

АВИЦЕННА

научный медицинский журнал

Публикации для студентов, молодых ученых и научно-преподавательского состава на www.avicenna-idp.ru

ISSN 2500-378X

Издательский дом "Плутон"

www.idpluton.ru

Выпуск №92

Кемерово 2022

10 января 2022 г.

ББК Ч 214(2Рос-4Ке)73я431

ISSN 2500-378X

УДК 378.001

Кемерово

Журнал выпускается ежемесячно. Научный журнал публикует статьи по медицинской тематике. Подробнее на www.avicenna-idp.ru

За точность приведенных сведений и содержание данных, не подлежащих открытой публикации, несут ответственность авторы.

Редкол.:

Никитин Павел Игоревич - главный редактор, ответственный за выпуск журнала.

Шмакова Ольга Валерьевна - кандидат медицинский наук, ответственный за первичную модерацию, редактирование и рецензирование статей.

Хоботкова Татьяна Сергеевна - кандидат медицинский наук, ответственный за финальную модерацию и рецензирование статей.

Никитина Инна Ивановна – врач-эндокринолог, специалист ОМС, ответственный за первичную модерацию, редактирование и рецензирование статей.

Меметов Сервир Сеитягьяевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФПКи ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Тахирова Рохатой Норматовна- кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии Ташкентского педиатрического медицинского института.

Ешиев Абдыракман Молдалиевич - доктор медицинских наук, профессор Ошской межобластной объединенной клинической больницы.

Федотова Елена Владимировна доцент - кандидат медицинский наук, профессор РАЕ, врач-хирург ФГБОУ ВПО "Северный государственный медицинский университет".

Тихомирова Галия Имамудиновна - доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия".

Иванов Александр Леонидович – кандидат психологических наук, доцент кафедры психотерапии и сексологии РМАНПО.

Дурягина Лариса Хамидуловна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, заслуженный врач республики Крым, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Дегтярева Людмила Анатольевна - кандидат медицинских наук, доцент медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Сулейменова Роза Калдыбековна - кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой "Гигиена" АО "Медицинский Университет Астана"

Бовтук Николай Ярославович - кандидат медицинских наук, доцент кафедра общей хирургии ОУ "Белорусский государственный медицинский университет"

Якубова Азада Батировна - кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой Факультетской и госпитальной терапии, Ургенческий филиал Ташкентской Медицинской Академии

Афанасьева Галина Александровна - доктор медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского

Бесхмельницкая Евгения Александровна - ассистент федры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», врач акушер-гинеколог

А.О. Сергеева (ответственный администратор)[и др.];

Научный медицинский журнал «Авиценна», входящий в состав **«Издательского дома «Плутон»**, создан с целью популяризации медицинских наук. Мы рады приветствовать студентов, аспирантов, преподавателей и научных сотрудников. Надеемся подарить Вам множество полезной информации, вдохновить на новые научные исследования.

Издательский дом «Плутон» www.idpluton.ru e-mail: admin@idpluton.ru

Подписано в печать 10.01.2022 г. Формат 14,8×21 1/4. | Усл. печ. л. 3.2. | Тираж 300.

Все статьи проходят рецензирование (экспертную оценку).

Точка зрения редакции не всегда совпадает с точкой зрения авторов публикуемых статей.

Авторы статей несут полную ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.

Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, вызванный публикацией статьи.

При использовании и заимствовании материалов ссылка обязательна

Оглавление

1. РАЦИОНАЛЬНОСТЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ЗАНЯТИЙ В ШКОЛАХ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	4
Ванеева А.С., Ившина А.В., Петров С.Б.	
2. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ХЛОРОХИНА И ГИДРОКСИХЛОРОХИНА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	6
Телкова Д.П., Танашева А.З., Гусаков М.В.	
3. ПРИМЕНЕНИЕ 5% КРЕМА ИМИХИМОДА ПРИ БОЛЕЗНИ БОУЭНА	10
Танашева А.З., Телкова Д.П., Гусаков М.В.	
4. СОСУДИСТЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЛАЗНОГО ДНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С SARS-COV-2..	13
Гусаков М.В., Танашева А.З., Телкова Д.П.	
5. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ.....	18
Колесникова Ю.А., Лопатин Н.А., Гордеев А.А., Брацун А.Д.	
6. ГИГИЕНА КОЖИ И ВОЛОС. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ СОСТАВА СРЕДСТВ ДЛЯ УХОДА ЗА КОЖЕЙ И ВОЛОСАМИ.....	21
Стрельникова И.А., Погудина Д.К.	

Ванеева Анна Сергеевна

Vaneeva Anna Sergeevna

Студент Кировского государственного медицинского университета. Кафедра гигиены.

Ившина Алина Вячеславовна

Ivshina Alina Vyacheslavovna

Студент Кировского государственного медицинского университет. Кафедра гигиены.

Петров Сергей Борисович

Petrov Sergey Borisovich

Научный руководитель: к.м.н, доцент, заведующий кафедры гигиены. Кировский государственный медицинский университет.

УДК 613

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ЗАНЯТИЙ В ШКОЛАХ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

RATIONALITY OF DISTRIBUTION OF EDUCATIONAL CLASSES IN SCHOOLS IN KIROV REGION

Аннотация: в работе рассмотрена организация уроков в школах города Кирова, проведен анализ, и сделаны выводы о правильности распределения нагрузки в течение учебной недели.

Abstract: The paper considers the organisation of lessons in schools in the city of Kirov, analyses, and draws conclusions about the correct distribution of the load during the academic week.

Ключевые слова: гигиена, школа, учебные занятия, город Киров, некорректное расписание, неделя.

Keywords: hygiene, school, academic, the city of Kirov, wrong timetable, week.

Актуальность: Составление расписания - одна из распространённых задач в планировании и оптимизации учебного процесса в среднеобразовательных организациях. При его составлении необходимо учитывать трудность предметов и преобладание статического или динамического компонентов во время занятий. [1] От того, насколько правильно составлено расписание, зависит усвоение учебного материала школьниками, их успеваемость по дисциплинам и общее психо-эмоциональное состояние.

Цель исследования: дать оценку распределению учебной нагрузки учеников 8 класса в школах Кировской области.

Задачи:

1. Изучить организацию расписания в 30 среднеобразовательных организациях Кировской области.
2. Оценить общую учебную нагрузку в течение недели для школьников.
3. Описать выявленные нарушения в составлении распорядка школьных дисциплин.
4. Сделать вывод о рациональности распределения учебных занятий.

Методы исследования: решение поставленных в работе задач осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках аналитического и сравнительного анализа, а также моделирования и аналогии.

Согласно СанПиНу «Санитарно-гигиенические требования к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях» [2]: для обучающихся 7-11 классов - не более 7 уроков; для обучающихся 5-11 классов наиболее трудные предметы должны проводить на 2-4 уроках; для предупреждения переутомления и сохранения оптимального уровня работоспособности в течение недели обучающиеся должны иметь облегчённый учебный день в четверг или пятницу; распределение учебной нагрузки в течение недели строится таким образом, чтобы наибольший ее объём приходился на вторник и/или на среду; занятия физической культурой рекомендуется предусматриваться в числе последних уроков.

Результаты исследования:

В 2-х школах (№66 и №40) в один из дней количество уроков превышает норму, но в школе

№40 - за счёт урока физкультуры, что является допустимой погрешностью. В школе №66 8-ым уроком стоит геометрия, которая оценивается в 10 баллов и является наиболее тяжелым предметом.

Во всех проанализированных школах наиболее трудные предметы, такие как: химия, геометрия, алгебра и физика - проводятся не только на 2-4-х уроках, когда отмечается пик работоспособности учащихся, но и в числе 1-х, 5-х, 6-х и 7-х, что неблагоприятно сказывается на освоении данных дисциплин.

В большинстве школ (60%) на среду приходится наименьшая учебная нагрузка в течение недели, что противоречит СанПиНу. Хотя этот день лучше всего использовать для максимальной напряженности труда. Но 40% (№54, №32, №21, КОГБУ СШ пгт Оричи, №17, №57, №60, №66, №68, №11, №16, №40) школ соответствуют данным требованиям.

