

ВЕСТНИК

МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ НАУК ЭКОЛОГИИ
И БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Том 29 № 4
2024



Санкт-Петербург

**ВЕСТНИК
МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ НАУК ЭКОЛОГИИ
И БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ
(МАНЭБ)**

Теоретический и научно-практический журнал
Том 29, № 4 2024 г.

Журнал основан в 1995 году

Учредитель журнала: Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ).

Главный редактор:	доктор технических наук, профессор	Шкрабак Владимир Степанович
Заместитель главного редактора:	доктор технических наук, профессор	Огнев Олег Геннадьевич
Заведующие редакцией:	кандидат технических наук, доцент	Занько Наталья Георгиевна
	кандидат технических наук, член-корр.	Родин Владислав Геннадьевич
Ответственный секретарь:	кандидат военных наук, доцент	Цаплин Виталий Васильевич

Кураторы публикаций журнала

• Брюханов Александр Юрьевич -	доктор технических наук, профессор, член-корреспондент РАН
• Шашурин Александр Евгеньевич -	доктор технических наук, профессор
• Ложкин Владимир Николаевич -	доктор технических наук, профессор
• Агошков Александр Иванович -	доктор технических наук, профессор
• Алборов Иван Давыдович -	доктор технических наук, профессор

Редакционная коллегия:

• Бородий Сергей Алексеевич	доктор сельскохозяйственных наук, профессор
• Иванов Андрей Олегович	доктор медицинских наук, профессор
• Минько Виктор Михайлович	доктор технических наук, профессор
• Мустафаев Ислам Исрафил оглы	доктор химических наук, профессор
• Ковязин Василий Федорович	доктор биологических наук, профессор
• Петров Сергей Афанасьевич	доктор технических наук, профессор
• Фуал Махмуд оглы Гаджи-заде	доктор технических наук, профессор
• Чжан И	доктор технических наук, профессор (КНР).
• Хуан Чжэмин	профессор, академик (КНР)
• Линь Цзинь	доцент (КНР)
• Баранова Надежда Сергеевна	доктор сельскохозяйственных наук, доцент
• Бардышев Олег Андреевич	доктор технических наук, профессор
• Воробьев Дмитрий Вениаминович	доктор медицинских наук, профессор
• Ибадулаев Владислав Асанович	доктор технических наук, профессор
• Грошилин Сергей Михайлович	доктор медицинских наук, профессор
• Ефремов Сергей Владимирович	кандидат технических наук, доцент
• Линченко Сергей Николаевич	доктор медицинских наук, профессор
• Позднякова Вера Филипповна	доктор сельскохозяйственных наук, профессор
• Баранов Юрий Николаевич	доктор технических наук, профессор
• Савельев Анатолий Петрович	доктор технических наук, профессор
• Ложкина Ольга Владимировна	доктор технических наук, профессор, кандидат химических наук
• Белова Татьяна Ивановна	доктор технических наук, профессор
• Орлов Павел Сергеевич	доктор технических наук, профессор
• Сакович Наталия Евгениевна	доктор технических наук, профессор
• Юрков Михаил Михайлович	доктор технических наук, профессор
• Шкрабак Роман Владимирович	кандидат технических наук, доцент
• Мазур Андрей Семенович	доктор технических наук, профессор
• Морозов Владимир Васильевич	доктор технических наук, профессор

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) и размещается на сайте Научной электронной библиотеки eLIBRARY (www.elibrary.ru).

Информация о журнале размещена на сайте www.vestnik-maneb.ru.

За использование сведений, не подлежащих публикации в открытой печати, ответственность несут авторы.

Адрес редакции: 194021, Санкт-Петербург, Институтский пер., 5, тел/факс: (812)6709376,
электронная почта: vestnik_maneb@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	4
Алборов И.Д., Тедеева Ф.Г., Урдзиева О.Г., Каркусов Г.В., Алиев О.А. Загрязнение почвенного горизонта в зоне деятельности опасных объектов горно-металлургического комплекса Центрального Кавказа: проблемы и решения.....	4
Агошков А.И., Курочкин П.А., Тюрикова О.А. Особо охраняемые природные территории и проблемы сохранения животного и растительного мира в Приморском крае	11
Kamila A.Majidli Ecological Status of Azerbaijan's Rivers in Post-Occupation Territories.....	21
ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ.....	35
Инюшкина Е.М., Воробьев Д.В., Серёдкина А.В., Инюшкин А.А., Родченко М.А., Экспериментальное исследование воздействия биологически активного средства для лечения заболеваний опорно-двигательной системы «PELAMIN®» на микроциркуляцию.	35
Воробьев Д.В., Марченко А.М. Исследование эффективности перчаток GAMMEX PF with АМТ в экопрофилактике гемоконтактных инфекций и контактного дерматита у хирургов и ассистентов	41
Вольфсон И.Ф., Фаррахов Е.Г. Медико-экологическая безопасность предприятий горно-геологической и смежных отраслей как направление деятельности профессиональной общественной организации геологов России.....	50
LIU Qingchuan, HUANG Ziqing, CAO Wenbin, HUANG Zhengming Protective Effect of Gossypetin-3'-O - glucoside on the Nonalcoholic Fatty Liver Induced by High -Fat Diet in Rats.....	61
HUANG Ziqing, LIU Qingchuan, HUANG Zhengming Solid-state fermentation of <i>Antrodia cinnamomea</i> exerts a protective effect against Concanavalin A-induced immune liver injury in mice through the IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway.....	69
Xu Bo, Sun Liping, Lin Jin Integration Innovation and System Transformation of Medical Equipment	83
Yin Sinan, Yin Sinan, Yin Siyi Systematic Review of Historic urban landscape approach to cultural heritage adaptive reuse	90
Yin Siyi, Yin Sinan, Yin Boyue, Wang Kexin, YU Hongze, Zhang Zhaotianyi Analysis and Research on Information System Based on Hospital Security Construction Security Construction of National Third-level Public Hospitals.....	103
Huiliang Liang, Kun Li, Chengmei Zhou Advances in pharmacological effects of antithrombolytic drugs.....	109
Wenwen Zhou, Jiang He, Yuqin Luo, Yinji Shi, Jing Ma, Weijun Yang In vitro transdermal comparison for fruits of <i>Capparis Spinosa</i> L. ointment and gel.....	118

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

УДК 504.064.502.64

Алборов И.Д., доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой экологии и техносферной безопасности СКГМИ(ГТУ), руководитель отдела Геофизического института Владикавказского научного центра РАН. E-mail: ekoskgmi@rambler.ru; **Тедеева Ф.Г.**, кандидат технических наук, доцент кафедры экологии и техносферной безопасности СКГМИ (ГТУ), e-mail: ekoskgmi@rambler.ru; **Урдзиева О.Г.**, кандидат географических наук, научный сотрудник Геофизического института Владикавказского научного центра РАН; **Каркусов Г.В.**, аспирант; **Алиев О.А.**, аспирант СКГМИ (ГТУ).

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПОЧВЕННОГО ГОРИЗОНТА В ЗОНЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОПАСНЫХ ОБЪЕКТОВ ГОРНО-МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ЦЕНТРАЛЬНОГО КАВКАЗА: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Аннотация. В статье приведены экологические исследования, выполненные авторами в зоне деятельности горно-металлургического комплекса на территории Республики Северная Осетия – Алания. Определены факторы и установлены формы и количественные параметры их проявления в конкретных природно-антропогенных условиях. Подчеркивается, что еще нет научно-практических рекомендаций, позволяющих предложить методики гарантированных прогнозов нежелательных событий, поэтому создание новых подходов к анализу и прогнозированию перспектив устойчивого развития в новых условиях требует своего решения. Показано, что в выполняемых исследованиях орография местности существенно влияет на формирование контролируемых параметров качества атмосферного воздуха, развитие поверхностных процессов что, без учета развития современных климатоформирующих факторов горных экосистем с близким расположением зон проявления эпизодических природных тепловлажностных деформаций могут приводить к катастрофическим случаям с непредсказуемыми последствиями, включая развитие , ранее не диагностируемых заболеваний проживающего населения. Предлагается ввести материальную ответственность опасным производственным объектам за повышенный риск развития заболеваний у проживающего в опасной зоне населения, в качестве компенсации для поддержания их здоровья, в случае создания неблагоприятных условий.

Ключевые слова. Экологическая опасность, экологический риск, оценка опасности, горная экосистема, география природно-антропогенного риска, почвенный горизонт, токсические компоненты, торатогенные свойства, катастрофическое загрязнение.

POLLUTION OF THE SOIL HORIZON IN THE ZONE OF ACTIVITY OF HAZARDOUS FACILITIES OF THE MINING AND METALLURGICAL COMPLEX OF THE CENTRAL CAUCASUS: PROBLEMS AND SOLUTIONS

Alborov I.D., Tedeeva F.G., Urdzieva O.G., Karkusov G.V. Aliyev O.A.

Abstract. The article presents the environmental studies carried out by the authors in the area of activity of the mining and metallurgical complex on the territory of the Republic of North Ossetia–Alania. The factors are determined and the forms and quantitative parameters of their manifestation in specific

natural and anthropogenic conditions are established. It is emphasized that there are still no scientific and practical recommendations that allow us to propose methods for guaranteed forecasts of undesirable events, therefore, the creation of new approaches to the analysis and forecasting of prospects for sustainable development in new conditions requires a solution. It is shown that in the studies performed, the orography of the area significantly affects the formation of controlled parameters of atmospheric air quality, the development of surface processes, which, without taking into account the development of modern climate-forming factors of mountain ecosystems with a close location of zones of manifestation of episodic natural thermal and moisture deformations, can lead to catastrophic cases with unpredictable consequences, including the development of previously undiagnosed diseases of the living population. It is proposed to introduce financial liability to hazardous production facilities for an increased risk of developing diseases in the population living in the danger zone, as compensation for maintaining their health, in case of unfavorable conditions.

Keywords. Environmental hazard, environmental risk, hazard assessment, mountain ecosystem, geography of natural and anthropogenic risk, soil horizon, toxic components, thoratogenic properties, catastrophic pollution.

Введение. Экологическая опасность техногенной деятельностью в горных экосистемах для населения и окружающей среды несмотря на спад производства по добыче и переработке минерального сырья остается тревожной. В связи с этим, изучение социально-экологических последствий ЧС в сложившихся условиях становится актуальным и выдвигает на передний край такое комплексное направление, как ландшафт и географию природно-антропогенного риска. Особенно это важно для Северной Осетии, 62,3% территорий которой приходится на трехмерную зону - наиболее опасную с точки зрения проявления поверхностных геологических процессов, усиливающих показатель уровня риска.

Совокупность причинно-следственных связей в анализе действующей динамике природно-техногенных катастроф в существующей мировой практике пока отсутствует, еще нет научно-практических рекомендаций позволяющих предложить методики гарантированных прогнозов нежелательных событий, поэтому создание новых подходов к анализу и прогнозированию перспектив устойчивого развития в новых условиях требует своего решения. В специальной литературе предложены оригинальные методы интегральной оценки территорий на предмет оценки риска чрезвычайных ситуаций природного и природно-техногенного характера на базе факторов, подлежащих контролю с учетом современной лабораторно контрольной техники.

Наибольшую эффективность показали так называемые ГИС-технологии, позволяющие не только осуществлять интегральную оценку территорий по совокупности приоритетных параметров природного и техногенного характера, но и проигрывать на этой основе различные варианты и сценарии рискованных событий природного и природно-техногенного характера. Экологическая опасность любого техногенного объекта складывается как от прямого так и от косвенного воздействия выбросов, сбросов и физико-химических трансформаций, под влиянием технологических процессов производства, качества компонентов природной среды (почва, земля, воздух), от тепловлажностных параметров протекающих в системе «воздух, почва, вода», от геомеханических и геодинамических процессов, происходящих в приповерхностной среде геосфер, а также от эпизодических проявлений метеорологических показателей окружающей природной среды.

Орография местности существенно влияет на формирование контролируемых параметров качества атмосферного воздуха, развитие поверхностных процессов что, без учета развития современных климатоформирующих факторов горных экосистем с близким расположением зон проявления эпизодических природных тепловлажностных деформаций могут приводить к катастрофическим случаям с непредсказуемыми последствиями, включая, ранее не диагностируемые заболевания населения. Поэтому, существенно важно иметь надлежащую информацию как о процессах производственного объекта, так и о всех факторов развития природных процессов флюктуации в наиболее неблагоприятных условиях их проявления. Вопрос касается техногенных и природных факторов, совокупное влияние которых может привести к резкому росту качественных параметров атмосферного воздуха, почвы и водной среды.

Учитывая, что почва является наиболее информативной составляющей биосферы, в проводимых авторами исследованиях приоритетное внимание уделяется загрязнению почвенного слоя в зоне деятельности опасных производственных объектов, в составе Садонского горно-металлургического комплекса.

Объектом исследований является почвенный горизонт в зоне влияния Унальского хвостохранилища и ОАО «Электроцинк».

