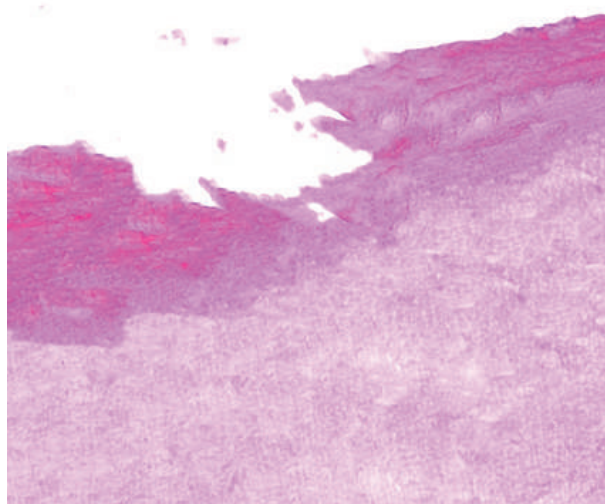
код 1 - наличие зоны кариозного процесса эмали.

Статистический анализ проводили с использованием пакета компьютерных программ для проведения методов непараметрической статистики (SPSS 21). Для анализа частоты встречаемости качественного признака (наличие или отсутствие деминерализации) использовалась таблица сопряженности 2×2. Для оценки статистической значимости различий в исследуемых

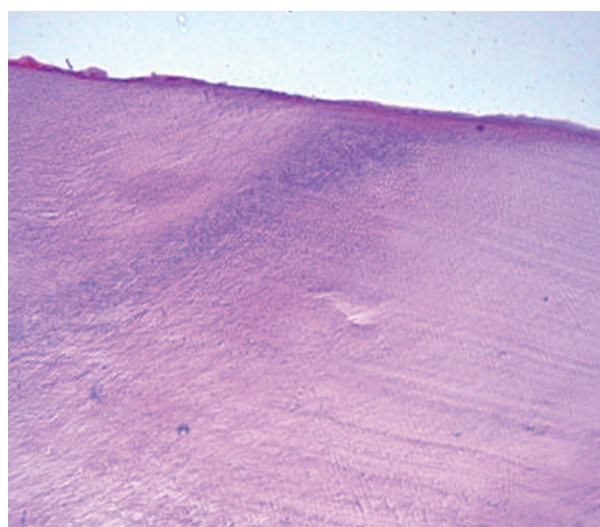
группах вычислялся хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты

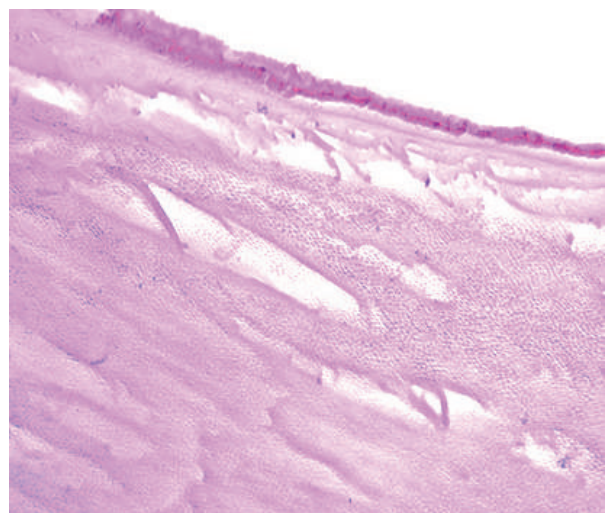
При гистологическом исследовании зубов лабораторных крыс, удаленных после кариесогенной диеты и не подвергавшихся обработке исследуемыми материалами (группа IV), получены изображения твердых тканей с выраженными очагами кариозного процесса эмали в 69 зубах из 80 (код 1), что составило 86,25%. При обзорном гистологическом исследовании (ув. $\times 100$) поверхностный слой эмали зубов во многих участках прослеживался нечетко (рис. 1 а). Были выявлены очаги деструкции эмали в виде скоплений



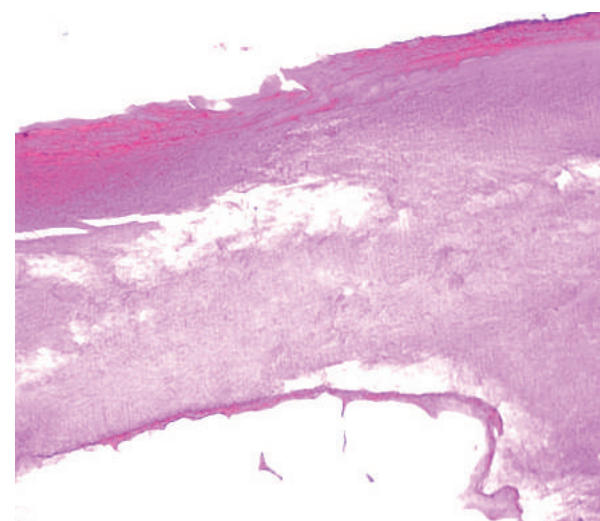
а



б



в



г

Рисунок 1. Контрольная группа без обработки синтетическим раствором амелогенина. Срок 2 месяца, кариесогенная диета. Поверхностный слой эмали прослеживается не четко (а); нарушена структура эмали с клиновидной зоной темно-синего цвета в поверхностных слоях эмали и структуры эмалевых призм (б); очаги деструкции эмали в виде небольших полостей с включениями темно-синего цвета (в); поверхностный слой эмали прослеживается, имеются дефекты в виде углублений эмалевой поверхности, заметны образования полостных очагов деструкции под слоями эмали (г). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: б - $\times 100$; Ув.: а, в, г $\times 200$.

причудливых образований неправильных форм темно-синего цвета (рис. 1 б). При увеличении в 200 раз микроскопически отмечалось нарушение структурной организации эмали с появлением очагов деминерализации в виде пор или участков разрыхления, также обнаруживались очаги дефектов эмалевых призм и межпризменного вещества, которые представлены в виде прерывистых фибриллярных сетей (рис. 1 в, г).

При гистологическом исследовании зубов лабораторных крыс контрольной группы, удаленных после обработки препаратом «ICON» (группа III) в 6 зубах из 80 обнаружен кариозный процесс (код 1), что составило 7,50%, и показало довольно хорошую эффективность использованного метода лечения начального кариеса. Зубы животных, после обработки синтетической полимерной смолой ICON гистологически характеризовались: поверхностный слой эмали сохранен (рис.2 а, б), выявлены участки в виде пятнистых нарушений целостности поверхностного слоя эмали (рис. 2 в). Микроскопически отмечено образование инфильтративных очагов, напоминающих «полостные» деструкции эмали белесого цвета, указывающих на проникновение и затвердевание синтетической полимерной смолы ICON (рис. 2 г).

Проведено сравнение результатов гистологического исследования зубов двух контрольных групп крыс: без обработки зубов исследуемыми материалами (группа IV) и с обработкой зубов препаратом «ICON» (группа III). Полученные различия статистически значимы ($\chi^2 = 99,61$; $p = 0,00000$) с менее выраженным кариозным процессом в контрольной группе со стан-

дартным методом лечения (группа III) (табл.2).

При гистологическом исследовании зубов лабораторных крыс, обработанных САЧПА (группа I и группа II - 80 зубов) получены изображения твердых тканей зуба без признаков деминерализации и кариеса: код (0) в 66 зубах (82,50%) - через 1 месяц и в 78 зубах (97,50%) - через 3 месяца.

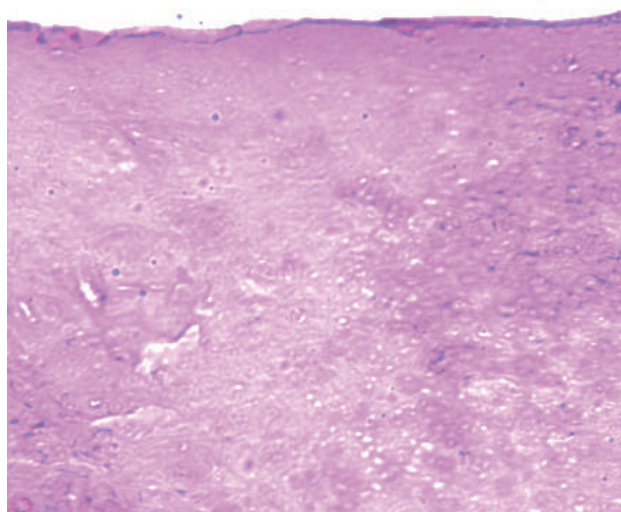
При гистологическом исследовании зубов лабораторных крыс после обработки препаратом САЧПА через один месяц процесс деминерализации обнаружен в 14 зубах из 80, что составило 17,50%. Через три месяца деминерализация выявлена в 2 зубах, что составило 2,50%. Полученные различия между группами статистически значимы ($\chi^2 = 10,00$; $p = 0,00157$) (табл.2). При обзорном гистологическом исследовании зубов, через 1 месяц после обработки синтетическим раствором амелогенина. поверхностные слои эмали зубов сохранены и представлены однородной структурой розового цвета (рис. 3а), отмечается процесс восстановления деструкции «полостных структур» эмалевыми призмами (рис. 3 а, б).

При гистологическом исследовании эмали зубов было выявлено, что эмалевые призмы расположены равномерно параллельными рядами и состояли из тонких фибриллярных сетей (рис.3 в, г).

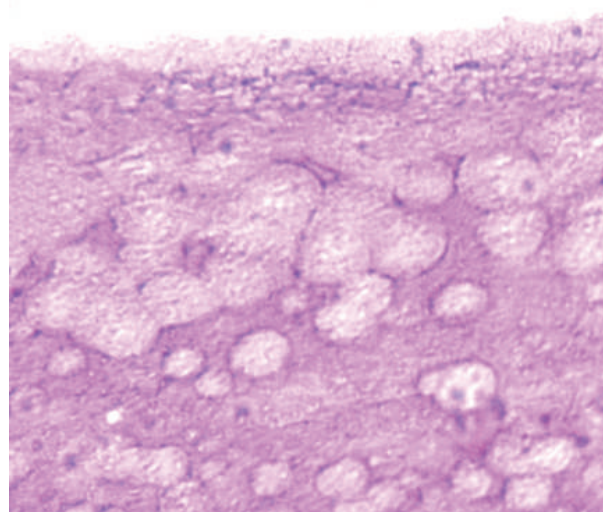
При сравнении данных микроскопического исследования первой исследуемой группы через 1 месяц после обработки САЧПА (группа I) с четвертой группой без обработки зубов (группа IV) после кариесогенной диеты полученные различия статистически значимы ($\chi^2 = 75,73$; $p = 0,00000$), (табл.2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика признаков кариозного процесса при гистологическом исследовании зубов лабораторных крыс различных исследовательских групп.

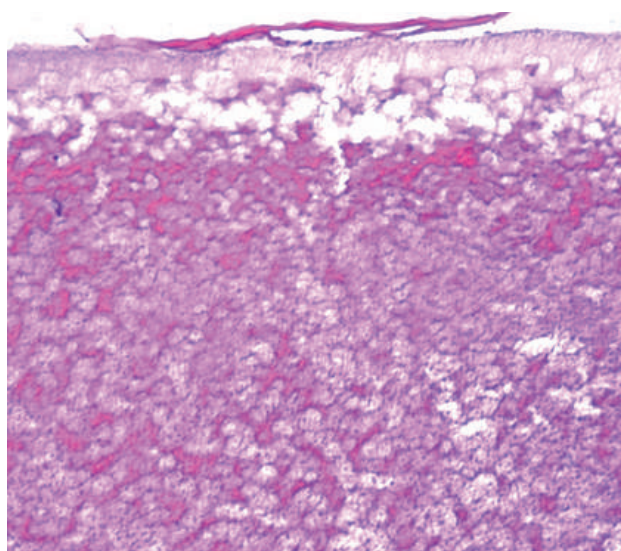
| Группы | Кариозный процесс отсутствует | | Всего | Кариозный процесс присутствует | | Всего | Статистическая значимость |
|--------------|-------------------------------|---------|-------|--------------------------------|---------|-------|--------------------------------|
| | Гр. I | Гр. II | | Гр. I | Гр. II | | |
| Кол-во зубов | 66 | 78 | 144 | 14 | 2 | 16 | $\chi^2=10,00$ $p=0,00157$ |
| Процент | 82,50% | 97,50% | | 17,50% | 2,50% | | |
| Группы | Гр. I | Гр. III | | Гр. I | Гр. III | | $\chi^2=3,65$ $p=0,05285$ |
| Кол-во зубов | 66 | 74 | 140 | 14 | 6 | 20 | |
| Процент | 82,50% | 92,50% | | 17,50% | 7,50% | | |
| Группы | Гр. I | Гр. IV | | Гр. I | Гр. IV | | $\chi^2=75,73$ $p=0,00000$ |
| Кол-во зубов | 66 | 11 | 77 | 14 | 69 | 83 | |
| Процент | 82,50% | 13,75% | | 17,50% | 86,25% | | |
| Группы | Гр. II | Гр. III | | Гр. II | Гр. III | | $\chi^2=2,10$ $p=0,14817$ |
| Кол-во зубов | 78 | 74 | 152 | 2 | 6 | 8 | |
| Процент | 97,50% | 92,50% | | 2,50% | 7,50% | | |
| Группы | Гр. II | Гр. IV | | Гр. II | Гр. IV | | $\chi^2=113,66$ $p=0,00000$ |
| Кол-во зубов | 78 | 11 | 89 | 2 | 69 | 71 | |
| Процент | 97,50% | 13,75% | | 2,50% | 86,25% | | |
| Группы | Гр. III | Гр. IV | | Гр. III | Гр. IV | | $\chi^2=99,61$ $p=0,00000$ |
| Кол-во зубов | 74 | 11 | 85 | 6 | 69 | 75 | |
| Процент | 92,50% | 13,75% | | 7,50% | 86,25% | | |



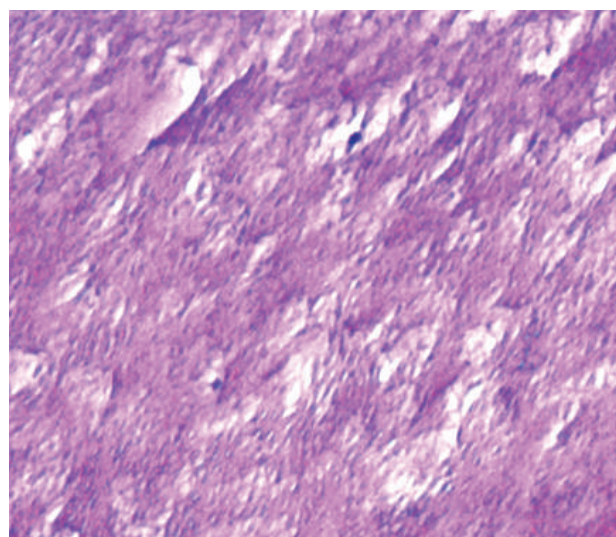
а



б



в



г

Рисунок 2. Зубы животных после обработки синтетической полимерной смолой ICON. Поверхностный слой эмали сохранен (а, б); участки пятнистых нарушений целостности поверхностного слоя эмали (в); инфильтрация «полостных» очагов деструкций эмали белесого цвета, синтетической полимерной смолы ICON (а, б, в, г). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а - X 100; б, в, г - X 200.