У 60% школ учебная нагрузка увеличивается к концу недели, что может привести к снижению работоспособности. Это является объективным выражением утомления. [1]

В 5 (№30, №73, №57, №66, №40) из 30 школ (16,6%) урок физкультуры стоит в конце учебного дня, что соответствует норме. А в 10 школах (33,3%) данная дисциплина проводится не только в числе последнего урока, но и в середине учебного процесса. Что негативно сказывается на усвоении материала, так как снижается концентрация внимания из-за физической усталости.

Выводы: В результате исследования было изучено расписание в 30 среднеобразовательных организациях Кировской области, а так же проведен анализ общей учебной нагрузки школьников в течение недели, в ходе которого выявлены существенные нарушения в составлении распорядка школьных дисциплин. Данные нарушения активно сказываются не только на успеваемость обучающихся, но и на их психо-эмоциональное состояние.

В ходе изучения материала школьное расписание оценивается положительно в 8 школах (у данных школ выявлено по 2 нарушения). В это число вошли школы №32, №17, №57, №60, №66, №11, №16 и №40.

Библиографический список:

1) Р.С.Мануева «Гигиена учебных занятий в школе»: учебно-методическое пособие – Иркутск: Издательство ИГМУ, 2010 г. [Электронный ресурс]. URL: https://ismu.baikal.ru/src/downloads/ac751b6a_gigiena_uchebnyh_zanyatii_v_shkole.pdf (дата обращения 30. 10. 2021 г.)

2) Санитарные правила и нормы. СанПиН 2.4.2.2821-10 «Санитарно-гигиенические требования к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях», Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации, Москва 2010 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://rg.ru/2011/03/16/sanpin-dok.html> (дата обращения 30. 10. 2021 г.)

Телкова Дарья Павловна
Telkova Daria Pavlovna

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н. И. Пирогова

Танашева Амина Зауровна
Tanasheva Amina Zaurovna

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н. И. Пирогова

Гусаков Михаил Владимирович
Gusakov Mikhail Vladimirovich

Студент 5 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н. И. Пирогова

УДК 616-053.9/-002.77

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ХЛОРОХИНА И ГИДРОКСИХЛОРОХИНА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

MECHANISMS OF ACTION OF CHLOROQUINE AND HYDROXYCHLOROQUINE IN RHEUMATIC DISEASES

Аннотация: Первоначально использовавшиеся в качестве противомаларийных средств, гидроксихлорохин и хлорохин в настоящее время применяются для лечения многих заболеваний, в том числе ревматических, таких как системная красная волчанка, первичный синдром Шегрена и ревматоидный артрит. В данной статье авторы рассмотрят механизмы действия этих препаратов.

Abstract: Originally used as antimalarial agents, hydroxychloroquine and chloroquine are now used to treat many diseases, including rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. In this article, the authors will review the mechanisms of action of these drugs.

Ключевые слова: хлорохин, гидроксихлорохин, ревматические заболевания.

Keywords: chloroquine, hydroxychloroquine, rheumatic diseases.

Введение

Противомаларийные препараты продемонстрировали положительный эффект при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. В лечении СКВ гидроксихлорохин считается «золотым стандартом» терапии [1]. Терапевтическая роль хлорохина и гидроксихлорохина при ревматических заболеваниях связана с их противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [2].

Историческая справка

Первое использование хинина в качестве лекарственного средства традиционно приписывается потомкам инков в Перу, которые вылечили графиню Чинchon от лихорадочной болезни с помощью таинственного порошка коры в 1630 году. Сотни лет спустя алкалоиды из коры были извлечены, тогда хлорохин был одним из большого ряда 4-аминохинолинов, которые исследовались, начиная с 1943 года, в рамках обширной совместной программы противомаларийных исследований в США во время Второй мировой войны, когда тысячи соединений были синтезированы и протестированы на эффективность. В конечном итоге хлорохин оказался наиболее многообещающим и был выпущен для полевых испытаний. Когда военные действия прекратились, обнаружилось, что это соединение было синтезировано и изучено немцами еще в 1934 году, но отвергнуто из-за токсичности на птичьих моделях.

Во время Второй мировой войны миллионы солдат принимали противомаларийные препараты, и наблюдение, что противомаларийные препараты уменьшают у солдат сыпь и симптомы воспалительного артрита, привело к первому испытанию, которое продемонстрировало их эффективность при системной красной волчанке. С тех пор была установлена роль противомаларийных средств в терапии ревматических заболеваний и сегодня их использование широко распространено. Гидроксихлорохин был представлен в 1955 году. Он отличается от

хлорохина только гидроксильной группой, что снижает его токсичность и сохраняет эффективность [3].

Способы действия хлорохина и гидроксихлорохина

Хлорохин и гидроксихлорохин подавляют:

- 1) эндолизосомную активность, включая аутофагию;
- 2) передачу сигналов цитокинов, включая эндосомный Toll-подобный рецептор (TLR);
- 3) передачу сигналов НАДФН-оксидазы (NOX);
- 4) мобилизацию кальция (Ca^{2+}) из эндоплазматического ретикулума (ER) [2].

Подавление лизосомальной активности и аутофагии

Хлорохин и гидроксихлорохин являются слабыми основаниями, которые легко проникают через клеточные мембраны и накапливаются в кислых субклеточных компартментах, таких как лизосомы и эндосомы, где они остаются в протонированном состоянии. Это приводит к увеличению рН лизосом с 4 до 6, вызывая ингибирование кислых протеаз и других ферментов. В результате процессинг антигена и последующая презентация комплексом МНС-II на клеточной поверхности как макрофагов, так и лимфоидных дендритных клеток нарушены, что ослабляет адаптивный иммунный ответ. Хлорохин и гидроксихлорохин также повышают уровень рН в комплексе Гольджи. Это вызывает функциональные изменения этой органеллы, которые, возможно, вносят вклад в клеточные эффекты этих двух препаратов, например, за счет нарушения активности трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [2].

Способность блокировать лизосомную деградацию также делает хлорохин и гидроксихлорохин мощными ингибиторами аутофагии. Аутофагия представляет собой важный гомеостатический процесс, при котором клетки разрушают свои компоненты.

Она играет роль во многих физиологических процессах, и ее неправильное регулирование связано с такими патологиями, как рак, нейродегенеративные и воспалительные заболевания.

На этом пути часть цитоплазмы (обычно диаметром 0,5–1 мкм) захватывается изолирующей мембраной, или «фагофором», что приводит к образованию двухмембранной структуры – аутофагосомы. Наружная мембрана аутофагосомы сливается с лизосомой, становясь аутолизосомой, что приводит к деградации содержимого аутофагосомы лизосомальными ферментами [4]. Слияние с лизосомами и активность лизосомальных ферментов необходимы для расщепления аутофагосомных грузов и рециркуляции образующихся метаболитов. Нарушение как слияния аутофагосома-лизосома, так и лизосомальной деградационной активности блокирует аутофагию. Хотя хлорохин и гидроксихлорохин снижают кислотность лизосом, основным ингибирующим действием этих препаратов на аутофагию является блокирование слияния аутофагосом и лизосом, что, по крайней мере, частично опосредовано нарушением регуляции рекрутирования определенных белков SNARE на аутофагосомы [2].

Подавление передачи сигналов цитокинов

Активация TLR, особенно в макрофагах, моноцитах и Т-хелперных клетках, а также в нейтрофилах и эндотелиальных клетках, вызывает продукцию и секрецию провоспалительных цитокинов, что является отличительной чертой ревматических аутоиммунных заболеваний. Следовательно, ингибирование эндосомных TLR с помощью хлорохина или гидроксихлорохина является мощным подходом к терапии этих заболеваний. Таким образом, TLR9, активируемый ДНК в иммунных клетках, может ингибироваться хлорохином и гидроксихлорохином [2]. TLR7, активируемый аналогами гуанозина, также может ингибироваться хлорохином, но в меньшей степени, чем TLR9 [5], что указывает на другие механизмы ингибирования. TLR3 в основном активируется полиинозино-полицитидиловой кислотой, но также и дебрисами, происходящими из некротических клеток синовиальной жидкости у пациентов с РА, и оба способа активации тормозятся хлорохином и гидроксихлорохином. В целом, ингибирование TLR3, TLR7 и TLR9 с помощью хлорохина и гидроксихлорохина объясняется их способностью повышать рН эндосом, поскольку активация эндосомных TLR и последующая передача сигналов происходит только в закисленных компартментах [2].