Целью исследований является оценка геоэкологического состояния почвенного горизонта на рассматриваемых зонах во времени и в пространстве.

Задачи исследований направлены на геохимическую оценку состояния почвенного горизонта в пространстве и установление факторов, влияющих на распределение компонентов, связанных с деятельностью рассматриваемых опасных производственных объектов горно-металлургического комплекса.

Основное содержание выполненных исследований

Добыча и переработка руд цветных металлов относятся к отрасли производства, сопровождающая большим количеством отходов в виде твердых, жидких и газообразных компонентов, высвобождением большого объема энергии тепла и излучений в виде эманаций радия, тория, актиния и др. в сочетании с присущими для географии этой зоны регулярными эпизодическим проявлениями климатических факторов, оказывающих существенное влияние на деформацию составляющих биосферы местности, изменяют качественно состав и содержание основных жизненно-необходимых составляющих экосистемы для растений, организмов, включая население, проживающее на этой территории.

Отходы переработки добываемой подземным способом полиметаллической руды гидротранспортом от Мизурской обогатительной фабрики перекачиваются на полигон для их содержания в девяти километрах от нее. Объем накопленных хвостов обогащения достигает 4,5 млн. т, площадь хвостового хозяйства около 21 га, чашеобразной формы, глубина размещения переработанных минералов местами доходит до 11 м. Площадь водяного зеркала хвостохранилища составляет около до 60% территории полигона.

Кроме того, вся террасная часть долины реки Ардон отсыпана вывозимыми коренными горными породами разведочных и вскрывающих рудные тела штолен. Этот техногенный ландшафт подвергнут постоянному воздействию тепловлажностных факторов климата, колебаниям барометрического давления окружающей среды, аэрально загрязняя атмосферный воздух и природную среду. Исследователями исследованиями, включая авторов настоящей

статьи отмечаются эпизодические всплески уровни запыленности воздуха, достигая катастрофических концентраций в воздухе.

Учитывая близость расположения Транскавказской автомагистрали, в эти периоды из-за плохой видимости движение транспортных средств приостанавливается. На рис. 1 приведено развитие запыленности в зоне влияния этих очагов запыления, такие как : Унальское хвостохранилище; техногенный ландшафт, сформированный после отсыпки вывозимых из шахт пород, включая бункерное хозяйство на эстакадах главных штолен с разгрузкой руды в автосамосвалы; открытая транспортировка в автосамосвалах рудной массы на Мизурскую обогатительную фабрику.



Рисунок 1. Развитие запыленности в приземном слое воздуха в зоне техносферного ландшафта в период катастрофического подъема ветра.

Исследованиями были изучены и оценены химический состав источников пылевыведения и территория примыкающая к ним. Для проведения анализа депонированных хвостов на содержание химических элементов в полевых условиях был использован портативный рентгенофлуоресцентный анализатор Olympus, включенный в реестр измерительных средств первого класса и обеспечивающий быстрый и высокоточный поэлементный анализ. Результаты экспериментов показали высокое содержание вредных и токсичных элементов в %: алюминий – 2,2–5,4; кремний – 8,3–20,0; сера – 1,5–7,2; железо – 2,5–12,6; свинец – 1,1–2,6; кальций – 1,1–5,2; цинк – 1,–12,8; кадмий – 1,1–2,0; медь – 1,1–1,3. Вместе с данными GPS, результаты анализа можно передавать по беспроводной сети в систему ГИС для картирования территории и концентраций загрязняющих веществ. Запыление атмосферного воздуха в радиусе 50 м колеблется от 5 до 18 мг/м³. В запылении района участвуют также и рыхлый обломочный геоматериал в низовьях склонов ущелья и при горно-долинных ветрах аэрогель становится устойчивым источником запыления атмосферы.

Степень загрязнения почвы тяжелыми металлами в зоне деятельности ОАО "Электроцинк" определяли лабораторным анализом с учетом фонового содержания вещества в почве Сп.ф и нормой ПДК_п (мг/кг). Результаты оценки приведены ниже в таблице.

Одним из приоритетных факторов загрязнения почвенного слоя во Владикавказе является деятельность ОАО «Электроцинк» с переделами и источниками, среди которых: пылегазовые выбросы; поверхность клинкера на территории предприятия, площадью около 17500 м²; и клинкер на отвальном поле, площадью около 16000 м²; доставка концентрата в стаканах колесным транспортом от Мизурской обогатительной фабрики и др.

Таблица 1. Площадь загрязнения и содержание рудных элементов (мг/кг)
в почвах района с. Нижний Унал.

Химический элемент	Сп.ф*	ПДК _n	Площадь загрязнения %	Ср.** на площади загрязнения	Относ., ПДК _n	Сп _{max} ***	Отно-сит ПДК _n
Pb	47,5	200	45	460	2,3	1500	7,5
Zn	100	400	50	1200	3,0	2000	5,0
Cu	27	100	точеч-ное	100	1,0	100	1,0
Ag	0,05	5	точеч-ное	2	1,0	2	1,0

* – фоновое содержание вещества в почве (мг/кг);

** – максимальное содержание вещества в почве (мг/кг);

*** – содержание рудных элементов в почве (мг/кг).

Хранение клинкера (отходы IV класса опасности) на обоих полигонах ведется на открытой площадке, что является нарушением ФЗ от 29.12.2014 г. № 458-ФЗ «Об отходах производства и потребления». В выбросах завода через сосредоточенные источники и в выделениях с поверхности клинкера превалируют химические вещества первого класса опасности (цинк, свинец, мышьяк, кадмий, ртуть), обладающие токсическими и тератогенными свойствами. В этой связи вопрос о выводе этих загрязнений из организма людей является одним из актуальных научно-практических задач.

Особенно остро этот вопрос касается беременных женщин и детей, поэтому УГМК-Холдингом была разработана программа по выводу тяжелых и токсических элементов из организма указанных категорий населения посредством создания специального рациона питания. Предварительные результаты, судя по представленным экспериментальным данным показали высокую эффективность разработанной методики на практике. Эксперимент находится на рабочей стадии, но специалисты уверены, что предложенный метод по выводу токсических элементов из организма детей и беременных женщин эффективен, и может быть использован в аналогичных условиях.

Учитывая высокую долю участия хранения клинкера в общем загрязнении окружающей среды местности (по данным исследований авторов более 55%) вопрос снижения уровня загрязнения от этого площадного источника является актуальной задачей ученых и исследователей. Вещественный состав клинкера включает следующие компоненты, в %% и г/кг соответственно: цинк общий – 5,04; свинец общий – 1,07; мышьяк – 0,267; алюминий – 1,41. Кадмий – 18,0; ртуть – 15,0; селен – 80,0; германий – 20,3; рений – 3,0.

Продолжительный период аккумуляции тяжелых и токсичных металлов в почвенном горизонте (Рисунок 2) привёл к разному уровню опасного загрязнения почвы во всей зоне. от средней. умеренно опасной до очень высокой, чрезвычайно опасной.

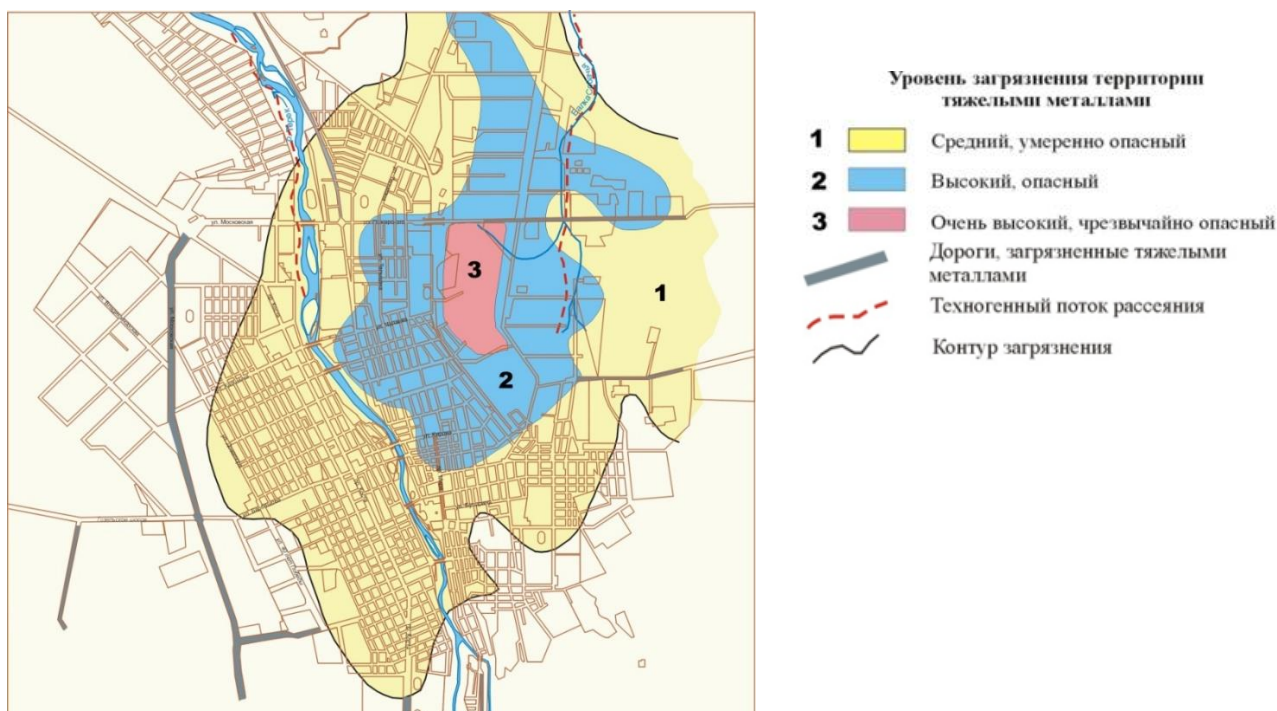


Рисунок 2. Загрязнение почв г. Владикавказа тяжёлыми металлами.

По уровню загрязнения почвенного горизонта нами выделены три зоны: чрезвычайно опасная – $(600–800) C_{\phi}$ (где C_{ϕ} – фоновая концентрация химического элемента в почве, мг/кг), высоко опасная – $(400–600) C_{\phi}$ и умеренно опасная – $(200–400) C_{\phi}$. Геометрия формы ареала загрязнения характеризует режим ветра в данном месте.

Выводы

Установлено, что экологическая напряженность рассматриваемого объекта горной индустрии формируется прямым и косвенным воздействием жидкой, газообразной и твердой фазы выбросов и сбросов, и зависит от физико-химических трансформаций, под влиянием температурно-влажностного режима природной среды (почва, земля, воздух), от геомеханических и геодинамических процессов, происходящих в геосфере, а также от эпизодических проявлений метеорологических аномалий в окружающей природной среде.

В исследуемой экосистеме отмечаются эпизодические всплески уровни запыленности воздуха, связанные с аномальными скоростями приземных воздушных потоков, поэтому следует в декларации безопасности опасного производственного объекта предусматривать адекватные меры по восстановлению природного равновесия в этой зоне.

Оценка уровня повышенного загрязнения биосферы объектом техносферы должна содержать компенсационные выплаты включающие потери, связанные с разрушением хозяйственных построек и восстановление здоровья населения.

Библиография

1. Алборов И.Д., Бадтиев Ю.С., Петров Ю.С. Критерии экологической безопасности для экологической платформы развития российской экономики на период до 2025 года//Безопасность жизнедеятельности.– 2018.-3(207).–С.3-5.