При сравнении данных микроскопического исследования второй исследуемой группы через 3 месяца после обработки САЧПА (группа II) с четвертой группой без обработки зубов (группа IV) после кариесогенной диеты полученные различия статистически ещё более значимы ($\chi^2 = 113,66$; $p = 0,0000$), чем при сравнении первой группы с четвёртой (табл.2).

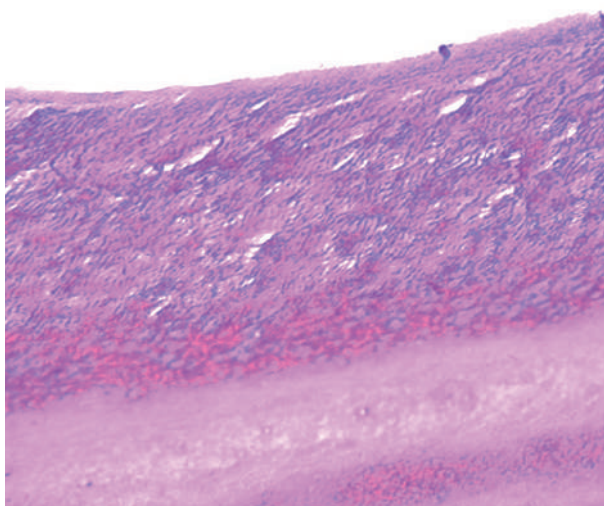
При сравнении данных микроскопического исследования первой исследуемой группы через 1 месяц после обработки САЧПА (группа I) с третьей контрольной группой после обработки препаратом «ICON» (группа III) полученные различия статистически незначимы ($\chi^2 = 3,65$; $p = 0,05285$). В обеих группах наблюдалось значительное снижение кариозного про-

цесса с незначительно более выраженным лечебным эффектом в третьей группе (табл.2).

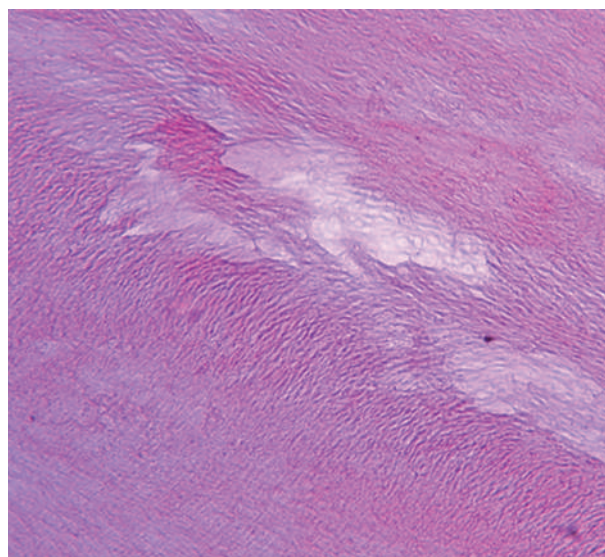
При сравнении данных микроскопического исследования второй исследуемой группы через 3 месяца после обработки САЧПА (группа II) с третьей контрольной группой после обработки «ICON» (группа III) полученные различия статистически незначимы ($\chi^2 = 2,10$; $p = 0,14817$). В обеих группах наблюдалось значительное снижение кариозного процесса с более выраженным лечебным эффектом во второй группе (табл.2).

Обсуждение результатов

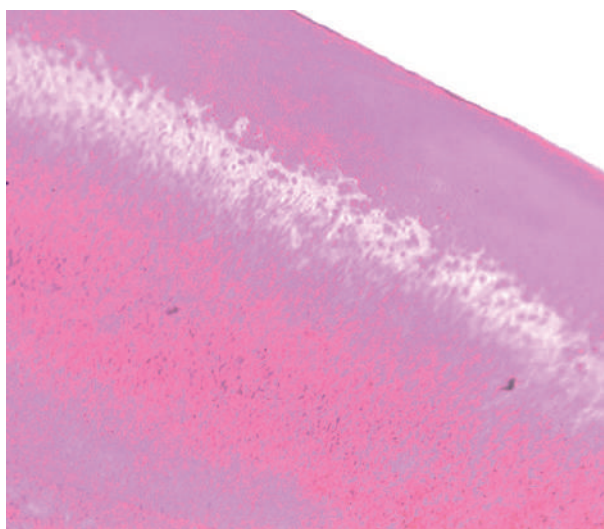
По итогам исследования было выявлено, что 66 зу-



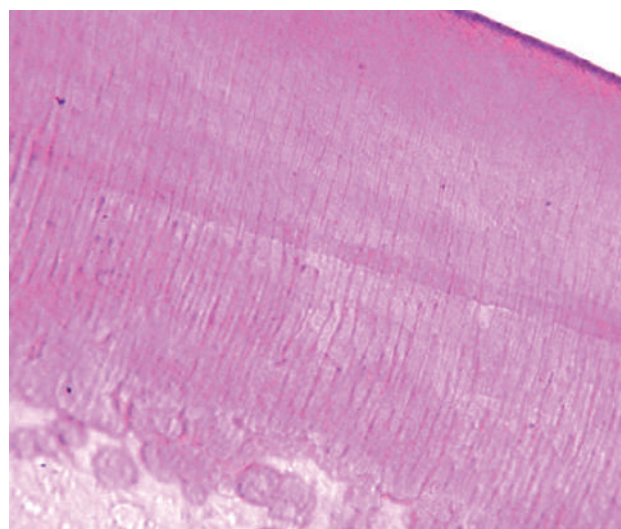
а



б



в



г

Рисунок 3. Зубы крыс, через 1 месяц после обработки синтетическим раствором амелогенина. Поверхностный слой эмали сохранен и представлен однородной структурой розового цвета (а), отмечается процесс восстановления деформации (полостных структур) эмалевыми призмами (а, б). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а - X 400; б - X 200.

Зубы животных, через 3 месяца после обработки синтетическим раствором амелогенина. Поверхностный слой эмали сохранен представлен однородной структурой розового цвета (в, г), полное восстановление ткани, на что указывают эмалевые призмы, расположенные равномерно параллельными рядами (г). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: в - X 100; г - X 400.

Зубы лабораторных крыс (82,50%) первой группы были здоровы (код - 0), а 14 зубов (17,50%) имели признаки кариозного процесса внутри эмали (код - 1). Во второй группе распространенность кариозного процесса была наименьшей: 78 зубов (97,50%) были здоровыми (код - 0), 2 зуба (2,50%) имели признаки кариозного процесса эмали (код - 1). В третьей контрольной группе, 74 зуба (92,50%) имели здоровое состояние (код - 0), что незначительно больше, чем в первой группе и сравнительно меньше, чем во второй группе. При этом в 6 зубах третьей группы (7,50%) наблюдался кариес поверхностных слоев эмали (код - 1). В четвер-

той группе распространенность кариозного процесса была самой высокой: лишь 11 зубов (13,75%) были здоровыми (код - 0), а 69 зубов (86,25%) имели выраженные признаки кариеса эмали (код - 1) (табл.3; рис. 4.).

Всего из 320 исследованных зубов лабораторных крыс кариозный процесс наблюдался в 91 зубе, из них в 10 резцах (10,99%) и 81 молярах (89,01%).

Выводы

1. Результаты исследования выявили статистически значимые различия в состоянии эмали зубов лабо-



Рисунок 4. Соотношение здоровой эмали зубов лабораторных крыс к кариозной эмали в основных и контрольных группах в процентах (%).

ракторных крыс при их обработке препаратом, содержащим САЧПА в сравнении с контрольными группами. Здоровая эмаль через 1 месяц после нанесения препарата получена в 82,50% случаях, а через 3 месяца полное восстановление – здоровая эмаль наблюдалась в 97,50% случаях. При этом в контрольной группе стандартным методом лечения отсутствие кариозного процесса наблюдалось в 92,50% случаев, что незначительно больше ($\chi^2=3,65$; $p=0,05285$), чем в группе после нанесения препарата САЧПА через 1 месяц и сравнительно меньше, чем через 3 месяца после нанесения исследуемого препарата ($\chi^2=2,10$; $p=0,14817$). В контрольной группе после кариесогенной диеты без проведения лечения в 86,25% наблюдался кариозный процесс с выраженными очагами деминерализации и нарушениями в поверхностных слоях эмали.

Таблица 3. Сравнительная характеристика признаков кариозного процесса по итогам гистологического исследования зубов лабораторных крыс.

| | Здоровая эмаль | Эмаль с кариозным процессом |
|------------|----------------|-----------------------------|
| Группа I | 66 | 14 |
| Группа II | 78 | 2 |
| Группа III | 74 | 6 |
| Группа IV | 11 | 69 |
| Всего | 229 | 91 |

2. В срок через 1 месяц 17,50%, через 3 месяца 2,50% зубов после обработки САЧПА имели признаки поверхностной деминерализации, что можно объяснить неспособностью препарата восстанавливать более глубокие и значительные очаги кариозного процесса, либо меньшей способностью отдельных зубов крыс к реминерализации. В то же время 13,75% зубов

контрольной группы без лечения не имели видимых признаков кариозного процесса, что может указывать на повышенную исходную минерализацию эмали и связанной с этой низкой восприимчивостью к кариесогенной диете и повышенной реминерализующей способностью эмали этих зубов. Отсутствие кариозного процесса статистически значимо отличалось как в первой ($\chi^2=75,73$; $p=0,00000$), так и во второй исследуемых группах ($\chi^2=113,66$; $p=0,00000$) в сравнении с контрольной группой без лечения.

3. Деминерализованная эмаль зубов лабораторных крыс по данным микроскопического исследования восстанавливается в 82,50% случаев за 1 месяц и статистически значимо продолжает восстанавливаться в течение 3-х месяцев в 97,50% случаев ($\chi^2=10,00$; $p=0,00157$), обладая всеми морфофизиологическими свойствами природной эмали животного, при этом эмаль приобретает естественный цвет, блеск, восстанавливается минерализация и ее прочность. Нанесение белкового матрикса в виде САЧПА приводило к тому, что в течение трех месяцев слюна сама достраивает эмаль зубов лабораторных крыс.

Таким образом, высокий процент здоровой эмали первой и второй исследуемых групп зубов можно объяснить высокой реминерализующей способностью САЧПА путём восстановления органической матрицы эмали, которая способствует встраиванию минералов из слюны животного. Полученные результаты позволяют обосновать внедрение в клиническую стоматологическую практику новых данных о возможности остановить и реверсировать образование кариеса зубов с применением препарата, содержащего САЧПА при начальных стадиях кариозного процесса, и может служить основой для разработки мер по лечению и профилактике кариеса зубов.

Список литературы / References:

1. Сунцов ВГ. Лечение начального кариеса зубов у детей с декомпенсированной формой. Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. Материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. 2019;190–191.
Suncov VG. Lechenie nachalnogo kariesa zubov u detej s dekompensovannoj formoj. Innovacionnyje tehnologii v medicine: vzgljad molodogo specialista Materialy V Vserossijskoj nauchnoj konferencii molodyh specialistov, aspirantov, ordinatorov. 2019;190–191. (In Russian)
2. Елисеева НБ, Полевая НП, Белова НМ. Всегда ли мы выбираем эффективную и безопасную зубную пасту? Медицинский алфавит. 2016;Т.2;9(272):39–42.
Eliseeva NB, Polevaja NP, Belova NM. Vsegda li my vybiraem jeffektivnuju i bezopasnuju zubnuju pastu? Medicinskij alfavit. 2016;T.2;9(272):39–42. (In Russian)
3. Рахманова ЕА. Эндогенная профилактика кариеса. сравнение препаратов кальция разных поколений. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018;Т.8;2:41–43.
Rahmanova EA. Jendogennaja profilaktika kariesa. sravnenie preparatov kal'cija raznyh pokolenij. Bjulleten' medicinskih internet-konferencij. 2018;T.8;2:41–43. (In Russian)
4. Денисова ЕГ, Соколова ИИ. Реминерализующая терапия клиновидных дефектов зубов у лиц молодого возраста в аспекте улучшения качества стоматологического здоровья. Современная стоматология. 2011;3(57):29.
Denisova EG, Sokolova II. Remineralizujushhaja terapija klinovidnyh defektov zubov u lic molodogo vozrasta v aspekte uluchshenija kachestva stomatologičeskogo zdorov'ja. Sovremennaja stomatologija. 2011;3(57):29. (In Russian)
5. Torres CR, Rosa PC, Ferreira NS, Borges AB. Effect of caries infiltration technique and fluoride therapy on microhardness of enamel carious lesions. Oper Dent. 2012;37(4):363–9. doi: 10.2341/11-070-L.
6. Meyer-Lueckel H, Chatzidakis A, Naumann M, Dorfer CE, Paris S. Influence of application time on penetration of an infiltrant into natural enamel caries. J Dent, 2011;39(7):465–9. doi: 10.1016/j.jdent.2011.04.003.
7. Meyer-Lueckel H, Paris S. Infiltration of natural caries lesions with experimental resins differing in penetration coefficients and ethanol addition. Caries Res. 2010;44(4):408–14. doi: 10.1159/000318223.
8. Paris S, Meyer-Lueckel H. Infiltrants inhibit progression of natural caries lesions in vitro. J Dent Res. 2010;89 (11):1276–80. doi: 10.1177/0022034510376040.
9. Paris S, Meyer-Lueckel H. Inhibition of caries progression by resin infiltration in situ, Caries Res. 2010;44(1):47–54. doi: 10.1159/000275917.
10. Николаев АИ, Кузьминская ОЮ, Степанова ТС. Методика инфильтрации - новая технология лечения начальных кариозных поражений зубов. Клиническая стоматология. 2010;2:14–18.
Nikolaev AI, Kuz'minskaja OJu, Stepanova TS. Metodika infil'tracii - novaja tehnologija lechenija nachal'nyh karioznyh porazhenij zubov. Kliničeskaja stomatologija. 2010;2:14–18. (In Russian)
11. Гранько С, Есьман А, Баранников С. Микроинвазивное лечение кариеса методом инфильтрации эмали. ДентАрт. 2011;1:59–65
Gran'ko S, Es'man A, Barannikov S. Mikroinvazivnoe lechenie kariesa metodom infil'tracii jemali. DentArt. 2011;1:59–65. (In Russian)
12. Максимовская ЛН, Якушечкина ЕП, Соловых ЕА. Инновационные технологии в стоматологии. Лечение кариеса в стадии пятна методом инфильтрации. Клиническая стоматология. 2012;1:4–6.
Maksimovskaja LN, Jakushechkina EP, Solovyh EA. Innovacionnyje tehnologii v stomatologii. Lechenie kariesa v stadii pjatna metodom infil'tracii. Kliničeskaja stomatologija. 2012;1:4–6. [(In Russian)
13. Шульц А. Материал и методика Icon: Сверлим? Нет, спасибо!? Стоматолог. 2010;9:43–46.
Shul't A. Material i metodika Icon: Sverlim? Net, spasibo!? Stomatolog. 2010;9:43–46.
14. Ruan QC, Moradian-Oldak J. Amelogenin and enamel biomimetics. J Mater Chem B. 2015;3:3112–29. PMID:26251723. <http://dx.doi.org/10.1039/C5TB00163C>.
15. Ruan QC, Zhang YZ, Yang XD, et al. An amelogenin-chitosan matrix promotes assembly of an enamel-like layer with a dense interface. Acta Biomater. 2013;9:7289–97. doi: 10.1016/j.actbio.2013.04.004.
16. Ruan QC, Moradian-Oldak J. Development of Amelogenin-chitosan Hydrogel for Invitro Enamel Regrowth with a Dense Interface. J Vis Exp. 2014;89:e51606.
17. Ruan QC, Siddiqah N, Li XC, et al. Amelogenin-chitosan matrix for human enamel regrowth: effects of viscosity and supersaturation degree. Connect Tissue Res. 2014;55:150–154.
18. Moradian-Oldak J. Protein-mediated enamel mineralization. Front Biosci-Landmrk. 2012;17:1996–2023.
19. Байгулаков АТ. Использование амелогенина при лечении кариеса. Журнал Медицина и экология. 2018;2:23–29.
Bajgulakov A.T. Ispol'zovanie amelogenina pri lechenii kariesa. Zhurnal Medicina i jekologija. 2018;2:23–29. (In Russian)
20. Aituov B, Zamuraeva A. Regeneration of enamel in children with permanent teeth with InnoDent peptide. International Dental Journal, FDI Congress, Poznan; 2016.
21. Айтуов БА, Замураева АУ, Егизбекова ДБ. Инновационный метод лечения начального кариеса у детей препаратом InnoDent. Concept Стоматология. 2016;1–2:15–16.
Ajtuov BA, Zamuraeva AU, Egizbekova DB. Innovacionnyj metod lechenija nachalnogo kariesa u detej preparatom InnoDent. Concept Stomatologija. 2016;1–2:15–16. (In Russian)
22. Масюк НЮ, Городецкая ИВ. Зависимость кариесрезистентности твердых тканей зуба от уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017;Т.16;3:18.
Masiuk NY, Gorodetskaya IV. Correlation between dental solid tissues caries resistance and iodine-containing thyroid hormones. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2017;T.16;3:18. (In Russian)
23. Simons JH. Fluorine Chemistry. Elsevier. 2012;V4:804.
24. Michael G. Newman, Henry Takei, Perry R. Klokkevold, Fermin A. Carranza. Carranza's Clinical Periodontology. E-Book. Expert Consult. Online. Elsevier Health Sciences; 2014.
25. James W. Little, Donald Falace, Craig Miller, Nelson L. Rhodus. Dental Management of the Medically Compromised Patient. E-Book. Elsevier Health Sciences; 2012.
26. Elizabeth Fiona McInnes. Background Lesions in Laboratory Animals. E-Book. A Color Atlas. Elsevier Health Sciences; 2011.
27. Аитуов В, Замураева А. Novel early caries treatment method in children with InnoDent preparations. Профілактична та дитяча стоматологія. Научно-практичний журнал. Українська асоціація профілактичної та дитячої стоматології. 2016;1:14.
28. Айтуов БА, Аубакирова ДЖ, Замураева АУ. Инновационный метод лечения начального кариеса у детей препаратом InnoDent. Дента клуб. 2016;7–8:60.
Ajtuov BA, Aubakirova DZh, Zamuraeva AU. Innovacionnyj metod lechenija nachalnogo kariesa u detej preparatom InnoDent. Denta klub. 2016;7–8:60. (In Russian)
29. Байгулаков АТ, Тулеутаева СТ, Тусупбекова ММ, Адамчик АА. Некоторые аспекты малоинвазивной терапии кариеса. Сборник тезисов по материалам Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Актуальные Проблемы стоматологии. Бухара. 2019:47–48
Bajgulakov A.T., Tuleutaeva S.T., Tusupbekova M.M., Adamchik A.A. Nekotoryje aspekty maloinvazivnoj terapii kariesa. Sbornik tezisov po materialam Respublikanskoj nauchno-praktičeskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Aktual'nye Problemy stomatologii. Buhara. 2019:47–48. (In Russian)
30. Baigulakov A, Tusupbekova M, Tuleutayeva S, Adamchik A. Effect of Synthetic Amelogenin Analogue on Enamel remineralization. International Dental Journal. Abstract of the 107th FDI World Dental Congress, San-Francisco. 2019;V69(SI):23
31. Байгулаков АТ, Тусупбекова ММ, Тулеутаева СТ. Влияние синтетического аналога амелогенина на минерализацию эмали. Журнал Медицина и экология. 2020;1(94):64–77.
Bajgulakov AT, Tusupbekova MM, Tuleutaeva ST. Vlijanie sinteticheskogo analoga amelogenina na mineralizaciju jemali. Zhurnal Medicina i jekologija. 2020;1(94):64–77. (In Russian)
32. Луцкая ИК. Терапевтическая стоматология. Учебное пособие.

- Минск. 2014.
Luckaja IK. Terapevticheskaja stomatologija. Uchebnoe posobie. Minsk. 2014. (In Russian)
33. Бутвилловский АВ, Гайфуллина ВР, Самцов МП, Володкевич ДЛ. Анализ флуоресценции пораженных кариозным процессом твердых тканей зуба. Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. 2017;7(109):78–81.
Butvilovskij AV, Gajfullina VR, Samcov MP, Volodkevich DL. Analiz fluorescencii porazhennyh kariozным процессом tverdyh tkanej zuba. Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radiojelektroniki. 2017;7(109):78–81. (In Russian)
34. Тусупбекова ММ. Клиническая патоморфология. Алматы: Эверо. 2012.
Tusupbekova MM. Klinicheskaja patomorfologija. Almaty: Jevero. 2012. (In Russian)
35. Kiernan JA. Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice. 5th ed. Scion. 2015.
36. Sabitri S. Clinical Pathology: A Practical Manual. 3rd ed. Elsevier India. 2012.
37. Kim SS, Christopher L, PhD, John D. Bancroft. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques: Expert Consult: Online and Print. Elsevier Health Sciences; 2012.

Авторство

М.М.Тусупбекова внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных; окончательно откорректировала и утвердила присланную в редакцию рукопись.

С.Т.Тулетаева внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных; окончательно откорректировала и утвердила присланную в редакцию рукопись.

А.Т. Байгулаков внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных; подготовил первый вариант статьи.

А.У. Замураева существенно переработала первый вариант статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИНЫ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙГ.А. БАТЫРОВА, В.И. КОНОНЕЦ, А.Р. КАЛИЕВ, А.К. УРАЗОВА, Ж.Е. КОМЕКБАЙ,
Г. А. КУАТОВА

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

Батырова Г.А. – <https://orcid.org/0000-0001-7970-4059>
Кононец В.И. – <https://orcid.org/0000-0002-4666-6794>
Калиев А.Р. – <https://orcid.org/0000-0003-4192-0025>
Уразова А.К. – <https://orcid.org/0000-0002-1181-9180>
Комекбай Ж.Е. – <https://orcid.org/0000-0002-1075-5680>
Куатова Г.А. – <https://orcid.org/0000-0001-7631-6173>

Citation/

библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Batyrova GA, Kononets VI, Kaliyev AR, Urazova AK, Komekbay ZhYe, Kuatova GA. Post-traumatic male breast cancer: a clinical case. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):192-201.

Батырова ГА, Кононец ВИ, Калиев АР, Уразова АК, Комекбай ЖЕ, Куатова ГА. Ерлердегі жарақаттан кейінгі сүт безі қатерлі ісігі, клиникалық жағдай. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):192-201.

Батырова ГА, Кононец ВИ, Калиев АР, Уразова АК, Комекбай ЖЕ, Куатова ГА. Посттравматический рак молочной железы у мужчины: клинический случай. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):192-201.

Post-traumatic male breast cancer: a clinical caseG.A. Batyrova, V.I. Kononets, A.R. Kaliyev, A.K. Urazova, Zh.Ye. Komekbay, G.A. Kuatova
West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

Male breast cancer is a relatively rare oncological pathology, accounting for about 1% of all breast cancer diseases. In comparison with the analogous disease in women, the manifestations of male breast cancer are more pronounced. The aggressive course of the disease is due to the smaller volume of the gland and, as a consequence, the rapid spread of the tumor to adjacent tissues, early regional and distant metastasis. In the last decade, there has been an increase in the incidence of male breast cancer. A key link in the pathogenesis of male breast cancer is hyperestrogenism caused by various exogenous and endogenous factors. Hyperestrogenism can be caused by androgen deficiency in Klinefelter's syndrome, cryptorchidism, andropause, an increase in estrogen levels during estrogen hormone therapy, obesity, diabetes, liver and kidney disease. The role of such factors as a burdened family history, mutations in BRCA-1 and BRCA-2 genes, the influence of environmental factors (breast injury, exposure to ionizing radiation, high temperature, chemical carcinogens) has been noted in the development of male breast cancer.

A case of male breast cancer in an elderly patient is being considered. Only a small fraction of the risk factors for developing male breast cancer can be considered probable in this clinical case. Factors contributing to the occurrence of hyperestrogenism, such as Klinefelter's syndrome, testicular dysfunction, estrogen therapy, gynecomastia, severe liver damage, diabetes, have not been identified in this case. The advanced age of the patient determines the development of androgen deficiency associated with andropause, which changes the ratio of testosterone and estrogen in the male body. Smoking, the impact of gasoline and its combustion products and repeated mechanical trauma, followed by an inflammatory process in the mammary gland, can also be distinguished as the most likely factors of oncogenesis of male breast cancer in this case.

Keywords: breast cancer; male breast cancer; risk factors; trauma; intraductal carcinoma, clinical case.

Ерлердегі жарақаттан кейінгі сүт безі қатерлі ісігі, клиникалық жағдайГ.А. Батырова, В.И. Кононец, А.Р. Калиев, А.К. Уразова, Ж.Е. Комекбай,
Г.А. КуатоваМарат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе,
Қазақстан

Ерлердегі сүт безі қатерлі ісігі – салыстырмалы түрде барлық сүт безі қатерлі ісігі ауруларының шамамен 1%-ын құрайтын сирек кездесетін онкологиялық патология. Әйелдердегі ұқсас аурулармен салыстырғанда ерлерде сүт безі қатерлі ісігінің белгілері анағұрлым айқын көрініс табады, аурудың агрессиялық ағымы

Батырова Г.А.
e-mail: batgul77@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
15.08.2020.Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
14.09.2020ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

бездің аз көлеміне және ісіктің жапсарлас тіндерге тез жайылуына, сонымен қатар ерте аймақтық және алыс метастазаға байланысты. Соңғы онжылдықта ерлердегі сүт безі обыры аурулары белең алып келеді. Ерлердің сүт безі қатерлі ісігінің патогенезінде әртүрлі экзогенді және эндогенді факторлардың салдарынан болған гиперэстрогения негізгі буын болып табылады. Гиперэстрогения Клайнфельтер синдромында, крипторхизм, андропауза кезіндегі андрогенді жетіспеушілікке, эстрогендермен гормондық терапия кезінде, семіздікте, диабетте, бауыр және бүйрек ауруларында эстрогендер деңгейінің өсуімен байланысты болуы мүмкін. Ерлерде сүт безі қатерлі ісігінің дамуында ауыр отбасылық анамнез, BRCA-1 және BRCA-2 гендерінің мутациясы, қоршаған орта факторларының әсері (сүт безінің жаракаты, иондаушы сәулелердің әсері, жоғары температура, химиялық канцерогендер) секілді факторлардың рөлі атап өтілді.

Егде жастағы науқастың сүт безі обырының жағдайы қарастырылады. Ерлерде сүт безі қатерлі ісігінің дамуында қауіп факторларының аз ғана бөлігін осы клиникалық жағдайда болуы мүмкін деп қарастыруға болады. Клайнфельтер синдромы, ұрықтар дисфункциясы, эстроген терапиясы, гинекомастия, бауырдың ауыр бұзылыстары, диабет секілді гиперэстрогенияның пайда болуына ықпал ететін факторлар бұл жағдайда анықталған жоқ. Науқастың егде жасы ер адамның ағзасында тестостерон мен эстрогендердің ара-қатынасын өзгертетін андрогенді жетіспеушіліктің андропазасымен байланысты дамуын тудырады. Бұл жағдайда ерлердегі сүт безі обырының онкогенезінің ең ықтимал факторлары ретінде шылым шегуді, бензин және оның жану әсерін, сүт безінің бірнеше механикалық жаракатының уақыт өте келе асқынуын көрсетуге болады.

Негізгі сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, ерлердің сүт безі қатерлі ісігі, қауіп факторлары, жаракат, ішкі тармақ карциномасы, клиникалық жағдай.