Помимо закисления эндосом, был открыт второй механизм, с помощью которого хлорохин нарушает передачу сигналов TLR. Было показано, что он может ингибировать передачу сигналов эндосомного TLR после стимуляции нуклеиновыми кислотами в концентрации, слишком низкой, чтобы влиять на рН эндосомы. В этих условиях хлорохин блокирует активацию эндосомных TLR, напрямую взаимодействуя с лигандами TLR, такими как нуклеиновые кислоты, что изменяет вторичную структуру нуклеиновых кислот и предотвращает их связывание с эндосомными TLR [6;7]. Это представление дополнительно подтверждается наблюдением, что гидроксихлорохин

специфически блокирует активацию дендритных клеток и макрофагов ДНК, но не ЛПС, хотя ЛПС также стимулирует эти клетки посредством сигнального каскада, исходящего от эндосом [8].

Третий механизм, который мешает выработке воспалительных цитокинов, - это способность нарушать передачу сигналов GMP-AMP-синтазы (сGAS). сGAS является важным компонентом сGAS-стимулятора сигнального каскада генов интерферона гамма (IFN) (STING), который необходим для ответа IFN типа I в иммунных клетках, что делает его важным игроком в активации провоспалительный ответ при аутоиммунных заболеваниях. сGAS также активируется у части пациентов с СКВ, и что интересно, гидроксихлорохин и хлорохин могут ингибировать связывание сGAS с его лигандами, например, ДНК, *in vitro* и в линии Т-клеток. Важно отметить, что ингибирование активации сGAS приводит к снижению экспрессии IFN β [2].

Ингибирование НАДФН-ОКСИДАЗЫ

НАДФН-оксидаза представляет собой белковый комплекс, вовлеченный в многочисленные провоспалительные сигнальные каскады, такие как каскады, индуцированные фактором некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкином-1 β . Активация эндосомной НАДФН-оксидазы, которая приводит к генерации активных форм кислорода, требует эндоцитарной интернализации и доставки в эндосому комплексов лиганд-рецептор клеточной поверхности. Гидроксихлорохин блокирует NOX-опосредованные сигнальные каскады, запускаемые TNF α и IL-1 β в моноцитах, блокируя транслокацию gp91phox, каталитической субъединицы NOX, из цитозоля на эндосомные мембраны без изменения эндосомного pH. Это ингибирование препятствует правильной сборке и активации NOX, предотвращая продукцию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-8. Гидроксихлорохин также предотвращает перераспределение TLR8 из ER в эндосомы, что необходимо для опосредования воспалительной реакции [9].

Подавление передачи сигналов Ca²⁺

Мобилизация Ca²⁺ как из ER, так и из внеклеточного пространства в цитоплазму и последующая Ca²⁺-зависимая передача сигналов является важным механизмом активации клеток иммунной системы, таких как Т- и В-клетки [10]. Высокие цитоплазматические уровни Ca²⁺ действуют как вторичный посредник для активации сигнальных путей и факторов транскрипции, которые регулируют экспрессию и секрецию цитокинов и других факторов иммунной регуляции [11]. Высвобождение Ca²⁺ из ER может быть нарушено гидроксихлорохином, что приводит к подавлению внутриклеточных сигналов [2]. В частности, опосредованная Т-клетками и В-клеточными рецепторами внутриклеточная мобилизация Ca²⁺ как из внутриклеточных хранилищ, так и из внеклеточной среды ингибируется гидроксихлорохином дозозависимым образом. Это нарушение мобилизации Ca²⁺, по крайней мере, частично вызвано уменьшением внутриклеточного хранения Ca²⁺ и неспособностью пополнить эти внутриклеточные запасы внеклеточным Ca²⁺ [12]. Это еще больше усиливает его негативное влияние на Ca²⁺-зависимые сигнальные пути [10]. Точный механизм вызванного гидроксихлорохином снижения внутренней мобилизации Ca²⁺ остается неизвестным. Однако было показано, что HCQ не снижает доступность инозитол-1,4,5-трифосфата, а скорее связывает его внутриклеточные рецепторы, что способствует высвобождению Ca²⁺ [2].

Заключение

В настоящее время хлорохин и гидроксихлорохин широко используются при лечении ревматических заболеваний и показывают высокую эффективность. В данной статье были описаны четыре механизма действия, влияющие на иммунную систему и обеспечивающие противовоспалительное и иммуномодулирующее действие этих препаратов. Необходимо продолжить их изучение, ведь углубление нашего понимания механизмов действия хлорохина и гидроксихлорохина могло бы значительно улучшить исход лечения пациентов, снизить число побочных эффектов и расширить область применения данных препаратов.

Библиографический список:

1. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: A multifaceted treatment in lupus. // Presse Médicale., 2014
2. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. // EMBO Mol Med., 2020
3. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. // Clin Rev Allergy Immunol., 2012
4. Levine B, Mizushima N, Virgin H W. Autophagy in immunity and inflammation. // Nature., 2011

5. Lee J, Chuang T H, Redecke V, She L, Pitha P M, Carson D A, Raz E, Cottam H B. Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: activation of toll-like receptor. // Proc Natl Acad Sci USA., 2003
6. Macfarlane D E, Manzel L. Antagonism of immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides by quinacrine, chloroquine, and structurally related compounds. // J Immunol., 1998
7. Kužnik A, Benčina M, Švajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. // J Immunol., 2011
8. Häcker H, Mischak H, Miethke T, Liptay S, Schmid R, Sparwasser T, Heeg K, Lipford GB, Wagner H. CpG-DNA-specific activation of antigen-presenting cells requires stress kinase activity and is preceded by non-specific endocytosis and endosomal maturation. // EMBO J., 1998
9. Müller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, Strand D, Lackner K J. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. // Ann Rheum Dis., 2017
10. Feske S. Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. // Nat Rev Immunol., 2007
11. Izquierdo J-H, Bonilla-Abadía F, Cañas CA, Tobón GJ. Calcium, channels, intracellular signaling and autoimmunity. // Reumatol Clín., 2014
12. Goldman F D, Gilman A L, Hollenback C, Kato R M, Premack B A, Rawlings D J. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. // Blood., 2000

Танашева Амина Зауровна
Tanasheva Amina Zaurouva

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И.Пирогова

Телкова Дарья Павловна
Telkova Daria Pavlovna

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И.Пирогова

Гусаков Михаил Владимирович
Gusakov Mikhail Vladimirovich

Студент 5 курса Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И.Пирогова

УДК 616.311

ПРИМЕНЕНИЕ 5% КРЕМА ИМИХИМОДА ПРИ БОЛЕЗНИ БОУЭНА

THE USE OF 5% IMIHIMODA CREAM FOR BOWEN'S DISEASE

Аннотация: Применение 5% крема Имихимода является одобренным средством для лечения поверхностных базально-клеточных карцином и также используется для лечения болезни Боуэна. В данной статье авторы будут рассматривать одно из больших исследований на тему эффективности применения Имихимода при лечении плоскоклеточного рака кожи *in situ*.

Abstract: The use of 5% Imihimoda cream is an approved treatment for superficial basal cell carcinomas and is also used to treat Bowen's disease. In this article, the authors will consider one of the large studies on the effectiveness of Imihimod in the treatment of squamous cell skin cancer *in situ*.

Ключевые слова: Имихимод 5% крем, Болезнь Боуэна

Keywords: Imiquimod 5% cream, Bowen's Disease

Болезнь Боуэна – это внутриэпидермальный рак кожи и слизистых, разновидность карциномы, которая поражает чешуйчатые клетки эпидермиса, но не распространяется на базалиоциты. Патологические очаги имеют вид бляшек насыщенно розового или красного цвета с приподнятыми, неровными, четко отграниченными краями. Поверхность бляшек покрыта роговыми чешуйками, коричневыми и сероватыми корочками. [1]

Первым, кто дал подробное клиническое описание заболевания, стал американский дерматолог Джон Т. Боуэн в 1912 году [2]. Болезнь распространяется среди европеоидной расы с частотой 1,42 на 1000 зарегистрированных случаев заболевания в некоторых группах населения [3]. Существуют региональные различия в относительной заболеваемости между полами. 80% поражений встречается у лиц старше 60 лет, в основном на голове, шее и нижних конечностях, хотя может быть поражено любое место. Каждый пятый пациент имеет множественные поражения. [4]

Наиболее распространенными методами лечения болезни Боуэна являются: хирургическое удаление, кюретаж и/или электрокоагуляция и фотодинамическая терапия [5]. Хотя хирургическое удаление имеет самые высокие показатели излечения, локальное иссечение может быть затруднено при попытке сохранить функцию пораженного органа и достичь максимального косметического эффекта. [2]

Были отдельные сообщения о случаях и несколько небольших открытых исследований с использованием 5% крема Имихимода для лечения болезни Боуэна [6, 7]. Несмотря на то, что продолжительность наблюдений часто коротка, основываясь на предыдущих отчетах можно предположить, что Имихимод может использоваться как альтернативная терапия для лечения плоскоклеточного рака кожи *in situ*.