2. Алборов И.Д., Тедеева Ф.Г., Глазов А.П., Деформация природного ландшафта деятельностью горно-металлургического производства в Республике Северная Осетия – Алания // Безопасность жизнедеятельности. – 2018.–3(207).–С.–5-9.
3. Алборов И.Д., Тедеева Ф.Г., Бурдзиева О. Г. Перспективы индустриального развития горных регионов Кавказа. // Безопасность жизнедеятельности. – 2022. 11(263) – С. – 36-40.
4. Бекузарова С.А. Ханиева И.М., Качмазов Д.Г. и др. Экологические аспекты жизнедеятельности человека, животных и растений. / Монография. – Белгород: Издательский дом «Белгород», 2017. – 206 с.
5. К 125-летию Садонских свинцово-цинковых рудников // Вопросы совершенствования горного производства (к 125-летию Садонских рудников). – Орджоникидзе. – 1968. – С. 3–16.
6. Оценка эколого-геохимической обстановки в районе деятельности Садонского свинцово-цинкового комбината // Отчет МГУ за 1990–1991 гг. – М. – 120 с.
7. Трубецкой К.Н. Ресурсосберегающие технологии и их роль в экологии и рациональном природопользовании при освоении недр // Тезисы докл. Научно-технической конференции «Экологические проблемы горного производства». – М.: ИАЦГН, 1999. – С. 3–4.
8. Алборов И.Д., Заалишвили В.Б., Тедеева Ф.Г. и др. Экологический риск, принципы оценки окружающей природной среды и здоровья населения. – Владикавказ, 2013. – 347 с.
9. Чаплыгин Н.Н., Папичев В.И. Горная экология в исследованиях ИПКОН // Горный вестник. – 1997. – №5. – С. 87–92.
10. Алборов И.Д., Тедеева Ф.Г., Бурдзиева О.Г. и др. Экологические аспекты функционирования экосферы с горноперерабатывающей составляющей // Сб. Трудов «Все- российский съезд экологов». – Грозный. – 2017. – С. 19–23.
11. Алборов И.Д., Заалишвили В.Б., Тедеева Ф.Г. Патент РФ № 245 55 86 от 27.10.2012 г. Способ определения экологического риска при добыче полезных ископаемых.
12. Гончаров В.И., Глотов В.Е., Гревцев А.В. Экологические риски: масштабы их развития и способы предупреждения // Материалы V Международной конференции Устойчивое развитие горных территорий: проблемы и перспективы интеграции науки и образования. – Владикавказ. – 2004. – С. 193–201.
13. Boldt-Burisch K., Naeth M.A., Schneider B., Hüttel R.F. Linkage between root systems of three pioneer plant species and soil nitrogen during early reclamation of a mine site in Lusatia, Germany. – Restoration Ecology. – 2015. – Vol. 23(4). – pp. 357–365. DOI: 10.1111/rec.12190.
14. Prach K., Karešová P., Jírová A., Dvoková H., Konvalinková P., Ehounková K. Do not neglect surroundings in restoration of disturbed sites. – Restoration Ecology. – 2015. – Vol. 23(3). – pp. 310–314. DOI: 10.1111/rec.12189.
15. Laarmann D., Korjus H., Sims A., Kangur A., Kiviste A., Stanturf J.A. Evaluation of afforestation development and natural colonization on a reclaimed mine site. Restoration Ecology. 2015. Vol. 23(3). pp. 301–309. doi: 10.1111/rec.12187
16. Kulik L., Stemmann H. Ecology and biodiversity protection in the Rhenish lignite mining area. World of Mining – Surface & Underground. 2014. Vol. 66(3). pp. 143–152.

17. Заалишвили В.Б., Кранцфельд Я.Л. Геофизическая основа инженерной сейсмозащиты ответственных объектов строительства // Геология и геофизика Юга России. – 2014. – № 1. – С. 39–50.
18. Заалишвили В.Б., Бурдзиева О.Г., Закс Т.В., Кануков А.С. Информационный мониторинг распределённых физических полей в пределах урбанизированной территории // Геология и геофизика Юга России. – 2013. – № 4. – С. 8–16.
19. Осипов В.И. Концептуальные основы экологической политики // Сборник избранных статей и докладов 2-й Международной конференции «Безопасность и экология горных территорий». – Владикавказ. – 1995. – С. 4–11.
20. Практическое пособие к СП 11–101–95 по разработке раздела «Оценка воздействия на окружающую среду при обосновании инвестиций в строительство предприятий, зданий и сооружений». – М.: ГП Центринвестпроект, 1998. – 55 с.

УДК 502.7/504 (571.6)

Агошков А.И., доктор технических наук, профессор, Департамент природно-технических систем и техносферной безопасности, Политехнический институт ДВФУ г. Владивосток;
Курочкин П.А., кандидат технических наук, академик МАНЭБ, г Москва;
Тюрикова О.А., ассистент департамента природно-технических систем и техносферной безопасности, Политехнического института ДВФУ.

ОСОБО ОХРАНЯЕМЫЕ ПРИРОДНЫЕ ТЕРРИТОРИИ И ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ ЖИВОТНОГО И РАСТИТЕЛЬНОГО МИРА В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Аннотация. В статье рассматривается система особо охраняемых природных территорий России и Приморского края федерального, регионального и местного значения, а также их категории: государственные природные заповедники, включая биосферные; национальные парки; природные парки; государственные природные заказники; памятники природы; дендрологические парки и ботанические сады; лечебно-оздоровительные местности и курорты. Проводится анализ их площадей, статуса и режима охраны. Дается краткая характеристика, состав и количество уникальной флоры и фауны, редких и исчезающих видов и подвидов животного и растительного мира Приморья. Приводятся основные и хозяйствующие объекты Приморского края и факторы, влияющие на экологическую безопасность ООПТ, на сохранение, восстановление и изучение экосистем края.

Ключевые слова: особо охраняемые природные территории Приморья, их статус, значение и категории, площади, животный и растительный мир, характеристика хозяйствующих объектов, проблемы экологической безопасности.

SPECIALLY PROTECTED NATURAL TERRITORIES AND PROBLEMS OF CONSERVATION OF FLORA AND FAUNA IN THE PRIMORSKY TERRITORY

Agoshkov A.I., Kurochkin P.A., Tyurikova O.A.

Abstract The article examines the system of specially protected natural territories of Russia and Primorsky Krai of federal, regional and local significance, as well as their categories: state nature

reserves, including biosphere reserves; national parks; natural parks; state nature reserves; natural monuments; arboretum parks and botanical gardens; therapeutic areas and resorts. An analysis of their areas, status and protection regime is being carried out. A brief description, composition and quantity of the unique flora and fauna, rare and endangered species and subspecies of the animal and plant world of Primorye are given. The main and economic objects of the Primorsky Territory and factors affecting the environmental safety of protected areas, the conservation, restoration and study of ecosystems of the region are presented.

Keywords: specially protected natural territories of Primorye, their status, significance and categories, areas, fauna and flora, characteristics of economic facilities, problems of environmental safety.

В настоящее время основы экологической политики России закреплены в Конституции Российской Федерации (статья 42), Федеральных законах «Об охране окружающей среды», «Об экологической экспертизе», «Об особо охраняемых природных территориях», в Указе Президента Российской Федерации «О концепции перехода Российской Федерации к устойчивому развитию», Экологической доктрине Российской Федерации, государственных программах по охране окружающей среды.

Стратегической целью политики в области экологии, провозглашенной в Экологической доктрине Российской Федерации, является сохранение природных систем, поддержание их целостности и жизнеобеспечивающих функций для устойчивого развития общества, повышения качества жизни, улучшения здоровья населения и демографической ситуации, обеспечения экологической безопасности страны, развитие экологического воспитания, обучения, просвещения и др.

Успешное развитие России зависит от проведения государственной экологической политики по сохранению биологического разнообразия, борьбы с загрязнением окружающей среды, обеспечению экологической безопасности уникального животного и растительного мира, редких и исчезающих видов и подвидов на особо охраняемых территориях. Поэтому, главную роль в сохранении и развитии биоразнообразия играют особо охраняемые природные территории (ООПТ).

Особо охраняемые природные территории (согласно ФЗ №33 от 14.03.1995 «Об особо охраняемых природных территориях» [1] – это участки и территории земли, водной поверхности и воздушного пространства над ними, где располагаются природные комплексы и объекты, которые имеют особое природоохранное, научное, культурное, эстетическое, рекреационное и оздоровительное значение, полностью или частично изъятые из хозяйственного использования, для которых установлен режим особой охраны. ООПТ обеспечивают существенный вклад в сохранение, восстановление и изучение экосистем, биологического и ландшафтного разнообразия, возобновляемых природных ресурсов, здоровой среды для жизни настоящего и будущего поколений людей, стабилизации экологической обстановки, экологическое просвещение населения, исследование природных процессов, выполнение международных обязательств Российской Федерации в сфере охраны природы. В Российской Федерации имеется более 15 тысяч ООПТ различных категорий, статуса и режимов охраны, общая площадь которых 12% территории страны. При этом количество и площадь ООПТ постоянно возрастает.

В соответствии с ФЗ [1], ООПТ в России подразделяются на семь категорий и имеют соответствующие площади:

- 1) государственные природные заповедники, включая биосферные;

- 2) национальные парки;
- 3) природные парки;
- 4) государственные природные заказники;
- 5) памятники природы;
- 6) дендрологические парки и ботанические сады;
- 7) лечебно-оздоровительные местности и курорты.

Российские ООПТ имеют федеральное, региональное или местное значение. Заповедники и национальные парки являются исключительно федеральными ООПТ (ФООПТ), а природные парки находятся в ведении субъектов Федерации, то есть представляют собой региональные ООПТ. Остальные категории особо охраняемых природных территорий (заказники, памятник природы и др.) могут иметь как федеральный, так и региональный статус.

Система ООПТ федерального значения России насчитывала 254 особо охраняемых природных территорий общей площадью 56,14 млн. га. Площадь суши ФООПТ с внутренними пресноводными водоемами – 46,35 млн. га, что составляет 2,9% территории Российской Федерации, площадь особо охраняемой морской акватории – 10,4 млн. га. [1]. В число федеральных ООПТ входят:

- 1) 101 государственный природный заповедник общей площадью около 33,8 млн. га, из них площадь суши (с внутренними водоемами) – 27,3 млн. га, что составляет 1,6% территории России, морская акватория – 6,47 млн. га;
- 2) 40 национальных парков общей площадью 7,74 млн. га (0,45% территории России);
- 3) 69 государственных природных заказников общей площадью 12,54 млн. га;
- 4) 28 памятников природы общей площадью 34,3 тыс. га.

По назначению (категориям) и формам управления ООПТ классифицируются на следующие категории [2].:

- Ia** – управляемые в научных целях и для охраны ненарушенных («диких») территорий;
- Ib** – управляемые для сохранения ненарушенных («диких») территорий;
- II** – управляемые в целях охраны экосистем и для рекреационного использования;
- III** – управляемые для сохранения определенных природных объектов;
- IV** – управляемые в целях сохранения некоторых видов и их среды обитания, часто с помощью различных регуляционных, биотехнических и других мероприятий;
- V** – управляемые для сохранения ландшафтов и в рекреационных целях;
- VI** – управляемые для обеспечения устойчивого использования природных ресурсов.

В соответствии с формой управления ООПТ подразделяются на:

- A** – управляемые правительственными органами национального или регионального уровня;
- B** – управляемые совместно двумя и более государственными и (или) общественными организациями;
- C** – управляемые собственниками земли или ресурсов;
- D** – управляемые местными общинами (коренные народы, длительно проживающие в данном регионе и т.д.).

Современное законодательное разделение ООПТ на семь категорий основано на особенностях их режима, целях организации и уровнях управления. Очевидно, что в настоящее время некоторые ООПТ не в полной мере соответствуют своему формальному статусу. Связано это с тем, что подходы к выделению ООПТ неоднократно менялись за почти 100-летнюю

историю их создания в России. Некоторые заповедники, особенно в начале-середине XX века, создавались исключительно для охраны отдельных видов животных, что сегодня более свойственно заказникам. Наблюдались и противоположные ситуации: из-за более легкой процедуры организации заказников они создавались на территориях, требующих заповедного режима охраны. Долгое время в российском законодательстве отсутствовала категория «национальные парки», поэтому в задачи многих заповедников включалось развитие рекреации и туризма. Следует отметить, что и сейчас не существует четкой системы критериев разделения ООПТ на уровни значения и категории.

Система заповедников России, формировавшаяся на протяжении длительного времени, состоит из весьма разнородных по своим характеристикам территорий. Специфика управления конкретным заповедником зависит от его природоохранной ценности, поэтому для оптимизации управления заповедной системой страны необходима классификация заповедников. Для этого была проведена их оценка по следующим критериям [2]:

- площадь;
- степень нарушенности территории;
- характер окружения;
- полнота природных комплексов, представленных на территории;
- наличие редких и уникальных природных объектов (включая популяции редких видов растений и животных).

Детальные критерии оценок изложены в таблице 1. В их число намеренно не включены показатели видового, ландшафтного и других типов разнообразия, поскольку они являются решающими для определения специфики управления заповедниками. Также не учитываются: роль территории в воспроизводстве природных ресурсов, ее рекреационная и туристическая привлекательность, так как это особенности других категорий ООПТ.

На территории Приморского края расположено 232 особо охраняемые природные территории всех категорий, которые занимают 16,96 % от общей площади края.

Приморский край (ПК) занимает площадь 164673 км² (0,95 площади России) и расположен на юго-востоке Российского Дальнего Востока, обращен к морю и примыкает к Корейскому полуострову. С запада он граничит с КНР, на юге с КНДР, на востоке омывается Японским морем. Государственная граница составляет около 780 км. Протяженность побережья (морской границы) – около 1300 км. Численность населения ПК составляет 1806393 человека (из них 80,01% - городское население). Низкая плотность населения (около 11,0 чел/км² по краю) во многом определяет сохранность природных экосистем и объектов. Территория ПК имеет сложный рельеф поверхности и огромный спектр ландшафтов. Общая площадь лесов – более 13370,0 тыс. га (около 82% площади земель края). Леса уникальны, только сосудистых растений около 2600 видов (более 23% от состава флоры всей России). На этой территории проявляются глобальные изменения климата, протекают миграционные пути многих животных, здесь распространены бореальные (холоднолюбивые), суббореальные и субтропические виды. Здесь эндемичные, редкие и исчезающие виды, включенные в Красные книги Международного союза охраны природы (МСОП), Российской федерации. В Приморье зарегистрировано 478 видов птиц, известно более 22,6 тыс. насекомых, воды озер, рек, заливов Японского моря ПК населяют более 2130 видов животных и моллюсков, многие из которых занесены в вышеперечисленные Красные книги [1,3,4].