Посттравматический рак молочной железы у мужчины: клинический случай

Г.А. Батырова, В.И. Кононец, А.Р. Калиев, А.К. Уразова, Ж.Е. Комекбай,
Г. А. Куатова

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

Рак молочной железы у мужчин - относительно редкая онкологическая патология, составляющая около 1% от всех заболеваний раком молочной железы. В сравнении с аналогичным заболеванием у женщин, проявления рака молочной железы у мужчин носят более выраженный характер, агрессивное течение заболевания обусловлено меньшим объемом железы и, как следствие, быстрым распространением опухоли на прилежащие ткани, ранним региональным и отдаленным метастазированием. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости раком молочной железы у мужчин. Ключевым звеном в патогенезе мужского рака молочной железы является гиперэстрогения, вызванная различными экзогенными и эндогенными факторами. Гиперэстрогения может быть обусловлена андрогенной недостаточностью при синдроме Клайнфельтера, крипторхизме, андропазе, повышением уровня эстрогенов при гормонотерапии эстрогенами, ожирении, диабете, заболеваниях печени и почек. В развитии рака молочной железы у мужчин отмечена роль таких факторов как отягощенный семейный анамнез, мутации генов BRCA-1 и BRCA-2, влияние факторов окружающей среды (травма молочной железы, воздействие ионизирующей радиации, высокой температуры, химических канцерогенов).

Рассматривается случай рака молочной железы у пожилого пациента. Лишь незначительная часть факторов риска развития рака молочной железы у мужчин могут рассматриваться как вероятные в данном клиническом случае. Факторов, способствующих возникновению гиперэстрогении, таких как синдром Клайнфельтера, дисфункция яичек, терапия эстрогенами, гинекомастия, тяжелые поражения печени, диабет в данном случае не выявлено. Пожилой возраст больного обуславливает развитие связанной с андропазой андрогенной недостаточности, изменяющей соотношение тестостерона и эстрогенов в организме мужчины. Как наиболее вероятные факторы онкогенеза мужского рака молочной железы в данном случае также можно выделить курение, действие бензина и продуктов его сгорания и неоднократную механическую травму с последующим воспалительным процессом в молочной железе.

Ключевые слова: рак молочной железы, мужской рак молочной железы, факторы риска, травма, внутритротоковая карцинома, клинический случай.

Введение

Рак молочной железы у мужчин (РМЖМ) встречается довольно редко, на него приходится около 1% всех диагностируемых в мире случаев рака молочной железы (РМЖ). Менее 0,2% смертей от рака у мужчин можно отнести к мужскому РМЖ [1]. Однако по мере старения населения мира наблюдается тенденция к повышению заболеваемости РМЖМ [2]. Подобно РМЖ у женщин, заболеваемость раком молочной железы у мужчин увеличилась примерно на 26% за последние 25 лет [3].

Редкость РМЖМ приводит к тому, что в большинство крупных исследований рака молочной железы включаются только пациенты женского пола. Рандомизированные контролируемые клинические испытания с участием пациентов-мужчин с РМЖМ почти никогда не проводились, и ведение больных основано на результатах, полученных при изучении течения РМЖ у женщин или небольших групп мужчин [4]. Данные, полученные в исследованиях с участием мужчин, имеют более низкий уровень доказательности (отчеты о клинических случаях и серии случаев или небольшие ретроспективные когорты). Это обуславливает ограничения в получении проспективных данных для составления клинических руководств по ведению мужчин с РМЖМ. В результате решения о лечении обычно экстраполируются на основании данных, полученных от пациенток. Этот подход может быть неоптимальным, особенно с учетом различий в гормональном статусе мужчин и женщин в отношении развития и лечения рака молочной железы [1, 5].

Увеличение распространения РМЖМ обуславливает возрастание интереса к этому заболеванию.

В США на РМЖМ приходится <1% всех диагнозов рака груди и <0,1% смертей, связанных с раком у мужчин [1].

Частота и распространенность РМЖМ варьируется в зависимости от расы и этнической принадлежности. У мужчин в некоторых группах населения, таких как афроамериканцы, более высокий уровень РМЖМ по сравнению с мужчинами из европеоидной, латиноамериканской или азиатской / тихоокеанской групп [5-7].

На рис. 1 представлены сравнительные данные заболеваемости мужчин раком молочной железы (стандартизованные показатели) по некоторым странам. Как и в случае РМЖ у женщин, частота заболеваемости РМЖМ выше в Северной Америке и Европе и ниже в Азии. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), опубликованным в последнем, XI томе монографии «Рак на пяти континентах» [8], максимальные стандартизованные показатели заболеваемости РМЖМ выявлены в странах Африки – 2,3 на 100 000 мужчин в Кении, 2,1 0/0000 в Уганде, 1,8 0/0000 в Зимбабве, 1,4 0/0000 в Алжире. Предполагается, что основной причиной могут быть эндемические инфекционные заболевания, приводящие к повреждению печени и последующему гиперэстроге-

низму [3]. Для преобладающего большинства стран стандартизованный показатель заболеваемости раком молочной железы мужчин находится в пределах 0,5-0,9 0/0000 [8].

Статистические и аналитические материалы, представленные Казахским Научно-исследовательским институтом онкологии и радиологии за 2017-2018 гг, не содержат информации по заболеваемости РМЖ у мужчин и смертности от РМЖ у мужчин в республике Казахстан [9].

Хотя этиология РМЖМ все еще остается неясной, конституциональные, экологические, гормональные (нарушения баланса эстрогенов / андрогенов) и генетические (положительный семейный анамнез, синдром Клайнфельтера, мутации в BRCA1 и особенно BRCA2) факторы риска в настоящее время уже известны [2, 10].

Данными метаанализа, объединяющего 11 исследований случай-контроль и 10 когортных исследований с участием 2405 пациентов (n = 1190 из случай-контроль и n = 1215 из когортных исследований), установлено, что риск развития РМЖМ статистически значимо связан с весом (ОШ = 1,36; 95% ДИ=1,18-1,57), ростом (ОШ = 1,18; 95% ДИ=1,01-1,38) и индексом массы тела (ИМТ; ОШ = 1,30; 95% ДИ=1,12–1,51), причем недавний, а не отдаленный ИМТ был самым сильным прогностическим фактором. Синдром Клайнфельтера (ОШ = 24,7; 95% ДИ = 8,94–68,4) и гинекомастия (ОШ = 9,78; 95% ДИ = 7,52–12,7) также были статистически значимо связаны с риском развития РМЖМ. Диабет также стал независимым фактором риска (ОШ = 1,19; 95% ДИ = 1,04–1,37). Также отмечена связь с крипторхизмом (ОШ = 2,18; 95% ДИ = от 0,96 до 4,94) и орхитом (ОШ = 1,43; 95% ДИ = от 1,02 до 1,99). Хотя возраст начала полового созревания и история бесплодия не связаны с риском РМЖМ, отсутствие детей было статистически значимо связано (ОШ = 1,29; 95% ДИ = 1,01–1,66). Среди мужчин старшей возрастной группы история переломов кости была статистически значимой (ОШ = 1,41; 95% ДИ = 1,07–1,86) [11].

Для РМЖМ, как и во многих случаях рака другой локализации, семейный анамнез играет большую роль в индивидуальном риске развития этого заболевания. Семейный анамнез РМЖ увеличивает риск РМЖ у мужчин (относительный риск 2,5), и у 20% мужчин с РМЖ есть родственники первой степени родства с РМЖ [12]; риск РМЖ возрастает более чем в пять раз при увеличении числа родственников с РМЖ, особенно с ранним началом заболевания [13]. Унаследованные мутации зародышевой линии являются причиной для 4-40% РМЖМ (против 30-86% РМЖ женщин) [5].

В частности, мутации в BRCA1 и особенно BRCA2 связаны с повышенным риском РМЖ [13]. Оценки риска развития РМЖ у мужчин варьируются от 1 до 5% для носителей мутации BRCA1 и 5–10% для носителей мутации BRCA2 по сравнению с 0,1% в общей популяции [14].

Мутации в других генах репарации ДНК, таких как

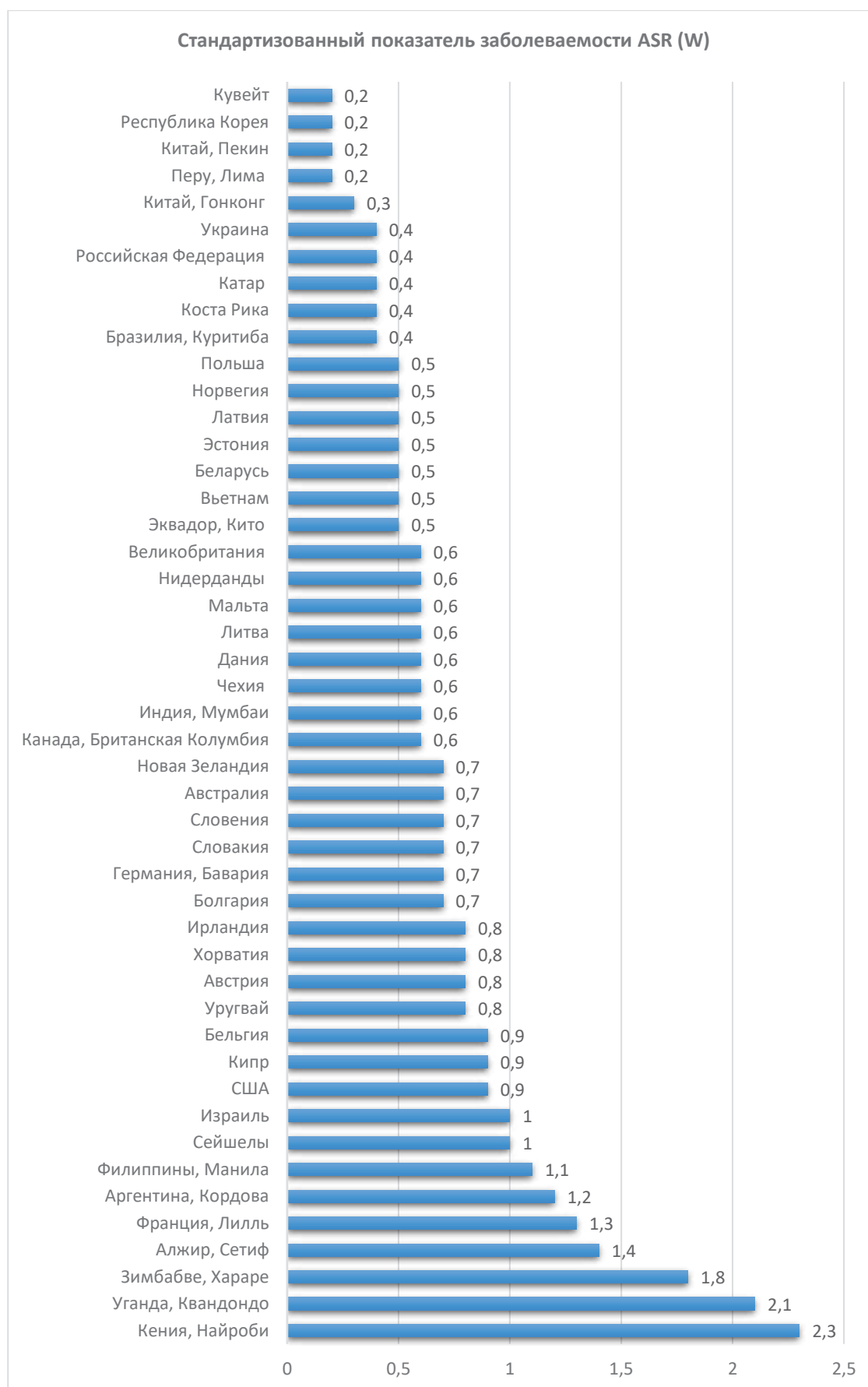


Рисунок 1. Распределение стандартизованных показателей заболеваемости мужского населения различных стран злокачественными новообразованиями молочной железы. Cancer incidence in five continents. Vol. XI. [8]

СНЕК2 и PALB2, также связаны с РМЖМ [15].

Имеется определенная взаимосвязь между РМЖМ и повышенным уровнем эстрадиола. Факторами риска РМЖМ могут состояния, повышающие уровень циркулирующих эстрогенов - нарушения функции печени, ожирение, а также поступление эстрогенов извне [1]. Мужчины с заболеваниями печени подвержены риску из-за повышенной выработки андростендиона надпочечниками и последующего перехода его через эстрон в эстрадиол [16].

Подтверждена связь ожирения и РМЖМ, что объясняется развивающейся при ожирении гиперэстрогемией. Когортное исследование Brinton et al., 2008 идентифицировало ожирение как фактор риска. Мужчины с индексом массы тела ≥ 30 имели на 80% повышенный риск рака груди по сравнению с мужчинами с индексом массы тела менее 25 (ОР = 1,79, 95% ДИ = 1,10–2,91) [11].

Дисфункция яичек также может приводить к снижению уровня тестостерона и нарушению баланса между андрогенами и эстрогенами и выступать в качестве фактора риска развития РМЖМ. Патологии яичек, такие как крипторхизм, врожденная паховая грыжа, орхидэктомия, орхит, травмы яичек и бесплодие были связаны с риском РМЖМ [1, 3]. Примерно в 30–70 % случаев рак молочной железы у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности ее узловой формы [3].

Среди других факторов риска развития РМЖМ следует отметить воздействие ионизирующей радиации, употребление алкоголя и табакокурение [11]. Работа на протяжении 3-х лет и более, связанная с контактом с бензином и продуктами его сгорания повышает ОШ для РМЖМ до 2,5 (ДИ 95%: 1,3–5,4) [17].

Травмы молочных желез также могут повышать риск развития РМЖ, что, скорее всего, связано со стимуляцией уже имеющихся предопухолевых и начальных опухолевых изменений. Среди больных РМЖ травмы встречались в 12,7 % случаев [18]. Посттравматический ангиогенез возникает как часть процесса заживления и может ускорить развитие скрытого злокачественного новообразования молочной железы [19]. Ying C et al. (2012) описывают случай посттравматической ангиосаркомы молочной железы, чрезвычайно редкой разновидности опухоли молочной железы, у пациента с историей отягощенного семейного анамнеза по злокачественным новообразованиям [20].

Заболеваемость РМЖМ увеличивается с возрастом. Средний возраст при первоначальном диагнозе инвазивного РМЖМ обычно выше, чем у женщин (68 против 62 лет) [7]. Как у мужчин, так и у женщин коэффициент РМЖ с поправкой на возраст резко возрастает к пятому десятилетию жизни. Тем не менее, к шестому десятилетию жизни у женщин наблюдается плато, а у мужчин он продолжает расти в течение седьмого десятилетия [5].