Исследования

Используя компьютерную базу данных, были выявлены пациенты с диагнозом плоскоклеточный рак кожи *in situ* в Медицинском центре Майкла Э. Дебейки в Хьюстоне, штат Техас в течении календарного периода с 2002 по 2004 год. Из числа этих пациентов мы

дополнительно отобрали тех, кого лечили местным применением 5% крема Имихимода. Из медицинских записей были найдены характеристики пациентов, включая возраст, расу и локализацию заболевания. Также были записаны использованные схемы лечения, результаты, продолжительность наблюдения и дополнительные методы лечения, если полное излечение не было достигнуто с помощью местного Имихимода.

Все пациенты с диагнозом болезнь Боуэна, которые получали адекватное лечение Имихимодом, были включены в наш окончательный анализ. Пациенты, получившие неадекватную терапию, были исключены. Считается, что минимально адекватная терапия должна состоять из ежедневного дозирования в течение не менее 6 недель на не генитальной коже и дозирования через день в течение не менее 6 недель на коже гениталий. Пациенты, исключенные из-за неадекватной терапии, делились на две категории - либо они не могли переносить лечение (и поэтому рано прекратили терапию), либо, по признанию, не соблюдали предписанную процедуру.

Пациенты

49 пациентов были вовлечены в ретроспективном анализе. Возраст колебался от 48 до 85 лет, при этом средний возраст составлял 72 года. Девяносто шесть процентов наших пациентов были мужчинами, что соответствует преобладанию мужчин в контингенте пациентов, наблюдаемых в медицинском центре. Расположение опухолей у пациентов: 30% на конечностях, 25% на лице, 18% на туловище или жшее, 11% на гениталиях, 9% на волосистой части головы, 5% на ушах и 2% на губах.

Применение Имихимода

Среди проанализированных данных пациентов Имихимод применялся ежедневно для не генитальной кожи и через день для кожи гениталий в течение общей продолжительности от 6 до 20 недель в зависимости от: 1. степени поражения кожи и 2. состоянии поражения. Средняя продолжительность лечения составила 14 недель для кожи гениталий и 9 недель для не генитальных новообразований.

Исход

Сорок два пациента в исследовании (86%) имели полный клинический ответ на местное применение Имихимода. 7 пациентов (14%) не смогли пройти терапию. Из пациентов, которые не прошли терапию, у 2 пациентов (4%) был частичный ответ. Эти случаи впоследствии лечились хирургическим удалением в одном случае и местным применением 5-фторурацила во втором. У пяти пациентов, которые прошли терапию (10%), вообще не было заметной реакции на местное применение Имихимода.

Средняя продолжительность наблюдения составила более 1,5 лет (19 месяцев) в диапазоне от 1 до 44 месяцев. Все последующие наблюдения проводились лично лечащими врачами.

Распространенным и ожидаемым побочным эффектом местного применения 5% крема Имихимода является значительная эритема и корочка. Важно объяснить это пациентам перед началом лечения. Этот фармакологический эффект обусловлен индуцированным воспалением, связанным с локальной генерацией цитокинов, и обычно проходит без неблагоприятных последствий. [8]

Заключение

Применение местно 5% крем Имихимод клинически полезен при лечении болезни Боуэна и должен рассматриваться в качестве варианта лечения, если пациент отказывается от хирургического лечения, либо расположение или размер опухоли не дадут благоприятный результат при проведении хирургической резекции.

Библиографический список:

1. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С.// Практическая онкология - 2012 - Том 13, №2.
2. Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma in situ of the skin: history, presentation, biology, and treatment. *Australas J Derma-* tol 2004;45:1-11
3. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, Stone JL, Farmer FR. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in Kauai, Hawaii: a population-based incidence report. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:596-600.
4. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. Morbus Bowen. *Acta Derm Venereol* 1988;68:236-9.
5. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1999;141:633-41.
6. Orengo I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma in situ on the penis with 5% imiquimod cream: a case report. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S225-8.

7. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Koussidou-Eremondi T, et al. Imiquimod 5% cream: a new treatment for Bowen's disease. *Int J Tissue React* 2005;27:31–8.

8. Rosen T, Harting M, Gibson M: Treatment of Bowen's disease with topical 5% imiquimod cream: retrospective study. *Dermatol Surg* 2007, 33(4):427-431; discussion 431-422.

Гусаков Михаил Владимирович
Gusakov Mikhail Vladimirovich

Студент 5 курса Российского национального исследовательского медицинского университета им.
Н.И.Пирогова

Танашева Амина Зауровна
Tanasheva Amina Zaurovna

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета им.
Н.И.Пирогова

Телкова Дарья Павловна
Telkova Dariya Pavlovna

Студент 4 курса Российского национального исследовательского медицинского университета им.
Н.И.Пирогова

УДК 616-002

СОСУДИСТЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЛАЗНОГО ДНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С SARS-COV-2

RETINA VASCULAR DAMAGES ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION

Аннотация: в данной статье обсуждаются теоретические аспекты формирования тромбозов сосудистого русла сетчатки после перенесения инфекции SARS-CoV-2, а также рассматриваются клинические случаи таких пациентов.

Annotation: Aspects of retinal vascular thrombosis after SARS-Cov-2 infection have been discussed in this article. Also there are some studies of patients with this condition.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коагулопатия, окклюзии артерий сетчатки, тромбозы вен сетчатки.

Keywords: SARS-CoV-2, coagulopathy, retinal artery occlusions, retinal vein thrombosis.

Введение: Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) является заболеванием с большим количеством осложнений. Одними из наиболее опасных являются тромбозы и тромбоэмболии. Причем данные изменения могут затрагивать венозное, артериальное, микрососудистое русло различных органов и тканей, в том числе и сетчатки глаза. [1]

Причины формирования тромбозов:

COVID-ассоциированная коагулопатия полиэтиологична, поэтому коллектив авторов выделил основные механизмы развития этого осложнения. (см. Рис. 1.)

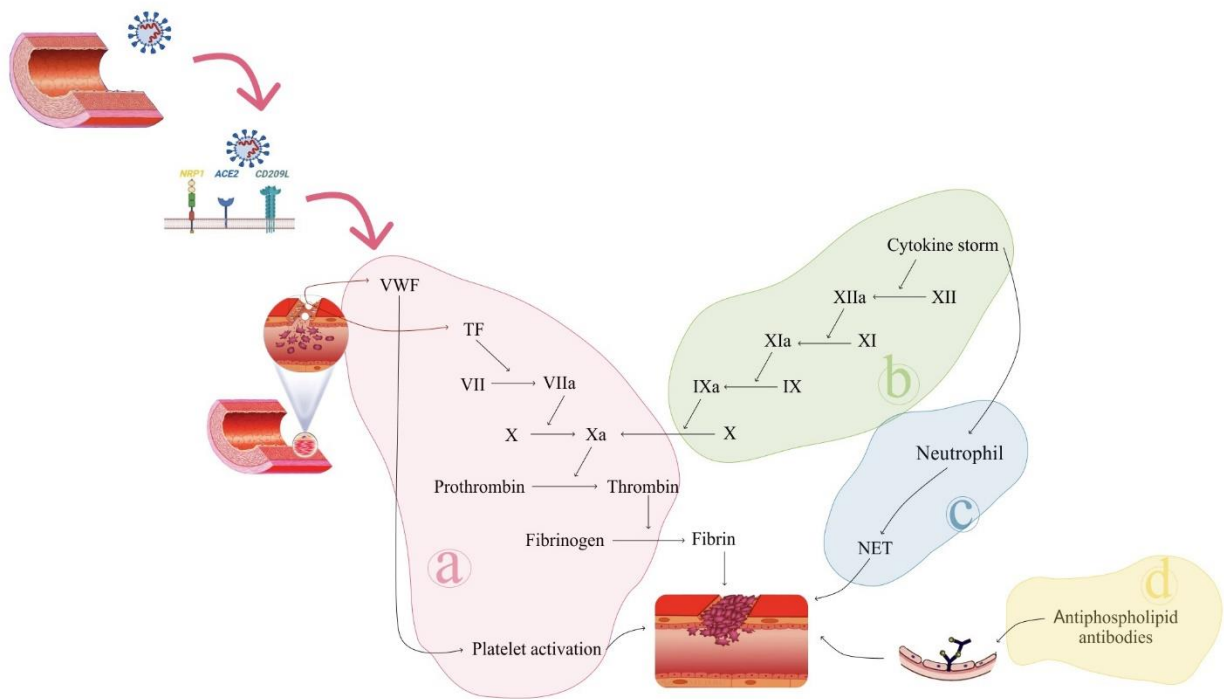


Рис. 1. Основные механизмы COVID-ассоциированной коагулопатии. (см. в текст)