Таблица 1. Критерии оценки заповедников для определения их природоохранной роли и специфики управления

I.	Площадь	
	2	Площадь заповедника достаточна для существования полночленных саморегулирующихся природных комплексов, характерных для данного природного региона. Ее размер обеспечивает устойчивое существование популяций аборигенных копытных и крупных хищников
	1	Площадь заповедника обеспечивает постоянное обитание крупных видов животных, но существование их устойчивых и саморегулирующихся популяций невозможно без обмена с сопредельными территориями или искусственного регулирования
	0	Площадь заповедника не обеспечивает постоянное обитание крупных видов животных
II	Нарушенность	
	2	Территория не подвергалась значительным прямым антропогенным воздействиям и, в основном, представлена ненарушенными природными комплексами
	1	Территория подвергалась существенным прямым антропогенным воздействиям и, преимущественно, находится в стадии восстановления природных комплексов
	0	Территория значительно преобразована и находится под продолжающимся антропогенным воздействием
III	Окружение	
	2	Территория составляет единое целое со своим почти нетрансформированным окружением
	1	Территория находится в окружении как антропогенных, так и естественных слабо трансформированных ландшафтов, с которыми связана экологическими коридорами
	0	Территория представляет собой изолированный «остров» в окружении антропогенных и сильно трансформированных ландшафтов
IV	Полнота природных комплексов	
	2	Основные природные комплексы включают все свойственные им компоненты, включая полный набор характерных для данного природного района крупных млекопитающих (копытные, хищники) и птиц
	1	В природных комплексах отсутствуют некоторые компоненты (крупные млекопитающие, птицы и т.д.), что не оказывает существенного влияния на их основные черты и не препятствует сохранению их естественного облика
	0	В природных комплексах отсутствуют компоненты, играющие ключевую роль в поддержании равновесия и сохранения их естественного облика, в результате чего требуются искусственные меры регулирования
V	Наличие редких и уникальных природных объектов (включая популяции редких видов растений и животных)	
	2	На территории представлены природные объекты (популяции редких видов, эндемики, сообщества и экосистемы, абиотические объекты), редкие и уникальные (в т.ч. исчезающие) в мировом масштабе
	1	На территории представлены природные объекты (популяции редких видов, эндемики, сообщества и экосистемы, абиотические объекты), редкие и уникальные (в т.ч. исчезающие) для России, или же считающиеся глобально редкими, но представленные на многих других ООПТ России
	0	Редкие и уникальные природные объекты отсутствуют (отдельные прилеты, заходы и случаи размножения редких видов не учитываются)

На рисунке 1 представлена карта Приморского края, на которой представлены места расположения особо охраняемых природных территорий, а также их количество: 6 государственных природных заповедников федерального значения, 4 национальных парка федерального значения (1 природный парк регионального значения – «Хасанский»). 206 памятников природы регионального значения, 1 ботанический сад и 1 дендрарий федерального значения, 1 зона покоя местного значения, охранные зоны заповедников, места обитания Амурского тигра и Дальневосточного леопарда [3,6].

Особо охраняемые природные территории Приморского края относятся к объектам общенационального достояния и имеют федеральное, региональное или местное значение [3,5, 6]:

Государственные природные заповедники федерального значения:

- Сихотэ-Алинский государственный природный биосферный заповедник имени К.Г. Абрамова (площадь (S) = 401,6 тыс. га);

Особо охраняемые природные территории Приморского края относятся к объектам общенационального достояния и имеют федеральное, региональное или местное значение.

1. Государственные природные заповедники федерального значения:

- Сихотэ-Алинский государственный природный биосферный заповедник имени К.Г. Абрамова (площадь (S) = 401,6 тыс. га);
- Государственный природный биосферный заповедник «Ханкайский» (S = 39,3 тыс. га);
- Государственный природный биосферный заповедник «Кедровая падь» (S = 18,1 тыс. га);
- Дальневосточный морской биосферный заповедник;
- Уссурийский государственный природный заповедник им. В.Л. Комарова (S = 40,4 тыс. га);
- Лазовский государственный заповедник им. Л.Г. Капланова (S = 120,9 тыс. га).

2. *Национальные парки федерального значения:*

- национальный парк «Бикин» (S = 1160,5 тыс. га);
- национальный парк «Удэгейская легенда» (S = 103,7 тыс. га);
- национальный парк «Земля леопарда»; (S = 261,9 тыс. га);
- национальный парк «Зов тигра». (S = 83,5 тыс. га);

3. *Природный парк регионального значения:*

- природный парк «Хасанский» (S = 9,5 тыс. га).



Рисунок 1. Особо охраняемые природные территории Приморского края

4. *Заказники краевого значения:*

- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Горалий» (S = 4,8 тыс. га суши, 2,8 тыс. га морской акватории);

- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Лосиный» ($S = 26$ тыс. га);
- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Березовый» ($S = 60$ тыс. га);
- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Васильковский» ($S = 28,7$ тыс. га);
- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Полтавский» ($S = 120$ тыс. га);
- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Таежный» ($S = 29$ тыс. га);
- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Черные Скалы» ($S = 2,9$ тыс. га);
- государственный природный комплексный морской заказник краевого значения «Залив Восток» залива Петра Великого Японского моря ($S = 1,8$ тыс. га);
- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Тихий» ($S = 23$ тыс. га);
- государственный природный биологический (зоологический) заказник краевого значения «Среднеуссурийский» ($S = 16$ тыс. га);
- государственный природный комплексный заказник краевого значения «Комиссаровский» ($S = 60$ тыс. га).

5. Памятники природы регионального значения (206 шт.);

6. Ботанический сад и 1 дендрарий федерального значения:

- ботанический сад-институт Дальневосточного отделения Российской академии наук ($S = 169,7$ га);
- дендрарий горно-таежной станции им. В.Л. Комарова ДВО РАН ($S = 4747$ га).

7. Зона покоя «Средняя Крыловка» местного значения.

8. Памятник природы местного значения.

Состояние сети особо охраняемых природных территорий в Приморском крае представлено в таблице 2 [3,4].

Таблица 2. Состояние сети особо охраняемых природных территорий в Приморском крае.

Ведомственная принадлежность	Категория	Количество	Площадь, га
ООПТ федерального значения	заповедники	6	685522,66
	национальные парки	4	1601356,02
	ботанический сад	1	169,7
	дендрарий	1	4747
ООПТ регионального значения	природный парк	1	9984,9
	заказники	11	457406,7
	памятники природы	206	54892,6
ООПТ местного значения	зона покоя	1	3857
	памятник природы	1	58,18
	зона покоя	1	3857
Всего:		232	2813297,76

Особо охраняемые природные территории Приморского края являются настоящим богатством не только Приморья, но и России. Поэтому имеют особо высокую значимость для

сохранения уникального биоразнообразия края, сохранения редких и исчезающих видов. Здесь обитают представители манчжурской, охотско-камчатской (берингийской), восточно-сибирской (ангарской), дауро-монгольской и высокогорной флоры и фауны. Эта особенность приводит к формированию уникальных, нередко крайне сложных и хрупких природных комплексов, нигде более в мире не встречающихся.

В Красной Книге Приморского края приведены сведения более чем 280 редких и находящихся под угрозой исчезновения видов животных (амурский тигр, дальневосточный леопард, амурский горал, кабарга, американская норка и выдра, маньчжурская белка, красная и красно-серая полевка, даурский хомяк и др.)

В Приморском крае зарегистрировано 478 видов птиц. Из 122 видов птиц, включенных в Красную книгу РФ, в Приморье обитает 72. В пресных водоемах встречаются около 130 видов рыб – треть всего списка пресноводных рыб России. Реки края уникальные места воспроизводства тихоокеанских лососей. В Приморье известны 22600 видов насекомых. Это в два раза больше, чем в Хабаровском крае, в 3 раза больше, чем на Сахалине, и в 6 раз больше, чем на Камчатке. Из них около 3000 видов встречаются только в Приморском крае. Из 93 видов, включенных в Красную книгу РФ, треть обитает исключительно в Приморье [3].

Морские биологические ресурсы, обитающие в российских водах Японского моря и залива Петра Великого уникальны: 30 видов морских млекопитающих (тюлени, ларги, пестрой нерпы, черная касатка, дельфины); 322 вида моллюсков (гребешок, мидия Грея, нептунья, устрицы, анадара, спизула, корбикулы, зоотера, кальмары, осьминоги и др.); 618 видов ракообразных (волосатый и мохнаторукий крабы, креветки и др.); 74 вида иглокожих (трепанг, японская кукумария, морские ежи и др.); 677 видов плоских круглых червей и др.

Среди видов рыб примерно 1/3 составляют южные мигранты (меч-рыба, рыба луна, фугу, акулы (12 видов), а также промысловые рыбы – минтай, треска, навага, сельдь, камбала, дальневосточные лососи (кета, сима, голец, горбуша и др.). В заливах описаны более 640 видов водорослей (анфельция, ламинария и др.).

Нами приведена краткая характеристика видового разнообразия фауны и флоры особо охраняемых природных территорий Приморского края. ООПТ обеспечивают огромный вклад в сохранение, восстановление и изучение экосистем для жизни человека, стабилизации экологической обстановки, экологического просвещения населения.

Вместе с тем, животный и растительный мир ООПТ Приморья испытывает воздействие человека, поэтому многие экосистемы оказываются на грани исчезновения. Рассмотрим наиболее характерные экологические проблемы ООПТ.

1. Климатические особенности Приморья. Ярko выраженный муссонный характер приносит холодные и сухие воздушные массы из Монголии и Сибири зимой, обильные дожди при тайфунах, туманы – летом. Обильные снега зимой (снежный покров до 1,5 – 2,0 м.) и мощные наводнения летом приводят к гибели животного и растительного мира в ООПТ.

2. Транспорт. Он представлен всеми видами: автомобильный, железнодорожный, морской, речной, воздушный и трубопроводный. Территории многих ООПТ изрезаны дорогами, по которым движется транспорт, выбрасываемый в окружающую среду взвешенную пыль, диоксиды азота и серы, оксиды углерода, формальдегиды, сажа, тяжелые металлы (свинец, медь, железо, хром и др.). Разливы нефтепродуктов от морских судов при их заправках, бункеровка танкеров в портах и на рейде, сбросы льяльных вод и др.

3. Строительство объектов жилищного и промышленного назначения. Особых экологических проблем со строительством домов для населения нет, кроме как в больших городах Приморья (Владивосток, Находка, Уссурийск), когда идет вырубка ценных и уникальных пород леса, кустарников. Строительство, реконструкция, а в дальнейшем и эксплуатация угольных терминалов (порт «Вера», «Суходол», порт «Посьет», в пос. Славянка, Врангеля и др.), а также проблемы размещения компаний нефтехимического и газоперерабатывающего комплекса в акваториях залива Петра Великого (ВНКХ – залив Восток, Газпром – Восток СПГ ТОН, НЗМУ, мусоросжигательный спецзавод №1 г. Владивостока и др.) требуют производства дноуглубительных работ, строительство дорог для транспорта вблизи от ООПТ заповедника «Кедровая падь», национального парка «Земля Леопарда», расположенных в Хасанском районе. Это приведет к разорению самых высокопродуктивных рыбопромысловых участков, а также к уничтожению лесных массивов, гибели млекопитающих, птиц, насекомых и другой биоты.

4. Агропромышленный комплекс Приморья, основной целью которого является обеспечение продовольственной безопасности и насыщение рынка края качественным продовольствием, доступным для населения, создание устойчивой сырьевой отраслей пищевой и перерабатывающей промышленности, сохранение сельских поселений. Выращивание зерновой и кормовой продукции, ее переработка и хранение, строительство и эксплуатация животноводческих комплексов для коров, свиней и птицы, развитие крестьянских (фермерских) хозяйств и т.п., приведут к загрязнению атмосферного воздуха, увеличению сброса загрязненных сточных вод в реки, озера и прибрежные зоны Японского моря, где обитает уникальная экосистема Приморья в ООПТ.

5. Рыбохозяйственный комплекс предприятия комплекса ежегодно вылавливают от 700 тыс. т. до 1200 тыс. т. Водных биоресурсов, а объем производства переработанный и рыбных консервов составляет от 580 тыс. т. до 920 тыс. т., что составляет около 20% общероссийского вылова. Объекты аквакультуры (трепанг, гребешок, мидия, ламинария и др.) вырастили в 2022 г. около 8,35 тыс. т. Товарной продукции на 176 рыбоводных участках общей площадью более 40 тыс. га [4,7,8] Основной улов осуществляется кошельковыми и ставными неводами. Вылов промысловых беспозвоночных (моллюсков) – анадара, спизула, зоостеры и др. осуществляется сачками и водолазами, а также варварским способом – драгами, которые наносят непоправимый ущерб морской экосистеме в береговой черте. Драга, как грабли, погружаясь в морское дно до 0,5 м, взрыхляет всю экосистему дна, вырывает водоросли, взмучивает воду. Эта муть переносится на большие расстояния, убивая все живое. Выловленные моллюски продаются в живом виде в Китай, Корею. Японию и другие страны за доллары[3].