В то время как в последнее время прослеживается тенденция к диагностированию РМЖ у женщин на

все более ранней стадии, рак груди у мужчин обычно диагностируется поздно, когда шансы на выздоровление снижаются [4]. Для РМЖМ характерны более выраженные проявления заболевания, такие как больший размер опухоли, поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы на момент постановки диагноза [21–23].

У большинства пациентов с РМЖМ наблюдается безболезненное, плотное при пальпации субареолярное образование, а размер опухоли обычно больше, чем 2 см в диаметре [2]. Втягивание соска или пальпация ретроареолярного образования - частые результаты физикального обследования и могут быть первым клиническим проявлением РМЖ у мужчин [5].

Рак *in situ* у мужчин составляет примерно 10%; остальные 90% могут быть отнесены к инфильтрирующей протоковой карциноме [5, 24]. Инфильтрирующая лобулярная карцинома, медулярные поражения, канальцевые или нейроэндокринные опухоли очень редко встречаются у мужчин, как и тройной отрицательный РМЖ (TNBC) [24, 25]. РМЖ обычно экспрессируют рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR) и рецептор андрогена (AR), гормонально чувствительны, и чаще всего представляют собой односторонние опухоли [23, 24, 26].

РМЖ имеет схожие прогностические факторы у мужчин и женщин, среди которых наиболее важным является подмышечная аденопатия (характерна в 40–55% случаев РМЖМ) [2].

Несмотря на то, что маммография, ультразвуковое исследование и скинтиграфия могут быть полезными инструментами в диагностике РМЖМ, клинический осмотр и биопсия остаются основными этапами обследования мужчин с поражениями груди [2].

Инвазивная протоковая карцинома является преобладающим гистологическим подтипом при РМЖМ, а лобулярная карцинома встречается более редко. [2].

В связи с редкостью данной патологии приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больной С., 71 год, европеоидной расы, находился на стационарном лечении в Медицинском Центре Западно-Казахстанского медицинского университета имени М.Оспанова. При поступлении предъявлял жалобы на наличие образования в правой молочной железе.

Из анамнеза заболевания: В 2013 г. была травма правой молочной железы, после самостоятельного лечения отмечал сохранившееся образование примерно около 1 см. В июле 2020 была повторная травма правой молочной железы, после чего отмечался рост образования. Обратился в поликлинику и был обследован.

Результаты обследования

УЗИ молочных желез: образование правой молочной железы (3,6×2,2×5,2 см) M5.

После осмотра онкомаммолога произведена пункция образования.

Цитологическое исследование: подозрение на рак молочной железы.

Произведена трепан-биопсия опухолевого образования.

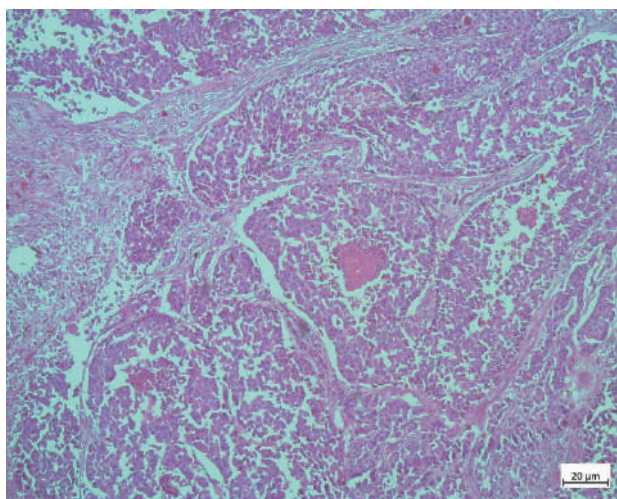
Гистологическое исследование: протоковый рак молочной железы.

После обсуждения мультидисциплинарной группой (МДГ) выставлен клинический диагноз: Карцинома правой молочной железы StII T2NxM0. Согласно стандарту протокола диагностики и лечения злокачественных новообразований рекомендовано оперативное лечение. Пациент был амбулаторно обследован и поступил в отделение онкохирургии Медицинского центра ЗКМУ.

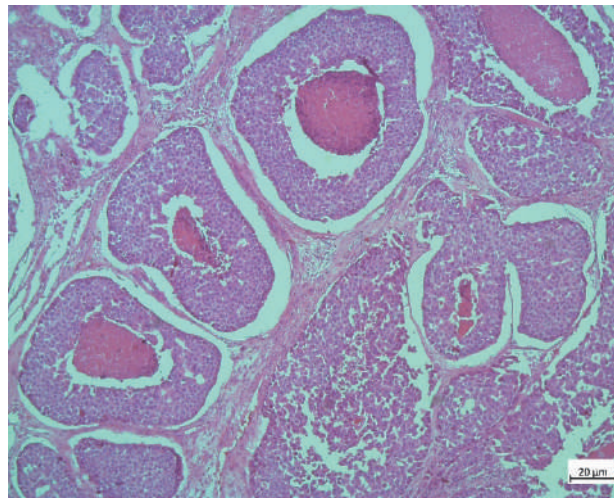
Анамнез жизни: Рос и развивался соответственно полу и возрасту. Наследственность отягощена – отец умер от рака гортани. Гемотрансфузий и операций не было. В анамнезе две травмы правой молочной железы. Употребление алкоголя – изредка. Курит по две пачки сигарет в день на протяжении как минимум 40 последних лет. ПЦР на COVID-19 – отрицательно.

Данные объективного обследования: Общее состояние удовлетворительное. Телосложение астеническое. Сознание ясное. Положение в постели активное. Больное нормального питания. Кожа и слизистые оболочки обычной окраски, тургор кожи сохранен. Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем патологии при осмотре не выявлено.

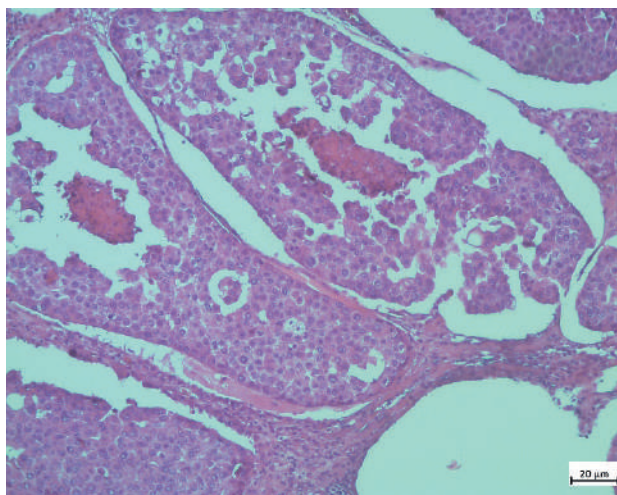
Локально: В правой молочной железе образование



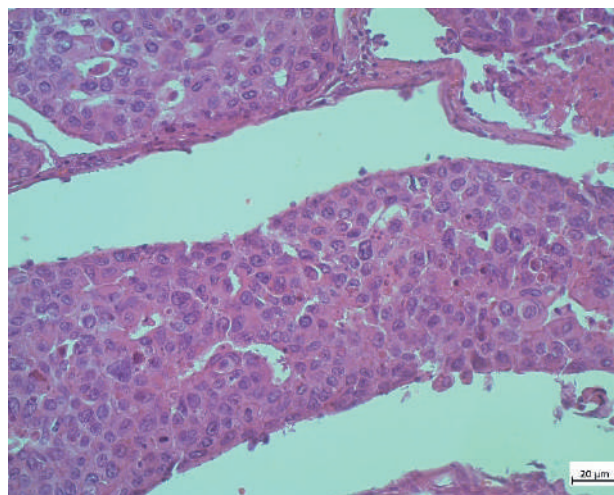
а



б



в



г

Рисунок 2. Внутрипротоковый рак молочной железы.

Полиморфные опухолевые клетки инвазируют строму молочной железы (а-г). Светлые клетки, характерные для мужского рака молочной железы. Выражен клеточный полиморфизм. Клетки разных размеров (б). В просвете протоков имеются массивные некротические массы. (б, в, г). Многочисленные патологические митозы (в, г). Поздняя телофаза, цитотомия (в). Клетки полиморфны, имеют уродливые очертания (г).

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а - × 50; б, в - × 100, г × 200.

около 4 см, с нечеткими контурами. В правой аксиллярной области лимфоузел до 1,0 см, подвижный, безболезненный. Левая молочная железа без особенностей.

ОАК: гемоглобин – 155 г/л, эритроциты – $4,93 \times 10^{12}$, тромбоциты – 186×10^9 , лейкоциты – $8,4 \times 10^9$, СОЭ – 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,9 ммоль/л, белок – 67 г/л, креатинин – 81 г/л, мочевины – 8,7 мкмоль/л, АлАТ – 12,6 МЕ/л, АсАТ – 16МЕ/л, общий билирубин – 10,3 мкмоль/л, прямой билирубин – 2 мкмоль/л.

ОАМ – относительная плодность – 2020, цвет – светло-желтый, лейкоциты – 4 в поле зрения, эритроциты – 2 в поле зрения, белок отсутствует.

Коагулограмма – ПТВ – 9,7, ПТИ – 131 %, МНО – 0,88, АЧТВ – 26,69, фибриноген – 2,93 г/л.

Инструментальные исследования:

УЗИ почек: Хронический пиелонефрит.

УЗИ органов брюшной полости: Диффузные изменения паренхимы печени. Хронический холецистит. Хронический панкреатит.

Рентгенография грудной клетки: органы грудной полости в норме.

Эхокардиография: Стенка аорты уплотнена. Увеличена полость левого предсердия. Насосная функция левого желудочка сохранена. ФВ 55 %. Диастолическая дисфункция обоих желудочков. Небольшая аортальная, митральная, трикуспидальная и на клапане легочной артерии регургитация.

Заключение кардиолога: Ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия.

Проведена односторонняя радикальная мастэктомия справа.

Патолого-гистологическое исследование операционного материала (кожа, опухоль, сосок, 9 лимфоузлов):

Макропрепарат: Молочная железа с окружающей жировой клетчаткой. В окружающей клетчатке лимфоузлы не обнаружены. В центральном квадранте в области ареолы опухолевый узел размерами $5 \times 3,5 \times 3$ см с четкими контурами, бежевого цвета с желтым крапом, с инвазией в кожу. При разрезе опухолевого узла отмечается наличие кистозной полости 3 см с геморрагическим содержимым и гладкой выстилкой. Вместе с жировой тканью размером $2,5 \times 2 \times 1 - 10 \times 4 \times 3$ см 9 лимфоузлов диаметром 0,5-2 см, плотной консистенции, белого и серого цвета. Сосок не втянут.

Патогистологическое заключение: Инвазивная неспецифическая карцинома (Рис. 2-3) с инвазией в сосок, кожу (Рис. 4), метастазы в одном из лимфоузлов (из 9 присланных) (Рис. 5).

Больной выписан на амбулаторное лечение с наблюдением хирурга и онколога.

В рассмотренном клиническом случае пожилой возраст больного (72 года), несомненно, является одним из факторов риска развития мужского рака молочной железы. Пожилой возраст больного обуславливает

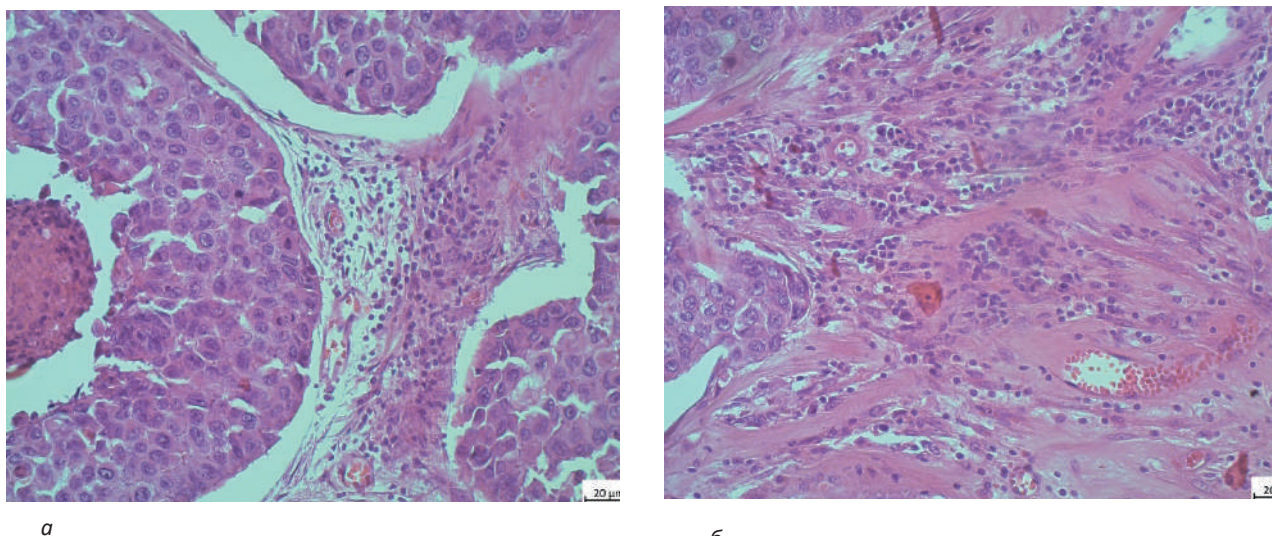
развитие связанной с андропаузой андрогенной недостаточности, изменяющей соотношение тестостерона и эстрогенов в организме мужчины. Что же касается остальных факторов риска РМЖМ, приведенных в Таблице 1, данному клиническому случаю соответствует лишь незначительная их часть.