а – прямое повреждение эндотелия, б – цитокиновый шторм, с – Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), d- формирование антифосфолипидных антител, NRP1- рецептор нейрорептина-1, ACE2- рецептор ангиотензин превращающего фермента -2, CD209L-рецептор на поверхности эндотелия, VWF- фактор фон Виллебранда, TF – тканевой фактор, Prothrombin- протромбин, Thrombin-тромбин, Fibrinogen-фибриноген, Fibrin-фибрин, Platelet activation-активация тромбоцитов, Cytokine storm-цитокиновый шторм, Neutrophil-нейтрофил, NET-нейтрофильные внеклеточные ловушки, Antiphospholipid antibodies- антифосфолипидные антитела

Прямое повреждение эндотелия

При проникновении SARS-CoV-2 в кровоток, вирус связывается с молекулами-мишенями на поверхности эндотелия. На сегодняшний день к известным молекулам-мишеням относят рецептор ангиотензин превращающего фермента -2 (ACE2), рецептор нейрорептина-1 (NRP1) и CD209L. Вирус связавшись с ними, проникает в эндотелиоцит и разрушает его, что в свою очередь ведет к высвобождению фактора фон Виллебранда (VWF) и активации тромбоцитов. Также повреждение эндотелия ведет к высвобождению тканевого фактора (TF) из субэндотелиального слоя, что приводит к активации внешнего пути коагуляционного гемостаза: факторов VII и X. [2; 3]

Цитокиновый шторм

Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается выделением провоспалительных цитокинов, вызывающих активацию внутреннего пути коагуляционного гемостаза: факторов XII, XI, IX и X. Также, цитокиновый шторм может вызывать спонтанную активацию эндотелия и тромбоцитов, увеличивая гиперкоагуляцию. [3; 4]

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET)

При оценке результатов исследований была выявлена роль NET в иницировании внутрисосудистых тромбозов у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. [5] При миграции нейтрофилов в очаг воспаления и их дегрануляции, реализуется следующие механизмы тромбообразования.

Активируется внутренний коагуляционный гемостаз, путем взаимодействия между гистонами NET и фосфолипидами тромбоцитов. Таким образом возникает активация XII, XI, IX и X факторов свертывания. [6]

Иницируется агрегация тромбоцитов путем взаимодействия белков NET с Toll-like рецепторами на поверхности тромбоцитов. [7]

Реализуется протеолитическая активность NET в отношении ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), что опосредованно усиливает реализацию внутреннего пути коагуляционного гемостаза. [8]

Формирование антифосфолипидных антител

У пациентов, перенесших ковид, находят антифосфолипидные антитела, которые

потенциально могут связываться с фосфолипидами эндотелия. Тем самым происходит снижение антикоагулянтных свойств интактного эндотелия, повреждение и обнажение интимы с усилением процессов тромбообразования. [9]

Таким образом, разобрав основные механизмы развития COVID-ассоциированной коагулопатии, коллектив авторов постарается осветить возможные риски данного осложнения в рамках офтальмологической практики.

Поражение артериального русла сетчатки глаза

На основании ретроспективного анализа статей было выявлено 5 пациентов (3 мужчины и 2 женщины) с зарегистрированными случаями окклюзии артериального русла сетчатки после перенесения инфекции SARS-CoV-2. Когортная выборка производилась на основании любого случая окклюзии артерий сетчатки, возникшего после перенесения инфекции SARS-CoV-2 и подтвержденного данными фундоскопии, флюоресцентной ангиографии или оптической когерентной томографии. [10; 11; 12; 13; 14]

Из 5 пациентов, средний возраст которых составил $52,0 \pm 11,2$ года, было обследовано 3 мужчины (60,0%) и 2 женщины (40,0%). Диагноз: Окклюзия центральной артерии сетчатки имели 3 человека (60,0%), диагноз: окклюзия ветви ретинальной артерии имели 2 человека (40,0%). Срок с момента постановки диагноза коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 до клинических проявлений окклюзии артериального русла сетчатки варьируется от 12 дней до 4 месяцев и в среднем составляет 39,4 дня. [10; 11; 12; 13; 14]

При сборе анамнеза было установлено, что 2 человека (40,0%) страдают гипертонической болезнью той или иной стадии и имеют индекс массы тела (ИМТ) больше 30, 3 человека (60,0%) без сопутствующих заболеваний. [10; 11; 12; 13; 14]

В коагулограмме 2 человек (40,0%) наблюдалось повышение Д-димера и фибриногена (информация по коагулограмме оставшихся трех пациентов-отсутствовала). [10; 11; 12; 13; 14]

У 3 человек (60,0%) была произведена компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастированием и магнитно-резонансная томография головного мозга, в заключениях которых не были обнаружены признаки инсульта. У 1 человека (20,0%) было произведено ультразвуковое исследование сонных артерий, в заключении которого не было выявлено патологических изменений сосудов. [10; 11; 12; 13; 14]

В результате данного метаанализа можно предположить, что развитие окклюзий артериального русла сетчатки после перенесения инфекции SARS-CoV-2 произошли вследствие гиперкоагуляции, о чем свидетельствуют изменения в коагулограмме пациентов. Отсутствие у пациентов иных сопутствующих заболеваний, способствующих развитию данной патологии - подтверждает нашу гипотезу. Также отмечается изолированное поражение сосудов сетчатки, что косвенно исключает иные патологии, например гипертоническую болезнь и другие ССЗ, типичным проявлением которых является поражение и других органов мишеней: головного мозга и магистральных сосудов. Отсутствие большого количества статей с описанием пациентов с окклюзией артерий сетчатки после коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, может говорить о том, что данное осложнение не является распространенным, однако несет за собой тяжелые последствия для пациентов вплоть до слепоты.

Поражение венозного русла сетчатки глаза

На основании ретроспективного анализа статей было выявлено 10 пациентов (5 мужчины и 5 женщины) с зарегистрированными случаями окклюзии венозного русла сетчатки после перенесения инфекции SARS-CoV-2. Когортная выборка производилась на основании любого случая окклюзии вены сетчатки, после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и подтвержденного данными фундоскопии, флюоресцентной ангиографии или оптической когерентной томографии. [15-24]

Из 10 пациентов, средний возраст которых составил $46,3 \pm 12,9$ года, было обследовано 5 мужчин (50,0%) и 5 женщин (50,0%). Диагноз: Окклюзия центральной вены сетчатки был поставлен 7 пациентам (70,0%), диагноз: окклюзия ветви ретинальной вены имели 3 человека (30,0%). Срок с момента постановки диагноза коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 до клинических проявлений окклюзии венозного русла сетчатки варьируется от 10 дней до 3 месяцев и в среднем составляет 30,5 дней. [15-24]

При сборе анамнеза было установлено, что у 1 пациента (10,0%) имеется сахарный диабет, контролируемый оральными гипогликемическими препаратами. [18] У 2 пациентов (20,0%) наблюдается гиперлипидемия. [21; 23] У оставшихся 7 человек (70,0%) – отсутствуют сопутствующие заболевания. [15; 16; 17; 19; 20; 22; 24]

В коагулограмме 5 человек (50,0%) наблюдалось повышение Д-димера, фибриногена,

показателей протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (информация по коагулограмме оставшихся пяти пациентов-отсутствовала). [15-24]

В анализах крови одного из пациентов (10,0%) были выявлены антифосфолипидные антитела (LA-антитела). [15]

В результате данного метаанализа можно предположить, что COVID-ассоциированная коагулопатия послужила причиной развития венозных тромбозов в сетчатке. Ряд пациентов имел в анамнезе другие заболевания (сахарный диабет, гиперлипидемия), которые могли вызвать дисфункцию эндотелия и развитие тромбоза. Однако наличие адекватной фармакологической терапии в анамнезе и отсутствие патологических изменений липидограммы и сахара в крови у данных пациентов может косвенно опровергнуть гипотезу развития тромбоза как осложнения сопутствующих заболеваний у данных пациентов. В пользу гипотезы о формировании тромбов вследствие гиперкоагуляции после инфекции SARS-CoV-2 могут указывать изменения коагулограммы и выявления антифосфолипидных антител у данных пациентов.