6. Отходы производства и потребления различных классов опасности (I–V) от сельского хозяйства, добычи полезных ископаемых, электроэнергетики и социальных услуг: от 65 до 120 млн. тонн отходов в год в крае, из них 5 – 10% переработка и обезвреживание, остальное захоронение. На обращение с отходами в Приморском крае предусмотрено 1702,34 млн. руб., исполнено по итогам 2023 года – 1544,93 млн. руб. Это небольшая сумма по обеспечению проблемы экологии[6,7].

7. Лесные пожары по причинам сельскохозяйственных палов, лесозаготовительных палов, по вине населения, организаций и грозových разрядов. Количество лесных пожаров с 200 по 2022 год колеблются от 699 случаев (2003 г.) до 137 (2005 г.). Лесная площадь, пройденная

пожарами в период 2000-2022 годы – от 355775 га. (2003г.) до 4018 га. (2007 г.). Сгорело (повреждено) 20,9 тыс. м3 леса, ущерб – 13,8 млн. рублей [7].

8. Браконьерство в соотношении редких и исчезающих видов животных и растений. Из года в год обостряется ситуация с отстрелом, нелегальным выловом и вывозом в страны Юго-Восточной Азии пушнины, шкур тигра и других зверей, мускусной железы кабарги, медвежьих лап и желчи, панты, кости и другие части тигра, на энтомофауну, корень женьшень, морские водоросли, морские моллюски, ракообразные и иглокожие (гребешок, корбикула, трепанг, крабы, ежи и др.). Наносятся ущерб более чем 160 видам дикой фауны и флоры [3], которая используется в традиционной китайской, японской и корейской медицине.

9. Массовые эпизоотии и эпифитотии на ООПТ. На определенной территории происходят бедствия, связанные главным образом с массовыми инфекционными болезнями животных (эпизоотии) и растений (эпифитотии), т.е. природные чрезвычайные ситуации биологического характера. Они могут быть локальными т.е. не выходят за пределы территории объекта или региональными, межрегионального характера. В Приморье к болезням животных относятся: африканская чума диких свиней, сибирская язва, ящур, бруцеллез, бешенство, туберкулез, птичий грипп, летоспироз, сапролегниоз у рыб (поражение кожи, жаберного аппарата, плавников, икры), паразитические черви. К болезням растений относятся: фитофтороз, пузырчатая ржавчина хвойных, мучнистая роса, корневая губка и др. Часто на территорию лесов и полей совершаются массовые нашествия шелкопряда (дубовый, японский, клещевинный, китайский и др.), а также саранчи, кузнечиковых и др. поедающие большие площади растений [3,7]

Анализируя вышесказанное следует отметить, что сохранение биологического разнообразия, борьба с загрязнением окружающей среды, обеспечение безопасности уникального животного и растительного мира, редких и исчезающих видов и подвидов в особо охраняемых природных территориях зависит не только от управления, финансирования и государственного регулирования охраны окружающей среды и природопользования, надзорно – контрольной деятельности министерств, ведомств, учреждений, проведенных ими проверочных мероприятий и выявленных нарушений, выданных предписаний об устранении нарушений законодательства в сфере природопользования и охраны окружающей среды, привлеченным к различным видам ответственности и суммы наложенных штрафов за нарушение законодательства, но главным образом зависит от самого человека и его:

- экологического воспитания т.е. деятельности, направленной на формирование экологического сознания личности и эмоционально-нравственного, гуманного и бережного отношения человека к природе, создание условий для формирования мотивов и потребностей экологически целесообразного поведения и деятельности;
- экологического образования, т.е. процесса воспитания и обучения, направленных на формирование ценностных ориентаций, морально-этических норм поведения, получение специальных знаний и приобретение опыта в сфере охраны окружающей среды, экологической безопасности и использования природных ресурсов;
- экологической культуры, т.е. совершенствование профессиональных навыков и знаний в сфере окружающей среды и экологической безопасности и самое главное – формирование бережного отношения к природе и воспитание экологической культуры населения Приморского края.

Библиография

1. ФЗ №33 от 14.03.1995 «Об особо охраняемых природных территорий», с изменениями и дополнениями на 23.02.2024г.
2. Особо охраняемые территории России: современное состояние и перспективы развития. / авторы-составители В.Г Кревер, М.С. Стижов, И.А. Онуфреня, WWF России. М, Изд-во «Орбис Пиктус», 2019. – 456с
3. Дальний Восток России: природные условия, ресурсы, экологические проблемы. / Христофорова Н.К. – М: Магистр, 2018. – 832 с.
4. Берсенев Ю.И., Христофорова Н.К. Особо охраняемые территории Приморского края. Владивосток: Издательский дом Владивостокъ, 2016. – 68 с.
5. Государственные доклады «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2015, 2020, 2023 г. г». Министерство природы РФ, М., 2023, 2020, 2015 г. г.
6. Доклад «Об экологической ситуации в Приморском крае в 2023, 2020, 2015 годах». Правительство Приморского края – Владивосток, 2015, 2020, 2023 г. г. – 264 с.
7. Природные ресурсы и охрана окружающей среды в Приморском крае. Официальное издание. Изд-во Росстат по Приморскому краю. – Владивосток, 2008, 2010, 2015, 2020, 2023 годы. – 60 с.

ECOLOGICAL STATUS OF AZERBAIJAN'S RIVERS IN POST-OCCUPATION TERRITORIES

Kamila A.Majidli Azerbaijan University of Architecture and Construction, Baku, Azerbaijan, kamila.jafarli@azmiu.edu.az,

Abstract. Restoring and improving the natural beauty of the Karabakh and Eastern Zangezur region, which suffered from over three decades of occupation and severe ecological harm, is a pressing concern today. Recommended initiatives include implementing environmental monitoring of local rivers, constructing small water reservoirs, and establishing small-scale hydroelectric power plants. Since 2021, a variety of studies have been undertaken, along with regular analyses of river water quality. Acts of sabotage have significantly harmed the region's agriculture, environment, and irrigation systems. Therefore, it is vital to implement effective purification methods and prevent such violations. Although most river parameters are within acceptable limits, the presence of elevated nickel and copper levels is concerning. While many metals remain below the WHO's safety thresholds, the variability in concentrations—particularly for manganese, aluminum, and iron—emphasizes the importance of regular monitoring to ensure water quality and identify potential sources of pollution. To guarantee the long-term safety and quality of the water supply, continuous monitoring and potential mitigation strategies are necessary. Thorough treatment is required to remove heavy metals before the water can be considered safe for consumption. Furthermore, additional studies should be conducted to evaluate the impact of this water on specific crops, and blending it with cleaner water sources should be explored whenever feasible.

Keywords: Analysis of Heavy Metals, Water Quality Monitoring, Pollution Levels Of Rivers, The Quality Indicators, Radioactivity Analysis, Microbiological Structure

ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ РЕК АЗЕРБАЙДЖАНА НА ПОСТОККУПАЦИОННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

Камила А.Маджидли

Аннотация. Восстановление и улучшение природной красоты Карабаха и Восточного Зангезура, которые пострадали от более чем трех десятилетий оккупации и серьезного экологического ущерба, сегодня является насущной задачей. Рекомендуемые инициативы включают осуществление экологического мониторинга местных рек, строительство небольших водохранилищ и маломасштабных гидроэлектростанций. С 2021 года были проведены различные исследования, а также регулярные анализы качества речной воды. Акты саботажа нанесли значительный ущерб сельскому хозяйству, окружающей среде и ирригационным системам региона. Поэтому крайне важно внедрять эффективные методы очистки и предотвращать подобные нарушения. Хотя большинство параметров реки находятся в допустимых пределах, наличие повышенного содержания никеля и меди вызывает беспокойство. Хотя многие металлы остаются ниже установленных ВОЗ пороговых значений безопасности, колебания концентраций — особенно марганца, алюминия и железа — подчеркивают важность регулярного мониторинга для обеспечения качества воды и выявления потенциальных источников загрязнения. Чтобы гарантировать долгосрочную безопасность и качество водоснабжения, необходим постоянный мониторинг и возможные стратегии смягчения последствий. Для удаления тяжелых металлов требуется тщательная очистка, прежде чем воду можно будет считать безопасной для потребления. Кроме того, следует провести дополнительные исследования для оценки воздействия этой воды на конкретные сельскохозяйственные культуры, а также, по возможности, рассмотреть возможность ее смешивания с более чистыми источниками воды.

Ключевые слова: Анализ Тяжелых Металлов, Мониторинг Качества Воды, Уровни Загрязнения Рек, Показатели Качества, Анализ Радиоактивности, Микробиологический Состав

1. Introduction

The southeastern part of the Lesser Caucasus between the Tartarchay Araz River and the rivers of the volcanic plateau make up the rivers of the Karabakh region. Among these rivers, Tartarchay, Gargarchay, Khachinchay, Karacachay are the right tributaries of the Kur, and Kondelanchay, Bazarchay, Hekarichay, Okchuchay and Basitchay are the left tributaries of the Araz. Tartarchay and Hekarichay (Bazarchayla) are the big rivers of the region, and the rest are medium and small rivers [4]. In addition to them, there are dozens of medium and small rivers that dry up in the region. (Cakhmagchay). Tartarchay and Hekarichay, Bargushad river, Bisitchay and Okchuchay rivers of the Karabakh region are important in terms of irrigation and energy resources. Rivers can be important for the biodiversity (fish) that live there, as well as for drinking water. Revitalizing and enhancing the beauty of the Karabakh and Eastern Zangezur region, which endured over 30 years of occupation and significant ecological damage, is a key issue today [3]. Proposals such as conducting environmental monitoring of local rivers, creating small-scale water reservoirs, and setting up small hydroelectric power stations are highly recommended. However, the priority is to first assess the region's current condition through detailed monitoring. Since 2021, numerous studies have been conducted in this area, and regular analyses of river waters have been carried out.

Based on research carried out in recent years, the possibilities of using graphene-based materials in the preparation of membranes, which are important for the purification of water bodies, are being

widely investigated. The study of their various properties is of great importance in terms of the reliability of the layers to be prepared [18-23].

Table 1. Sample Water Quality Indicators: [4].

River	pH	Conductivity $\mu\text{S/cm}$	(TDS) mg/L	Salinity %	DO mg/L	DO %	T $^{\circ}\text{C}$	Resistance $\mu\text{S/h}$
Oxchu River	7.87	508	254	0.03	8.89	96.2	19.2	0.047
Zangilan, 3rd Aghali	8.04	320	160.7	0.02	9.59	103.6	19.1	0.043
Hekari River	7.93	506	253	0.03	8.44	91.3	17.2	0.047
Zangilan, entrance bridge, Oxchu River	7.96	228	114.1	0.01	9.46	101.9	18.9	0.043

Table 2. Analysis Results of Water Samples Taken from the Oxchuchay River on June 2, 2022 [9].

Indicator	Unit of Measure	Burunlu upstream	Taghli middle stream	Jahangirbeyli downstream
Fe	$\mu\text{g/l}$	362,7	752	125
Mn	$\mu\text{g/l}$	82,4	99,9	18,8

2. Materials And Methods

In recent years, water samples have been periodically taken from the Tartar River (up until August 2020). These samples underwent on-site rapid analyses and radiometric measurements, as well as organoleptic, physicochemical, and microbiological analyses conducted in the laboratory of the Azerbaijan National Academy of Sciences (ANAS). The results of the comprehensive analyses revealed that the quality indicators of the Tartar River water do not meet the relevant regulatory requirements [3]. In 2023, the “Ministry of Ecology and Natural Resources” Caspian Complex Environmental Monitoring Department conducted regular monitoring of water bodies in the liberated Eastern Zangezur and Karabakh economic regions, specifically targeting the Oxchuchay river in Zangilan district to assess and control pollution levels [8]. These monitoring efforts were carried out every ten days throughout the year, with periodic reports prepared based on the analysis results and submitted to relevant authorities. During the 2023 monitoring, 108 water samples were collected from various points along the upper, middle, and lower reaches of the Oxchuchay. In total, 1,728 physical-chemical analyses were performed on these samples. To assess pollution levels, 39 sediment samples were taken over the course of the year, and 398 physical-chemical and 3 ecotoxicological tests were conducted to determine the presence of heavy metals. The results revealed that zinc, iron, manganese, and copper concentrations were higher compared to other metals. In the first eight months of 2024 (January-August), six water samples were collected: three from the Kalbazar district and three from the Vang village. A total of 101 corresponding physicochemical analyses were conducted by "AzeLab" LLC. Additionally, four monitoring sessions were conducted in the Balasoltanlı area of the Hekari River in the Qubadli region, resulting in the collection of four water samples. "Azelab" LLC performed 70 relevant physicochemical analyses on these samples. During the first 8 months of the year (January to August), regular monitoring of the Bargushad River was conducted every ten days. In total, 72 water samples were collected, and 1,170 physical-chemical analyses were performed. To determine and monitor pollution levels in the river, 24 sediment samples were taken over this period, and 240 physical-chemical analyses for heavy metals were carried out by "Azelab" LLC. The results indicated that concentrations of zinc, iron, manganese, and copper were higher compared to other metals [8].