Таблица 1. Факторы риска развития рака молочной железы у мужчин (РМЖМ)

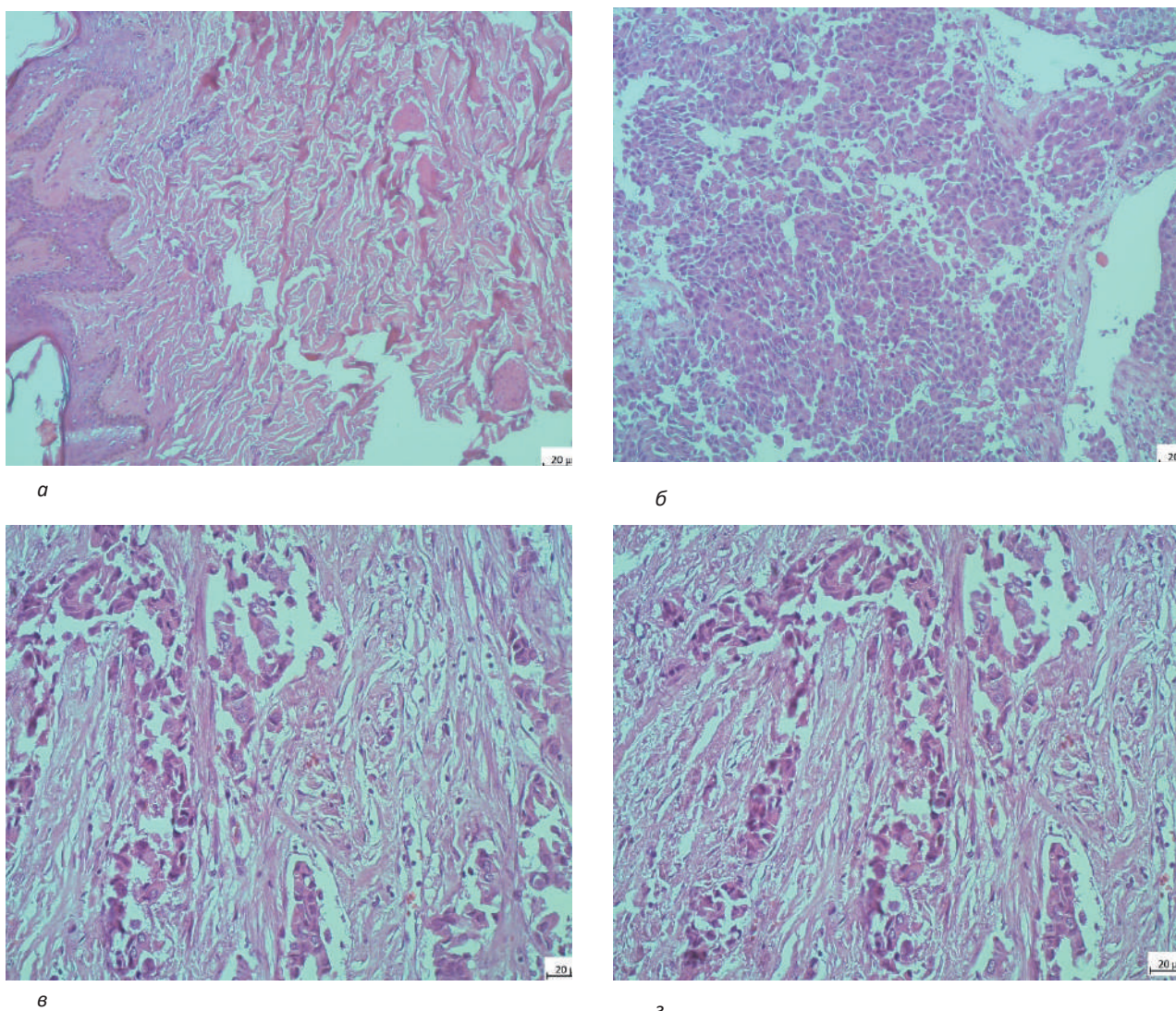
| |
|---|
| Демографические |
| Пожилой возраст |
| Черная раса |
| Семейные / генетические |
| Положительный семейный анамнез по РМЖ |
| Еврейские корни |
| Носительство генетических мутаций |
| BRCA2 (сильная связь) |
| CHEK2, PALB2, PTEN, p53, BRCA1 (слабая связь) |
| Синдром Клайнфельтера |
| Дисбаланс андрогенов / эстрогенов |
| Цирроз печени |
| Ожирение |
| Дисфункция яичек (крипторхизм, травмы, орхидэктомия и т.п.) |
| Эстрогенотерапия |
| Гинекомастия |
| Внешние воздействия |
| Радиация |
| Алкоголь |
| Курение |
| Электромагнитное излучение |
| Бензин и продукты его сгорания |
| Травмы и воспалительные процессы в молочной железе |

Расовая и этническая принадлежность пациента не повышает риск развития данного заболевания. Пациент имеет отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям (рак гортани у отца), но случаев РМЖ в его семье ни у женщин, ни у мужчин, с его слов, не отмечалось. Проверка на носительство генетических мутаций, в частности, мутаций в гене BRCA2, не проводилась. Однако, известно, что мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обуславливают высокую частоту «семейных» случаев как РМЖ, так и других гормонозависимых злокачественных новообразований - рака яичников и рака простаты [27]. Однако в семейном анамнезе пациента случаи рака этих локализаций не отмечены, что с известной степенью вероятности может позволить предположить, что генетический фактор не является фактором риска в данном случае.

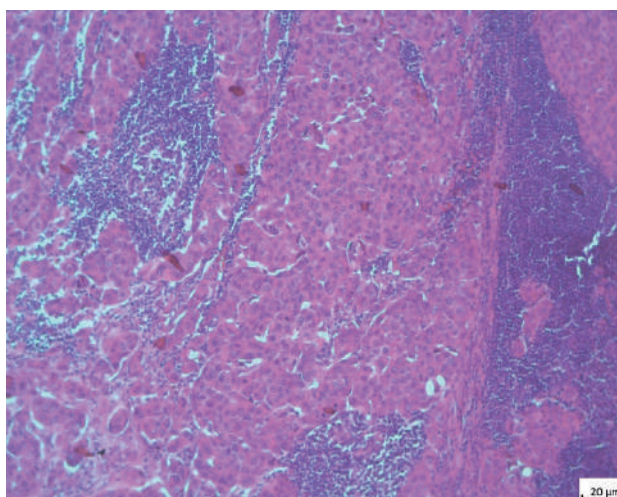
Одним из факторов риска РМЖМ является синдром Клайнфельтера – хромосомная aberrация с изме-



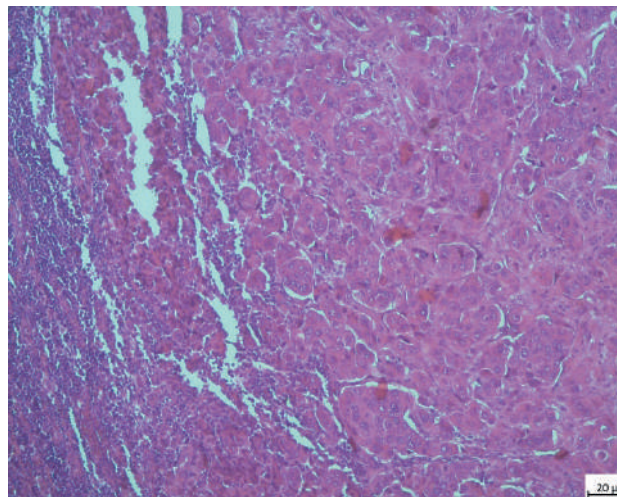
а б
Рисунок 3. Внутрипротоковый рак молочной железы (а, б). В строме – полнокровные сосуды и воспалительная клеточная инфильтрация. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: - × 200.



а б
в г
Рисунок 4. Сосок молочной железы. Поверхностный неизмененный участок соска. Многослойный плоский эпителий, соединительная ткань, гладкомышечные клетки (а). Глубокие слои соска. Инвазия опухолевыми клетками (б). Опухолевые клетки между соединительнотканнными волокнами (в, г). Окраска: гематоксилином и эозином.
Ув.: а, б - × 100, в, г × 200.



а



б

Рисунок 5. Метастаз опухоли в подмышечный лимфатический узел. Опухолевая инфильтрация лимфоузла. Среди сохранных участков лимфоузла имеются множественные рассеянные комплексы опухолевых клеток, представленные светлыми клетками (а, б). Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: а - $\times 50$; б - $\times 100$.

нением числа половых хромосом (XXY) в кариотипе мужчины. Наличие лишней X-хромосомы обуславливает смещение баланса андрогенов / эстрогенов и развитие гиперэстрогении с характерными изменениями фенотипа в сторону феминизации. Однако больной не имеет никаких характерных внешних признаков данного синдрома.

Пациент имеет астеническое телосложение, что исключает влияние гиперэстрогении, развившейся вследствие ожирения. Другие факторы, способствующие возникновению гиперэстрогении, такие как дисфункция яичек, терапия эстрогенами, гинекомастия, также не наблюдаются в данном случае. У пациента диагностированы хронический холецистит и диффузные изменения паренхимы печени, однако биохимические анализы, могущие указывать на наличие серьезных проблем с гепатобилиарной зоной (общий белок, мочевины, АЛТ, АсАТ, билирубин), у пациента в пределах нормы и фактор гиперэстрогении на фоне

цирротических изменений в печени не может рассматриваться в данном случае.

Большинство женщин и мужчин с раком груди не имеют ни одного из признанных факторов риска, что указывает на пробелы в наших знаниях об эпидемиологии этого заболевания [28, 29].

Однако в данном клиническом случае можно выделить три фактора, большинством авторов рассматриваемые как весьма вероятные факторы онкогенеза РМЖМ – курение, действие бензина и продуктов его сгорания и травма с последующим воспалительным процессом в молочной железе. Пациент курит на протяжении всей взрослой жизни не менее двух пачек сигарет в день. Вся его профессиональная деятельность на протяжении десятков лет была связана с продуктами сгорания бензина, он работал водителем. И, собственно, появление новообразования, связано именно с двойной физической травмой молочной железы.

Список литературы / References:

- Leon-Ferre RA, Giridhar KV, Hieken TJ, Mutter RW, Couch FJ, Jimenez RE et al. A contemporary review of male breast cancer: current evidence and unanswered questions. *Cancer Metastasis Rev.* 2018;37(4):599-614. doi:10.1007/s10555-018-9761-x.
- Reis LO, Dias FG, Castro MA, Ferreira U. Male breast cancer. *Aging Male.* 2011;14(2):99-109. doi:10.3109/13685538.2010.535048.
- Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol.* 2013;717(1-3):71-83. doi:10.1016/j.ejphar.2013.03.037.
- Zurrida S, Nolè F, Bonanni B, Mastropasqua MG, Arnone P, Gentilini O, Latronico A. Male breast cancer. *Future Oncol.* 2010 Jun;6(6):985-91. doi: 10.2217/fon.10.55.
- Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):37-48. doi:10.1007/s10549-018-4921-9.
- Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population-based study. *Cancer.* 2013 May 1;119(9):1611-7. doi: 10.1002/cncr.27905.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller DBK, Altekruse SF, Kosary CL et al (2016) SEER cancer statistics review, 1975–2013. 2016, National Cancer Institute: Bethesda, MD.
- Cancer incidence in five continents. Vol. XI. URL: <https://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Default.aspx>. Accessed 1 September 2020.
- Показатели Онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические материалы). Алматы. 2019.210.
- Показатели Онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические материалы). Алматы. 2019.210. (In Russian)

10. Zehr KR. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Men. *Radiol Technol*. 2019 Sep;91(1):51M-61M. PMID: 31471487.
11. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2014 May;106(5):dju117]. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt465. doi:10.1093/jnci/djt465.
12. Rudlowski C. Male Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(3):183-189. doi: 10.1159/000136825.
13. Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M, Gulino M, Frati P, Ottini L. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24 Suppl 8:viii75-viii82. doi: 10.1093/annonc/mdt316.
14. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY et al (2016) Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 18(1):15. doi: 10.1186/s13058-016-0671-y.
15. Vogel Postula KJ, Andolina LM, Theobald K, McGill AK, Sutcliffe E, Arvai KJ et al (2018) The role of multi-gene hereditary cancer panels in male patients with breast cancer. *Cancer Res* 78(4 Suppl):PD7-P11.
16. Gómez-Raposo C, Zambrana Tévar F, Sereno Moyano M, López Gómez M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010 Oct;36(6):451-7. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.002.
17. Hansen J. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. 2000. *Am.J.Ind.Med.*37:349-352.
18. Писарева ЛФ, Бояркина АП, Панферова ЕВ, Ананина ОА, Одицова ИН. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;5(53):12-17.
Pisareva LF, Bojarkina AP, Panferova EV, Ananina OA, Odincova IN. Zabolevaemost' rakom molochnoj zhelezy zhenskogo naselenija Irkutskoj oblasti. Faktory riska. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012;5(53):12-17. (In Russian)
19. Hashmi S, Zolfaghari L, Levine PH. Does secondary inflammatory breast cancer represent post-surgical metastatic disease? *Cancers (Basel)*. 2012 Feb 20;4(1):156-64. doi: 10.3390/cancers4010156.
20. Cao Y, Panos L, Graham RL, Parker TH 3rd, Mennel R. Primary cutaneous angiosarcoma of the breast after breast trauma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012 Jan;25(1):70-2. doi: 10.1080/08998280.2012.11928788.
21. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2114-22. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5729.
22. Giotta F, Acito L, Candeloro G, Del Medico P, Gadaleta-Caldarola G et al. Eribulin in Male Patients With Breast Cancer: The First Report of Clinical Outcomes. *Oncologist*. 2016 Nov;21(11):1298-1305. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0022.
23. Arslan UY, Oksüzöğlü B, Özdemir N, Aksoy S, Alkış N et al. Outcome of non-metastatic male breast cancer: 118 patients. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):554-60. doi: 10.1007/s12032-011-9978-9.
24. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F, Giordano SH, Tryfonidis K et al. Pathological characterisation of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:219-227. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.034.
25. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018 Feb 1;29(2):405-417. doi: 10.1093/annonc/mdx651.
26. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1434-43. doi: 10.1093/annonc/mdt025.
27. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):244-55. doi: 10.7326/M15-0969.
28. Fentiman IS. Male breast cancer is not congruent with the female disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;101:119-124. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.02.017.
29. Madeira M, Mattar A, Passos RJ, et al. A case report of male breast cancer in a very young patient: what is changing?. *World J Surg Oncol*. 2011;9:16. Published 2011 Feb 3. doi:10.1186/1477-7819-9-16.

**МАРАТ ОСПАНОВ АТЫНДАҒЫ БҚМУ ПРОФЕССОРЛЫҚ-ОҚЫТУШЫЛАР
ҚҰРАМЫ АРАСЫНДА СЫБАЙЛАС ЖЕМҚОРЛЫҚҚА ҚАРСЫ ШАРАЛАРДЫ
ДАМУ****Е.Ш. ШАЙХИМОВ, А.Р. КАШКИНБАЕВА, Л.М. ЖАМАЛИЕВА**

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Кашкинбаева А.Р. – <https://orcid.org/0000-0001-7173-0770>; SPIN 3544-3472Жамалиева Л.М. - <https://orcid.org/0000-0003-3625-3651>; SPIN 5887-4690Citation/
библиографиялық сілтеме/
библиографиялық ссылақ:

Shaikhimov YeSh, Kashkinbayeva AR, Zhamaliyeva LM. Development of anti-corruption measures among the teaching staff of West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):202-205.