Вывод

Наличие клинических случаев, в которых наблюдается причинно-следственная связь между COVID-ассоциированной коагулопатией и окклюзией сосудов сетчатки демонстрирует важность ведения врачом-офтальмологом пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, чтобы произвести своевременную диагностику и лечение сосудистых аномалий. Однако требуется больше ретроспективных исследований для подтверждения данной причинно-следственной связи.

Библиографический список:

1. Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию. // Практическая пульмонология, №1, 2020 // стр. 3-11
2. Giordo R, Paliogiannis P, Mangoni AA, Pintus G. SARS-CoV-2 and endothelial cell interaction in COVID-19: molecular perspectives. *Vasc Biol.* 2021 Jan 12;3(1):R15-R23. doi: 10.1530/VB-20-0017. PMID: 33659858; PMCID: PMC7923034.
3. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med.* 2020 Oct;25(5):471-478. doi: 10.1177/1358863X20932640. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32558620; PMCID: PMC7306998.
4. Ware LB, Fang X, Matthay MA. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003 Sep;285(3):L514-21. doi: 10.1152/ajplung.00442.2002. Epub 2003 May 16. PMID: 12754194.
5. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul;8(7):681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5. Epub 2020 May 27. PMID: 32473124; PMCID: PMC7255143.
6. Oehmcke S, Mörgelin M, Herwald H. Activation of the human contact system on neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun.* 2009;1(3):225-30. doi: 10.1159/000203700. Epub 2009 Feb 20. PMID: 20375580; PMCID: PMC6951039.
7. Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, Dale GL, Friese P, Esmon NL, Esmon CT. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011 Aug 18;118(7):1952-61. doi: 10.1182/blood-2011-03-343061. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21673343; PMCID: PMC3158722.
8. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C, Brinkmann V, Lorenz M, Bidzhekov K, Khandagale AB, Konrad I, Kennerknecht E, Reges K, Holdenrieder S, Braun S, Reinhardt C, Spannagl M, Preissner KT, Engelmann B. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010 Aug;16(8):887-96. doi: 10.1038/nm.2184. Epub 2010 Aug 1. PMID: 20676107.
9. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, Wang C, Zhao J, Sun X, Tian R, Wu W, Wu D, Ma J, Chen Y, Zhang D, Xie J, Yan X, Zhou X, Liu Z, Wang J, Du B, Qin Y, Gao P, Qin X, Xu Y, Zhang W, Li T, Zhang F, Zhao Y, Li Y, Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32268022; PMCID: PMC7161262.
10. Uzun A, Keles Sahin A, Bektas O. A Unique Case of Branch Retinal Artery Occlusion Associated with a Relatively Mild Coronavirus Disease 2019. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 May 19;29(4):715-718. doi: 10.1080/09273948.2021.1933071. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34252339.

11. Bapaye MM, Nair AG, Bapaye CM, Bapaye MM, Shukla JJ. Simultaneous Bilateral Central Retinal Artery Occlusion following COVID-19 Infection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 May 19;29(4):671-674. doi: 10.1080/09273948.2021.1891262. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33856275.
12. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E, Eandi CM. Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient. *Front Pharmacol.* 2020 Dec 23;11:588384. doi: 10.3389/fphar.2020.588384. PMID: 33424598; PMCID: PMC7785811.
13. Ateş O, Yıldırım M, Yıldırım K. Branch Retinal Artery Occlusion in Patient with COVID-19: Case Report. *Korean J Ophthalmol.* 2021 Dec;35(6):484-485. doi: 10.3341/kjo.2021.0008. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34488254; PMCID: PMC8666251.
14. Acharya S, Diamond M, Anwar S, Glaser A, Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases.* 2020;21:e00867. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00867. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32572363; PMCID: PMC7301806.
15. Cuadros Sánchez C, Egüen CS, Gutierrez-Ezquerro R, Giralt-Peret L, Fonollosa A. Central Retinal Vein Occlusion Presumably Associated with Lupus Anticoagulant Induced by SARS-CoV-2. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 Jul 8:1-4. doi: 10.1080/09273948.2021.1933077. Epub ahead of print. PMID: 34236274.
16. Nourinia R, Ghassempour M, Ahmadi H, Abtahi SH. Branch retinal vein occlusion after COVID-19. *J Fr Ophtalmol.* 2021 Oct;44(8):e441-e443. doi: 10.1016/j.jfo.2021.06.003. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34325925; PMCID: PMC8264517.
17. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, Cereda M, Olivieri P, Brambilla AM, Staurengi G. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Nov 16;28(8):1290-1292. doi: 10.1080/09273948.2020.1807023. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32976055.
18. Venkatesh R, Reddy NG, Agrawal S, Pereira A. COVID-19-associated central retinal vein occlusion treated with oral aspirin. *BMJ Case Rep.* 2021 May 19;14(5):e242987. doi: 10.1136/bcr-2021-242987. PMID: 34011649; PMCID: PMC8137153.
19. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Oct;68(10):2291-2293. doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20. PMID: 32971697; PMCID: PMC7727974.
20. Raval N, Djougarian A, Lin J. Central retinal vein occlusion in the setting of COVID-19 infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021 Apr 2;11(1):10. doi: 10.1186/s12348-021-00241-7. PMID: 33796944; PMCID: PMC8016503.
21. Duff SM, Wilde M, Khurshid G. Branch Retinal Vein Occlusion in a COVID-19 Positive Patient. *Cureus.* 2021 Feb 27;13(2):e13586. doi: 10.7759/cureus.13586. PMID: 33815989; PMCID: PMC8009444.
22. Walinjar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Nov;68(11):2572-2574. doi: 10.4103/ijo.IJO_2575_20. PMID: 33120696; PMCID: PMC7774137.
23. Miller CG, Kim BJ. Central Retinal Vein Occlusion in a 46-Year-Old Man with COVID-19: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Ophthalmol.* 2021 Jul 19;12(2):646-652. doi: 10.1159/000517417. PMID: 34413756; PMCID: PMC8339514.
24. Yahalomi T, Pikkil J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Dec;20:100992. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100992. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33225111; PMCID: PMC7668173.

Колесникова Юлия Андреевна
Kolesnikova Yulia Andreevna

студент Пермского Государственного медицинского университета, РФ, г. Пермь
E-mail: iuliyakolesnikowa@yandex.ru

Лопатин Николай Александрович
Lopatin Nikolay Alexandrovich

студент Пермского Государственного медицинского университета, РФ, г. Пермь

Гордеев Андрей Антонович
Gordeev Andrey Antonovich

студент Пермского Государственного медицинского университета, РФ, г. Пермь

Брацун Анастасия Дмитриевна
Bratsun Anastasia Dmitrievna

студент Пермского Государственного медицинского университета, РФ, г. Пермь

УДК 615.011

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ

PROSPECTS FOR THE USE OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BROWN ALGAE

Аннотация: В статье рассмотрены антимикробные свойства бурых водорослей и их применение в современной медицине. Показан широкий спектр биологической активности компонентов морских водорослей, что является перспективным направлением при создании новых лекарственных препаратов.

Abstract: The article discusses the antimicrobial properties of brown algae and their use in modern medicine. A wide range of biological activity of seaweed components is shown, which is a promising direction in the creation of new drugs.

Ключевые слова: бурые водоросли, антимикробная активность, фукоидан, фукус, *Laminaria bongardiana*, *Laminaria japonica*

Keywords: brown algae, antimicrobial activity, fucoidan, fucus, *Laminaria bongardiana*, *Laminaria japonica*

Действие морских водорослей на организм человека обусловлено присутствием в них различных соединений. Исследования химического состава водорослей и их биологической активности позволяют определить биологическую ценность промысловых водорослей.