At the same time on April 13, 2024, a sample was taken from the area known as Lachin Boulevard and submitted for analysis at Azecolab's laboratory (number 21032-01) on April 15, 2024. Several techniques were used for analysis, including IC, ICP-MS, spectrophotometric methods, and respirometric methods.

Table 3. Methods of analysis

PP Code	Test Parameter	Test Unit	Ref Method	Technique	LOD	MU, %
1380A04	Nitrate (NO ₃)	mg/L	ASTM_D4327	IC	0.016	9
1380A05	Sulphate (SO ₄)	mg/L	ASTM_D4327	IC	0.02	8
2005A18	Nickel (Ni)	µg/L	EPA_6020B	ICP-MS	0.02	2
2005A19	Copper (Cu)	µg/L	EPA_6020B	ICP-MS	0.11	2
2005A30	Lead (Pb)	µg/L	EPA_6020B	ICP-MS	0.01	2
3022A01	COD	mg/L	ASTM_D1252B	Spectrophotometric	4	11
3030A01	BOD ₅	mg/L	SM_5210D	Respirometric	1	14

The Limit of Detection (LOD) standards, along with the Measurement Uncertainty (MU), were determined.

3. Results and discussions

3.1. Current situation of rivers Flowing in the Karabakh and Eastern Zangazur Regions

The water resources in the Karabakh region, calculated using the CWBM method, were estimated to be 2.127 km³ in 1998 and 1.804 km³ in 2021. Over this time, there was a 15.2% reduction in total water resources with the Complex Water Balance Method indicating a decrease of 9.87%). By 2021, the long-term flow coefficient of Karabakh rivers was 0.2431, signifying that 75.7% of precipitation did not contribute to the total river flow and was utilized by other sources. During this period, surface runoff's share in river replenishment fell to 47.9%, while underground runoff rose to 52.1%.

The rise in underground runoff is attributed to an increase in soil moisture levels, both maximum and actual, while the drop in surface runoff is linked to a higher rate of evaporation. It was found that 4.9% of the decrease in water resources from 1998 to 2021 was caused by climate-related factors, while the remaining 10.3% was due to other influences [1].

Analysis of Water Quality Monitoring Results (2021-2024)

During the monitoring of Zabuxchay, Khachinchay, and Kondelenchay throughout the year, water samples were analyzed, and the quality indicators were found to be within permissible limits. Notable findings include:

- In the Tartar River, the concentration of iron (Fe) was 1.2 times higher.
- In the section of the Hekari River passing through the Zangilan region, cadmium (Cd) levels were 1.3 times higher.
- In Tutqunchay, cadmium (Cd) levels reached 2.9 times higher than permissible limits.
- In the section of Quruchay passing through Fuzuli, iron (Fe) levels were 1.5 times higher, while in the section near Shukurbeyli village, cadmium (Cd) levels were 4.0 times higher than allowable limits.

Throughout 2022, monitoring of Hekari, Zabuxchay, Tartar, Tutqunchay, Quruchay, and Kondelenchay resulted in water sample analyses that indicated quality indicators remained within permissible limits. In 2023, monitoring was conducted quarterly on Zabux, Quruchay, Khachinchay, Tartar, Hekari, and Kondelenchay. Analysis of samples from Zabuxchay and Quruchay confirmed that the quality indicators were within allowable limits. Irrigation and energy purposes have led to the construction of the Sarsang and Sugovushan reservoirs on the Tartar River. Currently, several small

hydroelectric power stations (SHPS) have been built and commissioned along different sections of the river. During the first eight months of this year (January-August), a total of 6 water samples were collected from two locations on the Tartar River—3 samples from the Kelbajar district site and 3 from the Vang village site. These samples were subjected to 101 relevant physical-chemical analyses by “AzeLab” LLC. Based on the analysis results, it was found that only the concentration of iron (Fe), among the heavy metals, exceeded the permissible concentration limit by 1.1 times during the second quarter of this year, and only at the Kelbajar district site [8].

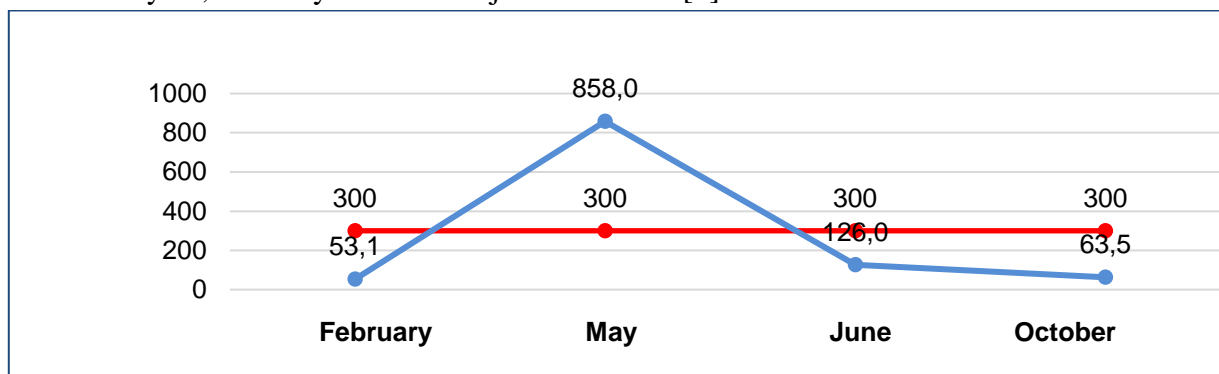


Figure 1. Change dynamics of iron (Fe) in Hekarichay's water environment for 2023.

Concentration limit is 300 mg/L.

Table 4. Parametrs of some analysis taken from Lachin boulevard region on April 13, 2024

Test Parameter	Unit	Result	WHO Guideline	EPA Standard	Notes
Nitrate (NO ₃)	mg/L	1.7	≤ 50 mg/L	≤ 10 mg/L	High levels can cause methemoglobinemia (blue baby syndrome) and other health issues.
Sulphate (SO ₄)	mg/L	14.3	≤ 250 mg/L	≤ 250 mg/L	Excessive sulphate can cause gastrointestinal issues and affect water taste.
Nickel (Ni)	µg/L	3.8	≤ 0.07 mg/L	≤ 0.1 mg/L	Nickel in drinking water should be kept low to avoid health risks.
Copper (Cu)	µg/L	3.32	≤ 2.0 mg/L	≤ 1.3 mg/L	High copper levels can cause gastrointestinal problems and discoloration of water.
Lead (Pb)	µg/L	<0.01	≤ 0.01 mg/L	≤ 0.015 mg/L	Lead is highly toxic, and even low levels can be harmful, especially to children.
COD	mg/L	6.01	≤ 25-50 mg/L	Not directly regulated	COD is generally more relevant for surface water; low levels are preferred for water quality.
BOD ₅	mg/L	4,00	≤ 5-10 mg/L	Not directly regulated	BOD ₅ is more relevant for surface water; low levels are preferable for drinking water quality.

During the first eight months of 2024 (January-August), monitoring of the Hakari River was conducted once per quarter. A total of 3 water samples were collected and subjected to 49 relevant physical-chemical analyses.

Nickel (Ni): The nickel concentration of 3.8 µg/L exceeds the WHO guideline of ≤ 0.07 mg/L and is close to the EPA standard of ≤ 0.1 mg/L. It is crucial to address this level, as prolonged exposure could pose health risks. **Copper (Cu):** The measured level of 3.32 µg/L also surpasses both the WHO guideline (≤ 2.0 mg/L) and EPA standard (≤ 1.3 mg/L). High copper levels may lead to gastrointestinal problems and affect water quality, necessitating further investigation and potential remediation. **Lead (Pb):** The lead concentration is <0.01 µg/L, which meets the stringent guidelines set by both WHO and EPA. This is a positive result, as lead is highly toxic, especially for children. While most parameters are within safe limits, attention should be directed towards the elevated levels of nickel and copper. Continuous monitoring and potential mitigation strategies are recommended to ensure the long-term

safety and quality of the water supply. Based on the analysis of the water samples taken from the Hakari River, the quality indicators in all samples were found to be within the permissible concentration limits.

Based on the analysis results of water samples taken from the Oxchu River in 2023, the dynamics of pollutant variations by ten-day periods in the water environment are as follows:

Table 5. Summary of Water Quality Parameters (Shayifli Region)

	Hardness			NH ₄			Mn			Mo			Fe			SO ₄		
	PCL = 7			PCL = 0.5			PCL = 100			PCL = 250			PCL = 300			PCL = 500		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
January		16.4	16.5		0.0	1.3		144	574		164	308		392	908		372	586
February	17.1	14.0	10.0	1.3	1.2	2.4	438	642	674	233	247	674	638	808	811	498	476	277
March	10.6	10.8	9.9	1.5	1.6	1.6	427	386	625	234	170	233	875	104	183	372	381	247
April	11.8	8.4	7.6	0.0	0.0	0.0	163	175	153	95.4	202	219	223	886	664	205	104	200
May	8.8	8.4	6.0	0.0	0.0	0.0	414	319	158	234	204	122	203	111	946	212	294	171
June	3.1	3.89	4.2	0.0	0.0	0.0	212	170	143	38.5	44.4	65	154	705	444	93	133	141
July	4.86	6.0	6.9	0.0	0.0	0.0	325	102	238	135	143	245	181	511	101	129	205	217
August	7.3	7.76	8.3	0.0	0.2	0.0	125	19.8	34.8	221	248	237	564	34.1	58.9	213	225	253
September	8.2	8.1	8.0	0.1	0.0	0.0	11.2	10.8	7.5	263	141	94.9	40.5	77.1	44.5	251	257	372
October	9.69	8.33	10.1	0.0	0.0	0.0	35.8	142.7	20.5	153	126	170	53.1	51	37.7	359	390	403
November	10.45	12.5	12.4	0.0	0.0	1.1	8.1	276	140	73.5	273	114	8.1	162	76.6	348	476	498
December	11.4	9.23	11	0.0	0.4	0.0	200	35	45.8	295	237	277	161	87.7	75.1	400	272	365

Observations:

- Hardness levels vary, with the highest in February.
- NH₄ levels are consistently low, mostly at 0.0, except for February and March.
- Mn shows significant variation, peaking in March.
- Mo remains mostly low, with peaks in March and May.
- Fe levels fluctuate significantly, especially high in March and August.
- SO₄ levels also vary, with notable peaks in March and October.

During the monitoring conducted over the first eight months of 2024 (January-August), a total of 91 water samples were collected from observation points covering the upper, middle, and lower reaches of the Oxchuchay River, with 1,474 corresponding physicochemical analyses performed. To determine the level of pollution, sediment samples were collected during the current year, and 240 relevant physicochemical analyses for heavy metals were conducted. Based on the results, it was determined that the amounts of zinc, iron, manganese, and copper were higher compared to other metals.

In 2024, A total of 24 water samples were collected from the Shayıflı point of the Oxchu River, with 390 corresponding physicochemical analyses conducted. Based on the analysis of the water sample results, the pollution levels in the area were found to exceed the allowable concentration limits by 1.4 to 2.0 times, with the highest pollution recorded in the second ten-day period of March. The concentration of ammonium ions (NH₄) varied from 1.8 to 4.4 times above the permissible limits, with the highest levels occurring in the second ten-day period of January and the first ten-day period of February. Among heavy metals, the concentration of manganese (Mn) was found to be 1.1 to 4.0 times higher, peaking in January, while molybdenum (Mo) levels in January were 1.1 to 1.2 times above the limit. Iron (Fe) levels were above the permissible limits by 1.2 times in the third ten-day period of March. It is worth noting

that in February of the current year, due to observed changes in the water environment of the Oxchu River (such as the foul odor spreading from the river to surrounding areas and the presence of large and small household and industrial waste flowing from upstream), intensive monitoring has begun to assess the pollution levels in the water environment.