Шайхимов ЕШ, Кашкинбаева АР, Жамалиева ЛМ. Развитие мер по противодействию коррупции среди профессорлық-оқытушылар құрамы арасында сыбайлас жемқорлыққа қарсы шараларды дамыту. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):202-205.

Шайхимов ЕШ, Кашкинбаева АР, Жамалиева ЛМ. Развитие мер по противодействию коррупции среди ППС ЗКМУ имени Марата Оспанова. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(3):202-205.

Development of anti-corruption measures among the teaching staff of West Kazakhstan Marat Ospanov Medical UniversityYe.Sh. Shaikhimov, A.R. Kashkinbayeva, L.M. Zhamaliyeva
West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The new political course of our state raises corruption to the rank of a direct threat to national security and aims the state and society to join efforts in the fight against this negative phenomenon.

Therefore, the eradication of corruption is possible only if there is a mature public culture of integrity, which requires large-scale education, the creation of an atmosphere of trust in society, and the establishment of respect for the spirit and letter of the law. Thus, only education bodies free from corruption are able to effectively carry out their activities, provide high-quality and timely educational services, take measures to protect the rights of the teaching staff of the university, students, the interests of society and the state.

Keywords: education, higher education, corruption, corruption risks, anti-corruption**Марат Оспанов атындағы БҚМУ профессорлық-оқытушылар құрамы арасында сыбайлас жемқорлыққа қарсы шараларды дамыту**Е.Ш. Шайхимов, А.Р. Кашкинбаева, Л.М. Жамалиева
Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Біздің мемлекетіміздің жаңа саяси бағыты – сыбайлас жемқорлықты ұлттық қауіпсіздікке тікелей қауіп-қатер қатарына қояды және мемлекет пен қоғамды осы келенсіз құбылыспен күресте күш-жігерді біріктіруге бағыттайды.

Сондықтан сыбайлас жемқорлықты жою ауқымды ағартуды, қоғамда сенім кеңістігін құруды, заң рухы мен әрпін құрметтеуді бекітуді талап ететін парасаттылықтың жетілген қоғамдық мәдениеті бар кезде ғана мүмкін болады. Осылайша, сыбайлас жемқорлықтан ада білім беру органдары ғана өз қызметін тиімді жүзеге асыруға, білім беру қызметтерін сапалы және уақтылы көрсетуге, ЖОО-ның профессорлық-оқытушылық құрамының, студенттердің құқықтарын, қоғам мен мемлекеттің мүдделерін қорғау жөнінде шаралар қабылдауға қабілетті.

Негізгі сөздер: білім, жоғары білім, сыбайлас жемқорлық, сыбайлас жемқорлық тәуекелдері, сыбайлас жемқорлыққа қарсы іс-қимыл.**Развитие мер по противодействию коррупции среди ППС ЗКМУ имени Марата Оспанова**Е.Ш. Шайхимов, А.Р. Кашкинбаева, Л.М. Жамалиева
Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Ақтөбе, Казахстан

Новый политический курс нашего государства возводит коррупцию в ранг прямой угрозы национальной безопасности и нацеливает государство и общество, на объединение усилий в борьбе с этим негативным явлением.

Поэтому искоренение коррупции возможно только при наличии зрелой общественной культуры добропорядочности, что требует масштабного

Шайхимов Е.Ш.
e-mail: shaikhimov@mail.ruReceived/
Келіп түсті/
Поступила:
21.02.2020.Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
16.09.2020.ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

просвещения, создания атмосферы доверия в обществе, утверждения уважения к духу и букве закона. Таким образом, только свободные от коррупции органы образования, способны эффективно осуществлять свою деятельность, качественно и своевременно оказывать образовательные услуги, принимать меры по защите прав профессорско-преподавательского состава вуза, студентов, интересов общества и государства.

Ключевые слова: образование, высшее образование, коррупция, коррупционные риски, противодействие коррупции

Біздің мемлекетіміздің жаңа саяси бағыты – сыбайлас жемқорлықты ұлттық қауіпсіздікке тікелей қауіп-қатер қатарына қояды және мемлекет пен қоғамды осы келеңсіз құбылыспен күресте күш-жігерді біріктіруге бағыттайды. Қазақстанның осы маңызды мәселе бойынша қағидаттық ұстанымын білдіретін еліміздің басты стратегиялық құжаты, мемлекеттің алдағы жылдардағы сыбайлас жемқорлыққа қарсы саясатының негізі болып табылады. Сыбайлас жемқорлық мемлекеттік басқарудың тиімділігін, елдің инвестициялық тартымдылығын төмендететіні, әлеуметтік-экономикалық қарыштап дамуды тежейтіні баршаға мәлім [1, 2].

Құқық бұзушылықтарды жасау себептері мен жағдайларын жоюға деген Қазақстан Республикасы басшылығының қызығушылығы, ведомстволық мүдделерден арылуға және қоғамның қажеттіліктеріне барынша сәйкес келетін проблемалық мәселелердің шешімдерін дәл анықтауға мүмкіндік береді. Халықаралық сарапшылар, сыбайлас жемқорлық тәуекелділігін талдауды, сыбайлас жемқорлықпен күрестің тиімді, алдын алу тетігі ретінде мойындайды [3].

2018 жылы Трансперенси Интернешнл Қазақстанға жемқорлық деңгейі бойынша 180 елдің тізімінде 124 орынды берді [5].

Сыбайлас жемқорлыққа қарсы қызмет саласындағы халықаралық ынтымақтастықты белсенді жүзеге асыру саласында, жоғарыда айтылған құндылықтар негізінде, Агенттік құрылым құрылып, оған ең сәтті қолданыста жүрген сыбайлас жемқорлыққа қарсы шетелдік ұжымдардың үлгісі алынды. Соның арқасында, тек алдын алу, тәрбиелеу және қылмыстық-құқықтық шаралардың ұтымды үйлесуі ғана, сыбайлас жемқорлыққа қарсы күресте, шешуші бетбұрыс жасауға мүмкіндік береді.

Сыбайлас жемқорлық Агенттігі қауіп факторларының түрлерін анықтай отырып, сыбайлас жемқорлықтың қауіп факторларының құқықтық актілерге не жататындығын көрсетті. Оған:

- белсенді сыбайлас жемқорлық;
- пара беру;
- пассивті сыбайлас жемқорлық;
- пара алу;
- ықпал ету саудасы;
- қателіктер;
- өкілеттіктен немесе қызметтік өкілеттіктен асып кету;
- мүдделер қақтығысы;

- заңсыз баю;
- қаражатты және / немесе мүлікті мақсатсыз пайдалану;
- қоғамдық меншікті және / немесе қаражатты заңсыз пайдалану;
- сыртқы факторлардың қаражатын алдау;
- орынсыз әсерді жүзеге асыру;
- сыйлықтардың құқықтық режимін сақтамау;
- жарнаманы шектеудің құқықтық режимін сақтамау;
- мемлекеттік қызмет аясында үйлесімсіздік құқықтық режимін бұзу;
- мемлекеттік қызметтегі иерархиядағы шектеулердің құқықтық режимін бұзу;
- тұтастық оқиғаларына төзбеушілік ережелерін бұзу;
- этикалық және деонтологиялық нормаларды сақтамау;
- қабылдау және жылжыту ережелерін бұзу;
- қол жетімділігі шектеулі ақпараттың ағуы;
- қылмыстық жолмен алынған ақшаны жылыстату;
- салық төлеуден жалтару;
- алаяқтық;
- қызметтік жалғандық.

Қылмыстық кодексте, әкімшілік құқық бұзушылық туралы кодексте және т.б. сәйкес бұзушылықтардың басқа түрлері де көрсетілуі керек [6].

Тілдің жетіспеушілігімен және келесі бағыттардағы сыбайлас жемқорлықтың алдын алу тетіктерінің болмауымен байланысты әдеттегі болуы мүмкін қауіп факторлары:

- тілдік тұжырымдар;
- заңнамалық үйлесімділік;
- ақпараттың ашықтығы мен қол жетімділігі;
- тұлғалардың құқықтары мен міндеттерін жүзеге асыру;
- мемлекеттік органдардың өкілеттіктерін жүзеге асыру;
- бақылау тетіктері;
- жауапкершілік және санкциялар.

Сондықтан, Мемлекет басшысының 2019 жылғы 13 маусымдағы №12 Жарлығына сәйкес Сыбайлас жемқорлыққа қарсы іс-қимыл ұлттық бюросы Қазақстан Республикасының Сыбайлас жемқорлыққа қарсы Агенттігі болып қайта құрылды. Ол қазір сыбайлас жемқорлыққа қарсы күресте ерекше кешенді, құрамға ие, тәуелсіз құқық қорғау органы болып табылады [4].

Осы негіздер бойынша, Агенттіктің миссиясы мына алқалық тұрғыда тұжырымдалған: бұл Қазақстан азаматтары мен мемлекеттік институттарын әділеттілік, адалдық, сенім негізінде сыбайлас жемқорлықты Қазақстан халқының әл-ауқаты үшін жою арқылы қорғайтын ашық, кәсіби және тиімді құқық қорғау органы болуы керек.

Әрине, қазіргі жағдайда кез-келген университет табысқа тек, жаңадан құрылған «Саналы ұрпақ» жобалық кеңсесінің, академиялық адалдық лигасының нақты және тиімді қолдауымен, мектептерде және университеттерде сыбайлас жемқорлықтан бас тартуды қалыптастыру бойынша жұмыс жүргізіліп жатқан кезде ғана жете алады [6].

Transparency Kazakhstan агенттігімен бірлесу арқылы бүкіл елде сыбайлас жемқорлыққа қарсы мектептер ашты. Қазақстан Республикасы Президентінің жанындағы Мемлекеттік басқару академиясы, жоғары оқу орындарының студенттері үшін тұңғыш рет жазғы тұтастық мектептерде оқытулар өткізуде. Оның мақсаты жастар ортасында сыбайлас жемқорлыққа қарсы мінез-құлық моделін қалыптастыру және жаңа формациядағы сыбайлас жемқорлыққа қарсы қозғалыстың жас өкілдерін дайындап оқыту болып табылады.

Бұл жұмыстың мақсаты Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінде сыбайлас жемқорлыққа қарсы заңнаманың талаптарын сақтауды, сыбайлас жемқорлық көріністерінің алдын алуға, жолын кесуге және шектеуге бағытталған, практикалық шараларды ұйымдастыру мен жүзеге асыру болып табылады. Әдетте, сыбайлас жемқорлықтың алдын алу, оның салдарымен күрестен гөрі әлдеқайда тиімді. Сондықтан сыбайлас жемқорлықтың алғышарттарын, оның себептері мен жағдайларын жою және оның деңгейін төмендету бойынша кешенді шаралар қабылдау арқылы алдын алуға ерекше назар аудару қажет.

Марат Оспанов атындағы БҚМУ Үздіксіз біліктілікті дамыту орталығында профессорлық-оқытушылық құрамының құқықтық санасын арттыру мақсатында, 2019 жылдың қазан айынан бастап аптасына 2 рет, 3 сағаттық сыбайлас жемқорлыққа қарсы курстар ұйымдастырылды.

Сабақтарда сыбайлас жемқорлыққа ықпал ететін негізгі факторларға:

- академиялық адалдықты сақтау ережелері;
- сыбайлас жемқорлық құқық бұзушылық түрлері;
- университеттердің академиялық ерекшелігінен туындайтын сыбайлас жемқорлық картасы. Нақтырақ айтсақ:
 - университетке үміткерлерді қабылдау;
 - бос стипендиялар мен ғылыми зерттеу гранттарын бөлу;
 - жатақханадағы орындарды бөлу;
 - академиялық құжаттарды бұрмалау және академиялық жалғандық үшін жауапкершілікті негіздеу;
 - студенттердің оқу үлгеріміне бақылау жасау;
 - «Таза сессия» процедурасының бұзылуы сияқты мәселелер жатады.

Бүгінгі таңда, университетіміздің оқытушылар құрамының 80 пайыздайы оқудан өтті. Біз университеттің барлық оқытушылары толық ақпараттанғанша оқытуды жалғастырамыз. Тренингтің негізінде барлық оқытушылар, студенттердің плагиаттық жұмысын, сөз байласуын, алаяқтығын, жалғандықтарын тексеріп, тиісті бағдарламалықтығымен қамтамасыздандырып және университеттің уәкілетті лауазымды тұлғалары растаған, басқа да сенімді әдістер арқылы тексерілетіндігі туралы, ақпарат беруді қамтамасыз етуі керек. Плагиат, курстық жұмыстарды (жобаларды) сатып алу және сату, қорытынды емтихандардың қарапайым ережелерін бұзу қалыптан тыс болып саналады және білім беру процесіне қатысушыларға қарсы ауыр бұзушылық ретінде қабылданады. Сонымен қатар, басқа адамдардың материалдарын пайдалануға да, студенттің ағымдық немесе қорытынды жұмысын бағалау процедурасын бұзуға да жол берілмейді.

Оқыту барысында академиялық тұтастықты бұзғаны үшін жауапкершілікке назар аударылады, оған студенттер, оқытушылар мен ЗКМУ қызметкерлері жауап береді. Университет басшылығы мен профессорлық-оқытушылық құрамы академиялық адалдықтың көріністерін анықтауға, алдын алуға және тәртіпке тартуға жауапты.

Сонымен, академиялық адалдық – бұл білім беру қызметтерінің сапасына байланысты болатын сенімділікті бұзу. Оқу тәртібін бұзудың кез келген жағдайы объективтілік, дәйектілік, әділеттілік, уақтылы шешу және қосымша тергеу принциптері негізінде қаралатын болады. Тренингке қатысушылар академиялық адалдық қағидаттарын бұзғаны үшін моральдық жауаптылыққа ие екенін ұмытпауы керек.

Оқу тәртібін бұзу жағдайлары жеке-жеке қаралады, нәтижесінде студент жұмыс нәтижелерін, бақылау шараларын орындау үшін қанағаттанарлықсыз рейтингті жою арқылы жазалануы мүмкін, оған ескерту, сөгіс, ал Кодекстің өрескел немесе жүйелі түрде бұзылған жағдайда университеттен шығарылуы мүмкін. Сондай-ақ, оқу барысында парақорлық, алаяқтық, студенттің бағаланған жұмысын орындау кезінде мәліметтерді бұрмалау, семестрлік жұмыс, магистрлік диссертацияны сату, университет оқытушысы / қызметкері тәртіптік жазаға тартылады [7].