Основные компоненты водорослей – полисахариды, использование которых определяется их физико-химическими и биологическими свойствами. В последние десятилетия особое внимание уделяется исследованию фукоиданов – сульфатированных гетерополисахаридов бурых водорослей [1]. При участии в молекулярном межклеточном взаимодействии они могут служить блокаторами широкого диапазона биологических процессов. Систематизация данных по содержанию и составу фукоиданов бурых водорослей из разных районов дальневосточных морей показала, что количество фукоидана в ламинариевых водорослях варьируется от 0,6 до 6,5%, в фукусовых – от 1,5 до 7,9% [1,2]. Среди водорослей двух порядков отдельные представители отличаются высоким содержанием фукоидана: из порядка ламинариевых *Undaria pinnatifida*, *Laminaria japonica*, *Laminaria bongardiana*; из порядка фукусовых *Sargassum fulvellum*, *Fucus evanescens*, *Cystoseira crassipes* [1-3].

Изучена зависимость количества фукоидана в водорослях от места их произрастания, возраста и части слоевища [1]. Максимальное количество фукоидана накапливается на второй год развития водоросли в верхней части слоевища, а его содержание увеличивается с ростом температуры поверхностных вод в месте произрастания водоросли. По моносахаридному составу можно оценить «идеальный» состав фукоидана – это отношение наибольшего количества фукозы к сумме других моносахаридов (Xyl+Man+Gal). Основными характеристиками фукоиданов, влияющими на их биологическую активность, считаются содержание фукозы, сульфатов и молекулярный вес. Оценка эффективности экстрагирования фукоидана показала, что наиболее рациональна экстракция при

температуре $20\pm 50^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч. В результате однократного экстрагирования за этот период времени из водоросли извлекается около 70–75% фукоидана, повторное экстрагирование в течение 6 ч способствует максимальному извлечению высокосульфатированного фукоидана (до 85% от его содержания в водоросли)[1].

В результате исследований установлено, что 1% раствор фукоидана, выделенного из ламинарии японской, обладает антибактериальной активностью в отношении *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus mutans*; наиболее высокий антибактериальный эффект был показан в отношении *Staphylococcus aureus*, который проявлялся уже на первые сутки[2-4].

Согласно данным исследований, настой *Fucus vesiculosus* L. обладает антистафилококковой активностью. Известно, что использование настоя *Fucus vesiculosus* L. позволяет снизить численность или элиминировать пародонтопатогенные микроорганизмы [3], а именно анаэробные палочковидные бактерии, тем самым, нормализуя гигиеническое состояние полости рта как у лиц с интактным пародонтом, так и при наличии хронического катарального гингивита[1].

В плацебо-контролируемом исследовании показано что после приема препарата морской бурой водоросли микрофлора миндалин у 100% добровольцев была представлена стрептококками, с преобладанием *S. pyogenes* (80%). Стафилококки были обнаружены в 80% случаев. Количество носителей *S. aureus* после перорального приема препарата *Fucus vesiculosus* L. статистически значимо не изменилось, однако сократилось разнообразие видов стафилококков до *S. aureus* et *saprophyticus*. После использования препарата морской бурой водоросли не были обнаружены на поверхности миндалин представители семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Candida* и рода *Corynebacterium*, а также энтерококки. Вытеснению грамотрицательных бактерий может способствовать содержание в морских бурых водорослях олигосахаридов, а также прямой токсический эффект мукополисахаридов *Fucus vesiculosus* для энтеробактерий и нейссерий [4].

Исследования [1] показали, что в микробиоме миндалин после приёма препарата бурых морских водорослей происходит вытеснение грамотрицательных палочковидных бактерий, дрожжеподобных грибков, коринебактерий и энтерококков. В микробных ассоциациях доминируют грамположительные кокки. Спектр резистентности выделенных штаммов сузился.

В ходе другого исследования [1,4] у всех добровольцев комплекс мероприятий по профессиональной гигиене полости рта и зубов был дополнен 10-дневным курсом ежедневных полосканий водным настоем *Fucus vesiculosus* L. В результате исследования после курса полосканий гигиенические индексы статистически значимо снизились [4]. В ходе микробиологических исследований установлено, что после курса полосканий полости рта настоем *Fucus vesiculosus* L. у добровольцев не выявлены представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии, статистически значимо снизилась высеваемость *Staphylococcus* spp., *Neisseria* spp. и анаэробных палочковидных бактерий. Возможно предположить, что вытеснению грамотрицательных бактерий способствуют олигосахариды морских бурых водорослей [1], а мукополисахариды *Fucus vesiculosus* L. обладают прямым токсическим эффектом в отношении энтеробактерий и нейссерий.

Группой авторов [5] осуществлена микробиологическая, биотехнологическая и химическая характеристика ранее не описанного арилкоронованного поликетида МТСС 10403 из *Bacillus subtilis*, выделенного из бурой водоросли *Anthophycus longifolius* с активностью против оппортунистических грамотрицательных пищевых патогенных бактериальных штаммов.

Культурно-зависимый метод использовали для выделения гетеротрофного *B. subtilis*, ассоциированного с *A. longifolius*, и оценивали его антимикробные свойства [5]. Минимальную ингибирующую концентрацию указанного в заголовке соединения против тестируемых патогенов анализировали разбавлением микротрубочками в сочетании с колориметрическим обнаружением конечной точки на основе бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия. Было установлено, что МТСС 10403 *B. subtilis* является антагонистом против грамотрицательной патогенной *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, серотипа *Salmonella enterica* Typhi, *Aeromonas hydrophilla* и *Vibrio* spp. [6]. *B. subtilis* оценивали на наличие вторичного метаболита, кодирующего ген поликетидсинтазы в арил-коронованном поликетиде, обозначенном как 7-О-6'-(2"-ацетилфенил)-5'-гидроксигексаноат-макролактин с помощью спектроскопических методов. Анализ МИК показал, что контрольные антибиотики тетрациклин и ампициллин были активны при 25 мкг / мл против тестовых патогенов, тогда как недавно выделенный поликетид проявлял антиинфекционные свойства против *E. coli*, *A. hydrophilla*, *P. aeruginosa* и *Vibrio* spp. при более низкой концентрации (<13 мкг/мл). МИК арил макролактин против *K. pneumoniae* был сопоставим с таковым при применении антибиотиков (~25 мкг / мл) [5].

В исследовательском проекте [6] было отобрано пятнадцать микробных штаммов, связанных с бурными водорослями *Pelvetia canaliculata*, прикрепленными к скалам пляжа Сонмиани (Карачи, Пакистан). Основываясь на фенотипических аспектах (например, грамположительной микрооксидной форме), биохимических характеристиках и генетических анализах, CMG S2 идентифицируется как предположительно новый штамм типа *Kocuria marina*, относящийся к классу актинобактерий и семейства микрококкалий. Сырые экстракты штаммов CMG S2, выращенных на морском агаре Zobell, имели самую заметную противомикробную активность [7]. Таким образом, анализ нуклеотидной последовательности его полноразмерного гена рибосомной

рибонуклеиновой кислоты (rRNA) 16S показал наивысшую идентичность (т.е. 99%) и оценку (2630) с *K. marina* КММ 3905 [7]. Анализ филогенных деревьев с использованием метода соседнего соединения, показал самое близкое эволюционное расстояние CMG S2 с деформацией КММ 3905 и *K. carniphila* [7]. Интересно, что уникальное ультрафиолетовое-биоактивное соединение очищали из сырых экстрактов CMG S2 флеш-хроматографией на силикагеле и методами тонкослойной хроматографии (ТСХ). Его химическая структура была распущена как 4-[(Z)-2фенилэтил] бензойная кислота (позже названная кокумарином) методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Важно отметить, что кокумарин продемонстрировал заметное и быстрое ингибирование роста против всех тестируемых грибов и патогенных бактерий, включая устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus*, с минимальной концентрацией ингибитора гриба 15-25 мкг / мл и минимальной бактериальной ингибирующей концентрацией 10-15 мкг / мл [1,6].