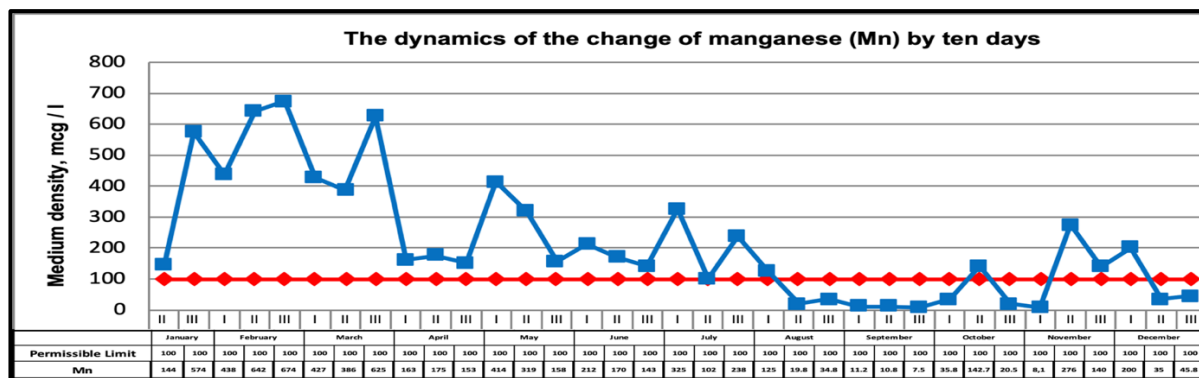


Figure 2. The dynamics of the change of Mn in Oxchu river Shayifli region by ten days of 2023 year

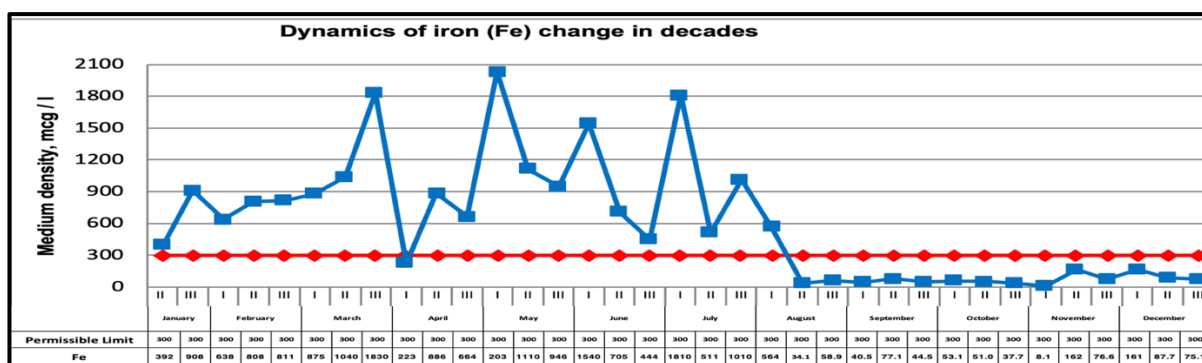


Figure 3. Dynamics of Fe change of Oxchu river Sayifli region by ten days of 2023 year

Based on the analysis results of water samples taken from the **Khachinchay** in the second quarter, the following findings were observed:

- In the second quarter, the concentration of iron (Fe), an indicator of heavy metals, was 1.2 times higher.
- Monitoring results from the section of the Tartar River passing through the Kalbajar region indicated that the amount of iron (Fe) was 2.5 times higher in the second quarter.
- In the section of the Tartar River that runs through Vang village in Kalbajar, monitoring in the first quarter revealed that ammonium ion (NH_4) levels were 9.4 times higher, while in the second quarter, iron (Fe) levels were 2.4 times higher, and in the third quarter, iron (Fe) levels were 1.6 times higher.
- For the Tutqun River, monitoring results from the Comard village area in Kalbajar showed that in the third quarter, the concentration of iron (Fe) was 1.8 times higher.
- In the Kondelen River, monitoring from the Red Bazaar settlement in the Fuzuli region indicated that the concentration of COD (Chemical Oxygen Demand) exceeded the allowable limits by 1.1 times.

According to the results of various sediment analyses conducted at three different points of the **Besitchay** River during the first eight months of 2024, the findings from the Rezdere point are presented in the table below

Table 6. Heavy Metal Dynamics in the bottom depressions of Basitchay river in Rezdere region

	January	February	March	April	May	June	July	August	Permissible Limit
Mn	504	487	456	505	500	456	536	476	100
Co	7.01	4.88	2.56	6.16	7.05	6.77	7.12	8.96	100
Pb	9.0	6.77	4.56	9.76	7.8	5.08	4.89	4.88	30
Ni	28.77	23.5	2.56	26.1	20.8	29.6	34.5	18.4	100
Cr	27.05	30.9	22.1	34.9	30.4	34.3	30.44	33.3	350
Mo	16.55	10.04	0	0	0	0	0	0	250
Cd	0	0	0	0	0	0	0	0	100
Fe	28710	24560	24560	22,00	26,89	24630	26300	22400	300
Zn	66.7	50.4	41.56	35.1	40.2	35.6	47.5	48.7	1000
Cu	48.77	37.4	42.3	17.1	15.7	19.6	6.19	11.9	1000

Observations:

Mn consistently exceeds the permissible limit.

Co, **Ni**, and **Pb** levels vary throughout the months, but **Pb** is notably high in January and April.

Mo and **Cd** levels remain at zero across all months.

Fe levels are significantly higher than the permissible limit, particularly in January.

Zn and **Cu** levels fluctuate but remain below their respective limits.



Figure 4. Heavy Metal (Zn and Cu) Dynamics in the bottom depressions of Basitchay river in Rezdere region

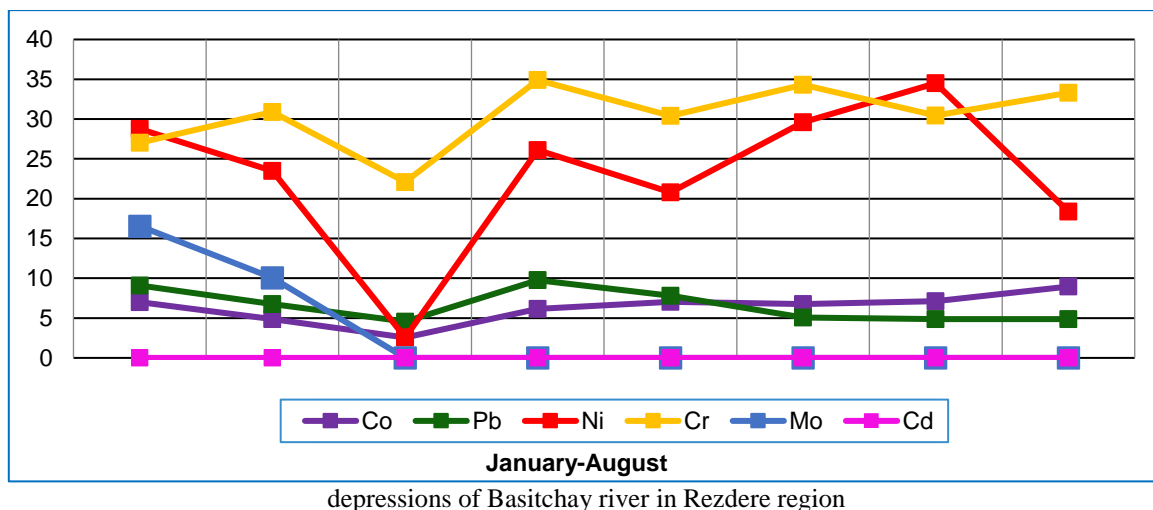


Figure 5. Co, Pb, Ni, Cr, Mo and Cd Dynamics in the bottom

Based on the analysis of the results, the concentration of iron (Fe), among the heavy metals, exceeded the permissible concentration limits in several instances along the Bargushad River. Specifically, in the Gubadli area during the third decade of June, the iron concentration was 1.3 times above the limit. In the Gilijan and Aliguluugagi areas during the first decade of July, it exceeded the limit by 1.6 times, while in the Gubadli area, it was 1.4 times over the limit. The dynamics of iron (Fe) concentration across different locations, based on the water samples collected from the Bargushad River over an eight-month period, reflect these fluctuations.

Table 7. Dynamics of change of heavy metals in the bottom depressions in the Bargusad River (Gubadli Region)

	January	February	March	April	May	June	July	August
Mn	788	788	644	691	573	545	536	612
Co	6.5	4.22	2.04	12.04	8.05	5.96	6.96	6.29
Pb	2.44	3.25	4.12	18.3	14.7	11.04	9.88	12.66
Ni	9.77	6.44	5.11	2.07	5.06	3.83	8.99	4.56
Cr	7.01	4.55	3.44	26.9	31	25.4	20.4	27.4
Mo	4.55	0	0	0	0	0	0	0
Cd	0	0	0	0	0	0	0	0
Fe	24630	29360	25320	23,5	24,68	28760	21890	24780
Zn	44.4	31.7	36.05	63.6	59.8	47.8	53.6	39.5
Cu	40.55	29.7	20.04	45.6	40.3	47.6	53.4	35.6

The Bargusad River exhibits concerning levels of manganese and iron, both of which consistently exceed permissible limits, indicating potential ecological risks. Lead concentrations spike in April, warranting further investigation into possible contamination sources. Other metals remain within safe limits, suggesting localized issues rather than widespread pollution. Regular monitoring is essential to address these concerns and protect the river ecosystem.

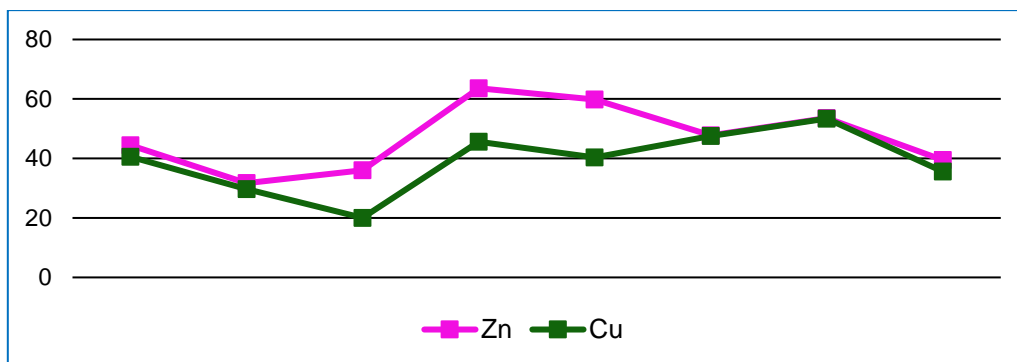


Figure 6. Dynamics of Zn and Cu in the in the bottom depressions Bargusad River in Gubadli Region from January to August

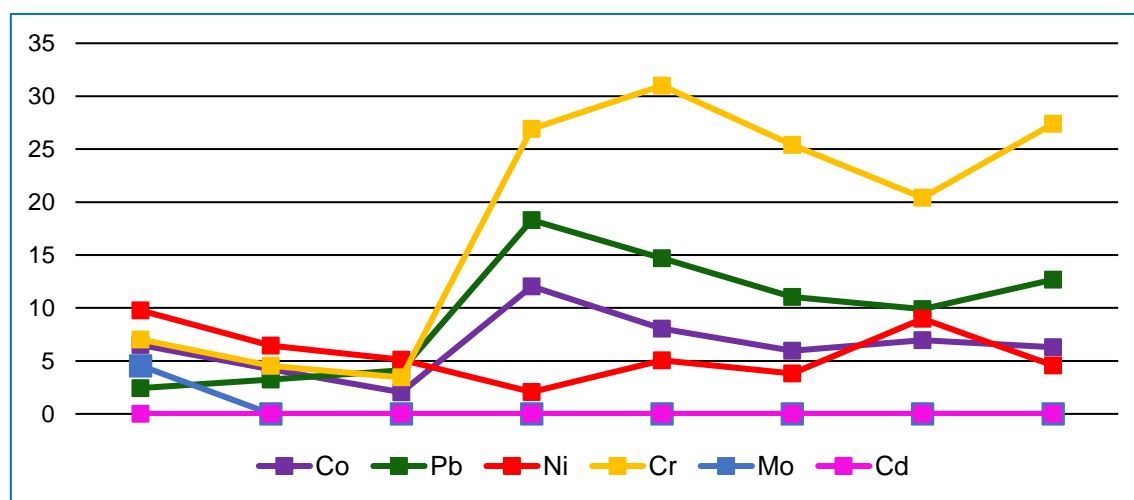


Figure 7. Dynamics of Heavy Metal Concentrations in the in the bottom depressions of Bargusad River in Gubadli Region from January to August

3.2. The purification process using graphene oxide-based membranes.

The selection of graphene oxide-based membranes in the purification process is associated with several advantages:

1. Graphene oxide-based membranes have a large surface area, allowing adsorption (absorption) of heavy metal ions in water. Functional groups of membranes (hydroxyl, carboxyl groups) allow to create chemical bonds with these metal ions and remove them from water.

2. Graphene oxide-based membranes have a selectivity that can filter certain molecules and ions based on the size of the ion. Heavy metal ions can be absorbed more easily than other substances in water, which allows metals to separate from water.

3. Graphene oxide-based membranes are chemically stable and can work in different conditions (pH, temperature, chemical contaminants). This makes them effective in treating industrial wastewater and hard-to-treat water sources.

4. The structure of graphene oxide can react with metal ions and ensure their adhesion to the surface of the membrane based on them. It helps to effectively remove heavy metals from water. In particular, graphene oxide membranes have high efficiency indicators for removing metals such as Pb^{2+} , Cd^{2+} and Hg^{2+} from water.

5. The process of water purification by means of graphene oxide-based membranes occurs faster, which means that they have less energy consumption than by means of traditional water purification technologies.