Қорытындылай келе, сыбайлас жемқорлықты жою тек қана білімді қоғамға деген сенім атмосферасын құруды және заңның рухы мен затына құрметпен қарауды талап ететін, жетілдірілген қоғамдық тұтастық мәдениеті болған жағдайда ғана мүмкін екендігіне назар аударғымыз келеді. Осылайша, сыбайлас жемқорлықтан арылған оқу орындары ғана, өз қызметін тиімді жүзеге асыра алады, сапалы және уақтылы білім беру қызметін көрсете алады, университет профессорлық-оқытушылық құрамының, студенттердің құқықтарын, қоғам мен мемлекеттің мүдделерін қорғау үшін шаралар қолдана алады.

Список литературы:

1. О противодействии коррупции. Закон РК от 18.11.2015г.
O protivodeistvii korrupcii. Zakon RK ot 18.11.2015g. (In Russian)
2. О государственной службе. Закон РК от 23.11.2015г.
O gosudarstvennoi slujbe. Zakon RK ot 23.11.2015g. (In Russian)
3. Закон о правовых актах. Закон РК от 06.04.2016 г., № 480- VЗРК
Zakon o pravovih aktah. Zakon RK ot 06.04.2016 g., № 480_ VZRK (In Russian)
4. Указ Президента РК по делам государственной службы и Агентства РК по противодействию коррупции. 22.07.2019г., №74
Ukaz Prezidenta RK po delam gosudarstvennoi slujbi i Agentstva RK po protivodeistviyu korrupcii. 22.07.2019g., №74 (In Russian)
5. Коррупция в Казахстане – Материал из Википедии — свободной энциклопедии;
Korrupciya v Kazahstane – Material iz Vikipedii — svobodnoi enciklopedii; (In Russian)
6. «Қазақстан Республикасының Сыбайлас жемқорлыққа қарсы іс-қимыл агенттігі (АНТИКОР)», (Астана, 2019); «Қазақстан Respublikasinin Sibailas jemqorliqqa qarsi is-qimil agenttigi _ ANTIKOR» _ Astana_ 2019,; (In Kazakh)
7. 2015-2025 жылдарға арналған Қазақстан Республикасының сыбайлас жемқорлыққа қарсы стратегиясы.
8. 2015-2025 jildarga arналған Qazaqstan Respublikasinin sibailas jemqorliqqa qarsi strategiyasi. (In Kazakh)

ШОЛУ МАҚАЛА

1. А.К. Муканова, М.Р. Мадиева, М.Ж. Еспенбетова, А.А. Крыкпаева, Ж.М. Жуманбаева
**ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНЕ ӘКЕЛЕТІН КЕЙБІР ГЕНЕТИКАЛЫҚ
МАРКЕРЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ БОЛЖАУЛЫҚ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ: ӘДЕБИ ШОЛУ. 112**
2. Г.Ж. Токтибаева, А.Д. Ефимова, О.В. Гребенева
**АТМОСФЕРАЛЫҚ АУАНЫҢ ЖАЙ-КҮЙІН ЖӘНЕ ОНЫҢ НЕГІЗГІ
ЛАСТАҒЫШТАРЫНЫҢ АДАМ АҒЗАСЫНА ТЕРІС ӘСЕРІН ТАЛДАУ: ӘДЕБИ ШОЛУ 122**
3. А. Харин, Б.К. Койчубеков, Б.К. Омаркулов
**ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДЫҢ КАДРЛЫҚ РЕСУРСТАРЫН ЖОСПАРЛАУДАҒЫ ӨРТҮРЛІ
ЕЛДЕРДІҢ ТӘСІЛДЕРІН, СТРАТЕГИЯЛАРЫ МЕН ТӘЖІРИБЕСІН ТАЛДАУ:
ӘДЕБИ ШОЛУ 130**

ТҮПНҰСҚА МАҚАЛА

4. Ф.К. Балмағанбетова, А. Аманжолқызы, Р.Е. Нургалиева, А.Н. Жексенова, Р.Р. Тухватшин, А.Т. Калдыбаева,
Г.Е. Таскожина, Д.К. Егизбаева
**СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ ӘЙЕЛДЕР ҚЫНАБЫНЫҢ
МИКРОБИОЦЕНОЗЫ 139**
5. Г.К. Кошмағанбетова, Л.М. Жамалиева, А.Р. Кашкинбаева, Г.С. Дильмагамбетова
**МСQ ТЕСТ ТАПСЫРМАЛАРЫНЫҢ САПАСЫН КҮРДЕЛІЛІК ЖӘНЕ
ДИСКРИМИНАТИВТІЛІК КӨРСЕТКІШТЕРІ БОЙЫНША БАҒАЛАУ:
КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ 146**
6. А.А. Мамырбаев, А.М. Макенова, У.А. Сатыбалдиева, В.М. Сабырахметова, Ж.Т. Нургазин
**ЖАҢАЖОЛ МҰНАЙ ЖӘНЕ ГАЗ ӨНДІРУ КЕН ОРНЫ АЙМАҒЫНДА ҚОРШАҒАН ОРТА
НЫСАНДАРЫНЫҢ САПАСЫН КЕШЕНДІ ЭКОЛОГИЯЛЫҚ-ГИГЕНАЛЫҚ
БАҒАЛАУ 152**
7. Л.Г. Назарян, А.Б. Барсегян, М.Г. Симонян, А.Э. Тадевосян
**ТҮТЫНУШЫЛАРДЫҢ АРМЕНИЯ РЕСПУБЛИКАСЫНДА ДӘРІХАНА
ҚЫЗМЕТКЕРЛЕРІНІҢ ҰСЫНҒАН ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ КӨМЕГІНЕ
ҚАНАҒАТТАНУЫ 161**
8. Г.А. Наурызбаева, А.О. Байзуллина, Г.К. Кошмағанбетова, Б.С. Атжаксынова
**AGREE II ҚҰРАЛЫН ПАЙДАЛАНА ОТЫРЫП, ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТИ
ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ХАТТАМАСЫНЫҢ
ӘДІСНАМАЛЫҚ САПАСЫН БАҒАЛАУ 167**
9. Д.К. Сатмбекова, У.М. Датхаев, Р.А. Омарова, Т.К. Дуйсенова
**КӘДІМГІ ШАШЫРАТҚЫ (CICHORIUM INTYBUS L.) ТАМЫРЫНЫҢ ДӘРІЛІК
ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ 174**
10. М.М. Тусупбекова, С.Т. Тулеутаева, А.Т. Байгулаков, А.У. Замураева
**ЭКСПЕРИМЕНТТЕ АМЕЛОГЕНИННИҢ СИНТЕТИКАЛЫҚ АНАЛОГЫН ҚОЛДАНУ
КЕЗІНДЕГІ ТІС ЭМАЛІНІҢ ГИСТОЛОГИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫ 181**

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

11. Г.А. Батырова, В.И. Кононец, А.Р. Калиев, А.К. Уразова, Ж.Е. Комекбай, Г.А. Қуатова
**ЕРЛЕРДЕГІ ЖАРАҚАТТАН КЕЙІНГІ СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ,
КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ. 192**

МЕДИЦИНАЛЫҚ БІЛІМ

12. Е.Ш. Шайхимов, А.Р. Кашкинбаева, Л.М. Жамалиева
**МАРАТ ОСПАНОВ АТЫНДАҒЫ БҚМУ ПРОФЕССОРЛЫҚ-ОҚЫТУШЫЛАР ҚҰРАМЫ
АРАСЫНДА СЫБАЙЛАС ЖЕМҚОРЛЫҚҚА ҚАРСЫ ШАРАЛАРДЫ ДАМУ 202**

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

1. А.К. Муканова, М.Р. Мадиева, М.Ж. Еспенбетова, А.А. Крыкпаева, Ж.М. Жуманбаева
НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 112
2. Г.Ж. Токтибаева, А.Д. Ефимова, О.В. Гребенева
АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ ЕГО ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 122
3. А. Харин, Б.К. Койчубеков, Б.К. Омаркулов
АНАЛИЗ ПОДХОДОВ, СТРАТЕГИЙ И ОПЫТА РАЗНЫХ СТРАН В ПЛАНИРОВАНИИ КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 130

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

4. Ф.К. Балмаганбетова, А. Аманжолкызы, Р.Е. Нургалиева, А.Н. Жексенова, Р.Р. Тухватшин, А.Т. Калдыбаева, Г.Е.Таскожина¹, Д.К.Егизбаева¹
МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 139
5. Г.К. Кошмаганбетова, Л.М. Жамалиева, А.Р. Кашкинбаева, Г.С. Дильмагамбетова
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТЕСТОВЫХ ЗАДАНИЙ MSQ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СЛОЖНОСТИ И ДИСКРИМИНАТИВНОСТИ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 146
6. А.А. Мамырбаев, А.М. Макенова, У.А. Сатыбалдиева, В.М. Сабырахметова, Ж.Т. Нургазин
КОМПЛЕКСНАЯ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В РЕГИОНЕ ЖАНАЖОЛЬСКОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ ДОБЫЧИ НЕФТИ И ГАЗА 152
7. Л.Г. Назарян, А.Б. Барсегян, М.Г. Симонян, А.Э. Тадевосян
УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОПЕКОЙ, ПРЕДОСТАВЛЕННОЙ ПЕРСОНАЛОМ АПТЕК В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ 161
8. Г.А. Наурызбаева, А.О. Байзуллина, Г.К. Кошмаганбетова, Б.С. Атжаксынова
ОЦЕНКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНСТРУМЕНТА AGREE II 167
9. Д.К. Сатмбекова, У.М. Датхаев, Р.А. Омарова, Т.К. Дуйсенова
ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ КОРНЯ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (CICHORIUM INTYBUS L.) 174
10. М.М. Тусупбекова, С.Т. Тулеутаева, А.Т. Байгулаков, А.У. Замураева
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЭМАЛИ ЗУБОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА АМЕЛОГЕНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 181

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

11. Г.А. Батырова, В.И. Кононец, А.Р. Калиев, А.К. Уразова, Ж.Е. Комекбай, Г. А. Куатова
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИНЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 192

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

12. Е.Ш. Шайхимов, А.Р. Кашкинбаева, Л.М. Жамалиева
РАЗВИТИЕ МЕР ПО ПРОТИВОДЕЙСТВИЮ КОРРУПЦИИ СРЕДИ ППС ЗКМУ ИМЕНИ МАРАТА ОСПАНОВ 202

METHODOLOGICAL ARTICLE

1. A.K. Mukanova, M.R. Madiyeva, M.Zh. Espenbetova, A.A. Krykpaeva, Zh.M. Zhumanbaeva
SOME GENETIC MARKERS OF THYROID CANCER AND THEIR PROGNOSTIC SIGNIFICANCE: LITERATURE REVIEW 112
2. G.Zh. Toktibaeva, A.D. Efimova, O.V. Grebeneva
ANALYSIS OF THE STATUS OF ATMOSPHERIC AIR AND THE NEGATIVE INFLUENCE OF ITS BASIC POLLUTANTS ON THE HUMAN BODY: LITERATURE REVIEW 122
3. A. Kharin, B.K. Koichubekov, B.K. Omarkulov
ANALYSIS OF APPROACHES, STRATEGIES AND EXPERIENCE OF DIFFERENT COUNTRIES IN THE PLANNING OF HUMAN RESOURCES FOR HEALTH: LITERATURE REVIEW 130

ORIGINAL ARTICLE

4. F.K.Balmaganbetova, A.Amanzholkyzy, R.E.Nurgaliyeva, A.N. Zheksenova, R.R. Tukhvatshin, A.T.Kaldybaeva, G.E. Taskozhina, D.K.Yegizbayeva
VAGINAL MICROBIOCENOSIS IN WOMEN WITH BREAST CANCER 139
5. G.K. Koshmaganbetova, L.M. Zhamaliyeva, A.P. Kashkinbayeva, G.S. Dilmagambetova
ASSESSMENT OF THE QUALITY OF MCQ TEST ITEMS IN TERMS OF COMPLEXITY AND DISCRIMINATION: A CROSS-SECTIONAL STUDY 146
6. A.A. Mamyrbayev, A.M. Makenova, U.A. Satybaldieva, V.M. Sabyrakhmetova, Zh.T.Nurgazin
INTEGRATED ECOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF QUALITY OF ENVIRONMENTAL OBJECTS IN THE REGION OF ZHANAZHOL OIL AND GAS MINING FIELD 152
7. L. Nazaryan, A. Barseghyan, M. Simonyan, A.E. Tadevosyan
CONSUMERS' SATISFACTION ABOUT PHARMACEUTICAL CARE PROVIDED BY PHARMACIST IN RA 161
8. G.A. Nauryzbayeva, A.O. Baizullina, G.K. Koshmaganbetova, B.S. Atzhaksynova
ASSESSMENT OF THE METHODOLOGICAL QUALITY OF THE CLINICAL PROTOCOL FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE USING THE AGREE II INSTRUMENT 167
9. D.K. Satmbekova, U.M. Datkhaev, R.A. Omarova, T.K. Duysenova
PHARMACOGNOSTIC STUDY OF MEDICINAL PLANT MATERIAL OF CHICORIUM ROOT (CICHORIUM INTYBUS L.) 174
10. M.M. Tusupbekova, S.T. Tuleutayeva, A.T. Baigulakov, A.U. Zamurayeva
HISTOLOGICAL STRUCTURE OF DENTAL ENAMEL WHEN USING A SYNTHETIC ANALOGUE OF AMELOGENIN IN THE EXPERIMENT 181

CLINICAL CASE

11. G.A. Batyrova, V.I. Kononets, A.R. Kaliyev, A.K. Urazova, Zh.Ye. Komekbay, G.A. Kuvatova
POST-TRAUMATIC MALE BREAST CANCER: A CLINICAL CASE 192

MEDICAL EDUCATION

12. Ye.Sh. Shaikhimov, A.R. Kashkinbayeva, L.M. Zhamaliyeva
DEVELOPMENT OF ANTI-CORRUPTION MEASURES AMONG THE TEACHING STAFF OF WEST KAZAKHSTAN MARAT OSPANOV MEDICAL UNIVERSITY 202