Библиографический список:

1. Андронов А.И. Антимикробная активность бурых водорослей//Академия педагогических идей: студенческий научный вестник. – 2017. -№12. – С.295-305
2. Пыж А.Э., Василёнок О.В., Кашицкий Э.С. Лечебно-профилактические свойства препаратов из бурых морских водорослей: аналитический обзор // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. - 2016. - №5. - С. 27-30.
3. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Лобанов А.Б. Влияние перорального приема бурых морских водорослей на состав микрофлоры миндалин // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2014. - Т. 56, № 2. - С. 50-52.
4. Задорина И.И., Годовалов А.П. Опыт применения настоя морских водорослей для полоскания рта с профилактической целью // Стоматология. -2016. -Т. 95, №6-2. -С.85-86
5. Chakraborty K., Thilakan B., Kizhakkekalam V.K. Antibacterial aryl-crowned polyketide from *Bacillus subtilis* associated with seaweed *Anthophycus longifolius* // Journal of applied microbiology. - 2017.
6. Uzair B., Mena F., Khan B.A., Mohammad F.V., Ahmad V.U., Djeribi R., Mena B. Isolation, purification, structural elucidation and antimicrobial activities of kocumarin, a novel antibiotic isolated from actinobacterium *Kocuria marina* CMG S2 associated with the brown seaweed *Pelvetia canaliculata* // Microbiological research. – 2017

Стрельникова Ирина Александровна
Strelnikova Irina Alexandrovna

Студентка Кировского Государственного Медицинского Университета, лечебный факультет

Погудина Дарья Константиновна
Pogudina Daria Konstantinovna

Студентка Кировского Государственного Медицинского Университета, лечебный факультет

УДК 613

ГИГИЕНА КОЖИ И ВОЛОС. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ СОСТАВА СРЕДСТВ ДЛЯ УХОДА ЗА КОЖЕЙ И ВОЛОСАМИ

SKIN AND HAIR HYGIENE. HYGIENIC ASSESSMENT OF THE SIGNIFICANCE OF THE COMPOSITION OF SKIN AND HAIR CARE PRODUCTS

Аннотация: в работе представлены результаты опроса, произведена оценка зависимости влияния уходовых средств на имеющиеся проблемы с кожей и волосами, даны рекомендации по результатам опроса.

Abstract: the paper presents the results of a survey, an assessment of the dependence of the influence of care products on existing skin and hair problems is made, recommendations based on the survey results are given.

Ключевые слова: опрос, оценка зависимости, рекомендации.

Keywords: survey, dependency assessment, recommendations.

Цель

Дать оценку современным косметическим средствам для ухода за кожей и волосами

Задачи

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить следующие задачи:

1. Составить и провести опрос

2. Проанализировать взаимосвязь между составом уходовых средств и состоянием кожи и волос

3. Дать рекомендации на основании полученных результатов

Актуальность

В нашей стране косметические средства для ухода за телом и волосами вошли в круг потребностей самых широких слоев населения.

Стремление иметь здоровые и красивые кожу, зубы и волосы вполне естественно, и косметологи, и косметическая промышленность, призванные к удовлетворению этой эстетической потребности, изыскивают и разрабатывают методы, которые помогли бы людям в их стремлении удалить все то, что может уродовать, и то, что может украсить их внешность; изготовление доброкачественных и эффективных средств, способных помочь людям в достижении этой цели, возложена на косметическую промышленность.

Специалисты косметической промышленности изучают методы составления рациональной рецептуры и технологию изделий, предназначенных для устранения самых распространенных косметических недостатков (где не требуется вмешательство врача), а также изделий для гигиенических и декоративных целей.

Актуальность темы заключается в том, что косметика, является одной из самых важных тем современной косметологии, которая зачастую наносит непоправимый вред здоровью человека.

Результаты

В опросе приняли участие 40 человек, из них 80% (32 человека) женского пола, 20% (8 человек) мужского пола. Возраст респондентов от 16 до 40 лет.

90% (36 человек) респондентов используют уходовую косметику для лица с целью очищения, 80% (32 человека) - с целью увлажнения, 72,5% (29 человек) - с целью тонизирования, 70% (28 человек) - с целью питания.

72,5% (29 человек) респондентов ожидают от уходовой косметики для тела эффект очищения, по 65% (по 26 человек) - эффект увлажнения и питания, 50% (20 человек) - эффект тонизирования.

Большинство (85% - 34 человека) опрошенных используют уходовую косметику для рук для

достижения эффекта увлажнения, 67,5% (27 человек) - для достижения эффекта питания, 35% (14 человек) - для тонизирования, 32,5% (13 человек) - для очищения.

От уходовой косметики для волос 82,5% (33 человека) опрошиваемых ожидают эффект питания, 65% (26 человек) - эффект очищения, 57,5% (23 человека) - эффект увлажнения, 40% (16 человек) - эффект тонизирования

На данный момент большинство респондентов сталкиваются со следующими проблемами с кожей: 65% (26 человек) - воспаления на коже, акне, прыщи; 55% (22 человека) - сухость кожи; 52,5% (21 человек) - черные точки; 47,5% (19 человек) - шелушение; 45% (18 человек) - отеки и мешки под глазами.

Чаще всего респонденты пользуются защитными средствами от солнца (62,5% - 25 человек) и от холода (50% - 20 человек).

Результаты опроса показали, что наиболее значимыми критериями при выборе косметических средств является цена (85% - 34 человека) и отзывы о продукте (70% - 28 человек), менее значимым оказался состав (60% - 24 человека).

Для большинства (72,5% - 29 человек) опрошенных привлекательной ценой является справедливая цена для определенного состава, для 55% (22 человека) - цена с существенной скидкой и для 45% (18 человек) - цена ниже определенной суммы.

Для 57,5% (23 человека) респондентов важны в составе косметики натуральные ингредиенты и отсутствие консервантов и других неоднозначных веществ, 37,5% (15 человек) обращают внимание на известные для них активные вещества, для 30% (12 человек) важно отсутствие в составе продуктов животного происхождения. Также при покупке косметики участники опроса обращают внимание на популярность бренда (55% - 22 человека), отсутствие испытаний на животных (47,5% - 19 человек), страну производства (42,5% - 17 человек) и длительный срок годности (40% - 16 человек). Для 55% респондентов (22 человек) важно присутствие в составе косметики гиалуроновой кислоты и витамина С, для 45% (18 человек) - салициловой кислоты и для 40% (16 человек) - ретинол. 52,5% (21 человек) стараются избегать в составе косметики спиртов и парабенов, 50% (20 человек) - отдушек.

Составу шампуней респонденты уделяют меньше внимания: для 5 человек в составе шампуня важно присутствие кератина, для 4 человек важно отсутствие силиконов, для 2 человек важно отсутствие парабенов. Остальные участники опроса при покупке шампуня не смотрят на его состав.

80% (32 человека) опрошенных пользуются дополнительными средствами для волос, в их числе бальзамы, ополаскиватели и масла.

52,5% (21 человек) сталкиваются с проблемами выпадения волос и секущихся кончиков, остальные 47,5% (19 человек) не имеют проблем с волосами.

Для выявления зависимости между состоянием кожи респондентов и их подходом к выбору уходовой косметики мы использовали коэффициент сопряженности Пирсона (P), основанный на хи-квадрат. $P=0,086$, из этого следует, что связь между выбором уходовой косметики по составу и наличием проблем с кожей почти не прослеживается.

При выявлении зависимости между подходом к выбору шампуня по составу и появлением проблем с волосами коэффициент сопряженности $P=0,099$, что свидетельствует об очень слабой взаимосвязи.

Исследуя зависимость между применением дополнительных уходовых средств для волос и состоянием волос респондентов, коэффициент сопряженности P получился 0,31, что говорит о слабой взаимосвязи.

Вывод:

1. По результатам проведенного опроса мы выяснили, что взаимосвязи уходовых средств разных категорий с проблемами состояния волос и кожи нет.

2. Таким образом, важен не только правильный подбор уходовой косметики, но и влияние эндогенных и экзогенных факторов на состояние кожи и волос. Правильное питание, здоровый образ жизни, поддержание водного баланса - главные аспекты, которые помогут предотвратить естественный процесс старения и имеющиеся проблемы.

Биографический список:

1. Яковлева Л. А., Кутакова Г. С. Товароведение парфюмерно-косметических товаров. Учебник для вузов. – СПб.: Издательство «Лань», 2001.

2. Журнал «Потребитель – парфюмерия и косметика», № 17, 2004.

Научное издание

Коллектив авторов

ISSN 2500-378X

Научный медицинский журнал «Авиценна»
Кемерово 2022