When heavy metals released from industrial processes contaminate water sources, graphene oxide-based membranes can effectively remove these metals. They also hold significant potential for treating wastewater from the mining industry, where heavy metal concentrations are often high. By utilizing graphene oxide membranes, water contaminated with heavy metals can be transformed into potable water, which is particularly crucial in regions experiencing significant heavy metal pollution.

4. Conclusion

The rivers flowing from Karabakh and Sarki Zengezur regions are famous for their unique biodiversity. However, due to this ecological terror, the living beings here have been suffering for years and have had difficulties in developing 17 species of Carps (approximately 75% of all species), River goldfish, naked angora, naked Kura, Caucasian loach, golden loach, Caucasian catfish

- Kondelenchay: Contains 14 different fish species
- Qarqarchay: 8 species of fish found here
- Terterchay: Hosts 14 species of fish
- Besitchay, Oxchuchay, and Hekerichay: 22 species of fish
- Hekerichay: 10 species of fish
- Terterchay: 6 species of fish

Species Listed in the "Red Book" of the Republic of Azerbaijan:

- River Goldfish: Found in Zəngilan, Lachın, and Qubadlı districts, as well as in Kelbecer
- Zerdeper: Found in Zəngilan, Lachın, and Qubadlı districts, and in Xocalı and Füzuli

Microbiological Contamination: Until August 2020, the microbiological contamination of Tartar River was characterized by serious issues. Analyses indicated that the river contained:

- The number of *E. coli* was 3-4 times higher than acceptable levels.
- Non-permissible cocci (*Staphylococcus aureus*), microscopic fungi (*Candida*, *Aspergillus*), and pathogenic bacteria (*Salmonella*) were detected in drinking water.

These results showed that Tartar River water was unsuitable for direct drinking. The microbiological contamination was linked to the discharge of organic waste from the Suqovushan reservoir, located near the Armenian armed forces.

Purification Stages: The contamination of Tartar River with organic waste required the application of both mechanical and biological purification stages. Implementing a multi-stage complete purification cycle could help make this water safer.

Post-War Changes: After the victory of the Azerbaijani Army in the 44-day Patriotic War, positive changes were observed in the microbiological indicators of Tartar River water: The number of pathogenic microorganisms significantly decreased [2].

In 2023, hydrobiological monitoring was conducted in the spring, summer, and autumn seasons—specifically in April, June, and October—to study the hydrofauna of the Okhchuchay River. During the monitoring, a total of 4 macrozoobenthos samples were collected from the upper, middle, and lower reaches of the river, and species identification analyses were carried out by "Azelab" LLC. [8].

According to the analysis results:

- In the samples taken in April, a total of 13 species of macroinvertebrates belonging to the Insecta and Annelida classes were identified. Among these species:
 - 4 species of meso-saprob organisms were considered adapted to live in moderately to slightly polluted waters. 9 species of poly-saprob organisms were identified as organisms adapted to live in polluted waters.
- In the samples collected in June, a total of 243 macroinvertebrate species belonging to the Insecta and Annelida classes were identified. Based on the analysis of these species:
 - 3 species of oligo-saprob macroinvertebrates were found to be adapted to live in slightly polluted waters, with a total of 45 organisms. 4 species of meso-saprob macroinvertebrates were identified as living in moderately polluted waters, with a total of 195 organisms. 1 species of poly-saprob macroinvertebrate, belonging to the Annelida class and adapted to live in polluted waters, was found, with a total of 3 organisms.
- In the samples collected in October, a total of 57 species of macroinvertebrates belonging to the Insecta class were identified. Among these species:
 - 5 species of oligo-saprob and oligo-meso-saprob organisms, living in clean and slightly polluted waters, with a total of 23 organisms. 2 species of meso-saprob organisms, living in moderately polluted waters, with a total of 26 organisms. 1 species of poly-saprob organism, living in polluted waters, with a total of 8 organisms.

These analyses highlight the diversity of macroinvertebrates that are adapted to different pollution levels in the river environment. Each of these organisms has been identified as living in polluted waters. Research indicates that some organisms, such as those from the Hydropsychidae family of the Trichoptera order, which typically live in clean waters, can adapt to live in moderately polluted or polluted waters if a clean water environment is not available. This adaptive ability is a broad biological characteristic that allows organisms to adjust to changing environmental conditions.

Research studies related to the use of biomass obtained during the treatment of polluted rivers for various energy production purposes, as well as in thermochemical processes [13], for the production of biomethane through an anaerobic process [14], and cleaning from microalgae [15-17] have been conducted. As a result of these studies, the application possibilities of the purification process in green energy systems have been explained in detail, and it is planned to continue research on their future prospects.

Graphene oxide-based membranes have a process for removing heavy metals from polluted water sources. Heavy metals from polluted water bodies, pollutants of water sources, serious damage to the environment and human health are the basis of various studies. These metals are elements such as lead (Pb), mercury (Hg), arsenic (As) and cadmium (Cd), which pose a great threat to human health. Graphene oxide-based membranes help to effectively separate these metals from water and produce clean water.

At the same time, these membranes are one of the revolutionary innovations in water treatment technologies. By effectively removing heavy metal ions from water, they can find a wide range of applications in both industrial wastewater treatment and drinking water supply. These membranes are considered as an environmentally efficient and high-performance water treatment technology.

General Observations: Factors affecting the microbiological structure include human activities, industrial waste, agricultural influences, and natural conditions. Microbiological analyses of Oxuchay

are essential for ensuring that the water meets sanitary standards for drinking. These analyses should be conducted regularly to monitor water quality.

References

1. Eminov Z.N., Mahmudov R.N., Teymurov M.K. The Current State of Water Resources Management in Azerbaijan" Materials of the Scientific-Practical Conference, Baku, May 5, 2023.
2. Humbatov, F.Y., Mustafayev, I.I., Mammadzade, S.Sh., Aslanova, G.F., Ibrahimov, Q.I. - "Assessment of Water Quality in the Rivers of Zangilan District, Liberated from Occupation," Institute of Radiation Problems of ANAS, Azerbaijan University of Architecture and Construction, page 28.
3. Imanov F.A., Alakbarov A.B - Network Of Hydrological Observation Regions - Modern Changes And Integrated Management Of Water Resources Of Azerbaijan, Page 59.
4. Imanov F.A., Nuriyev A.A., Imanov S.F. - Calculation of the main flow characteristics of Hekarichay - Azerbaijan University of Architecture and Construction - Emergency Risk Assessment in Liberated Areas - Scientific-Technical Conference May 21-22, 2021, page 17.
5. Junfang Liu, et al. "Water balance changes in response to climate change in the upper Hailar River Basin, China." *Hydrology Research*, 2020, 51(5): 1023–1035.
6. Mammadov M.A. "Hydrography of Azerbaijan". Baku, 2002.
7. Mona Fathi, et al. "An efficient soil water balance model based on hybrid numerical and statistical methods." *Journal of Hydrology*, 559 (2018), pp. 721-728.
8. Ministry of Ecology and Natural Resources of the Republic of Azerbaijan - <https://web.archive.org/web/20141017031528/http://www.eco.gov.az/hid-chay-gol-suanbar.php>
9. Nasirov E.H. "Azersu" OJSC, "Sukanal" ETL - Subject: Environmental Security of Transboundary Rivers Under Climate Change - "The Current State of Water Resources Management in Azerbaijan" Materials of the Scientific-Practical Conference Baku, May 5, 2023. Page 500
10. Rustamov S.G., Kashkai R.M. Water resources of Azerbaijan SSR. Baku, 1989.
11. Samah Al-Jabari, et al. "Assessment of runoff potential of a small watershed in Southern Palestine." Eighteenth International Water Technology Conference, Sharm El-Sheikh, 2015.
12. Teymurov M.A. "Assessment of soil-vegetation cover and water resources based on modern scientific innovations." *Scientific Advances and Innovative Approaches Proceedings*, 2023, Tokyo, Japan, pp. 27-32.
13. Demirbas, A. (2009). Biorefineries: Current activities and future developments. *Energy Conversion and Management*, 50(11), 2782-2801.
14. Khalil, R.A., Berawi, M.A., Heryanto, S., et al. - "Waste to energy: A review on the recent developments in incineration, gasification, pyrolysis, and anaerobic digestion," *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 103, 37-51 (2019).
15. Singh, A., Nigam, P. S., & Murphy, J. D. (2011). Renewable fuels from algae: An answer to debatable land based fuels. *Bioresource Technology*, 102(1), 10-16.
16. Sialve, B., Bernet, N., & Bernard, O. (2009). Anaerobic digestion of microalgae as a necessary step to make microalgal biodiesel sustainable. *Biotechnology Advances*, 27(4), 409-416.
17. Zhang, Y., Zhang, P., & Xu, D. (2017). Anaerobic digestion of macroalgae for methane production: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 72, 54-62.
18. Abaszade, R.G. - "Synthesis and analysis of flakes graphene oxide," *Journal of Optoelectronic and Biomedical Materials*, 14(3), 107–114 (2022); <https://doi.org/10.15251/JOBM.2022.143.107>.

19. R.G.Abaszade, A.G.Mammadov, I.Y.Bayramov, E.A.Khanmammadova, V.O.Kotsyubynsky, O.A.Kapush, V.M.Boyчук, E.Y.Gur, Structural and electrical properties of sulfur-doped graphene oxide/graphite oxide composite, *Physics and Chemistry of Solid State* vol.25, № 2 (2022) pp.256-260
20. Guliyev, N.A., Abaszade, R.G., Khanmammadova, E.A. - "Synthesis and analysis of nanostructured graphene oxide," *Journal of Optoelectronic and Biomedical Materials*, 15(1), 23–30 (2023).
21. Abaszade, R.G., Mammadova, A.G., Khanmammadova, E.A. - "Electron paramagnetic resonance study of gadolinium doped graphene oxide," *Journal of Ovonic Research*, Vol. 19(2), pp. 259-263, 2023.
22. Sharma B., Singh A., Abaszade R.G. Synthesis and characterization of zinc selenide/graphene oxide (ZnSe/GO) nanocomposites for electrochemical detection of cadmium ions, *Applied Physics A* (2024) 130:297; <https://doi.org/10.1007/s00339-024-07472-0>
23. Ivanichok, N., Abaszade, R., Ropyak, L. - "Effect of Thermal Activation on the Structure and Electrochemical Properties of Carbon Material Obtained from Walnut Shells," *Materials*, 17(2514), 1-21, 2024; <https://doi.org/10.3390/ma17112514>.
24. Majidli, K.A., Aliyev, F.G. - "Protection of Biodiversity in Bergushad and Hakary Rivers," *Research in Agricultural & Veterinary Sciences*, Vol 8 No 1, 2024.
25. Majidli, K.A., Cavadzade, E.B., Mammadov, A.Sh. - "Utilization of Green Energy Potential of Rivers Located in East Zangezur Economic Region," *Azerbaijan Reclamation and Water Management Open Joint Stock Company, Azerbaijan Hydrotechnics and Reclamation Science-Production Union*, vol XI IV, 2023.

ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

УДК 591.1

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ «PELAMIN®» НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ.

Инюшкина Е.М., кандидат биологических наук, доцент, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия, E-mail: inyushkina@mail.ru; **Воробьев Д.В.**, профессор, доктор медицинских наук, ООО «Центр медицинских инноваций доктора Воробьева Д.В.», Самара, Россия; **Серёдкина А.В.**, магистрант; **Инюшкин А.А.**, профессор, доктор биологических наук, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия; **Родченко М.А.**, врач-нейрохирург, физиотерапевт ГБУЗ СО Тольяттинская городская больница № 5, Тольятти, Самара

Аннотация. В работе изучалась эффективность воздействия биологически активного средства для лечения заболеваний опорно-двигательной системы «PELAMIN®» на сосуды уха кроликов. Эксперименты проводились на кроликах одного веса и возраста. В качестве объекта исследования использовали уши кроликов, т.к. они тонкие и покрыты небольшим количеством шерсти, сосуды уха визуализируются четко. В работе был исследован диаметр ушной артерии кроликов при воздействии биологически активного средства «PELAMIN®» на паравerteбральную область экспериментальных животных. В результате проведенных исследований нами было выявлено, что аппликации биологически активного средства «PELAMIN®» оказывает вазодилататорное действие на ушную артерию кроликов в нижней, средней и верхней ее части с образованием новых коллатералей.

Ключевые слова: ухо кролика, биологически активное средство «PELAMIN®», диаметр сосудов, паравerteбральная область, микроциркуляция.

AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF A BIOLOGICALLY ACTIVE AGENT FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM "PELAMIN®" ON MICROCIRCULATION.

E.M. Inyushkina, D.V. Vorob'ev, A.V. Seredkina, A.A. Inyushkin, M.A. Rodchenko

Abstract. The work studied the effectiveness of the effect of a biologically active agent for the treatment of diseases of the musculoskeletal system "PELAMIN®" on the vessels of the ear of rabbits. The experiments were conducted on rabbits of the same weight and age. Rabbit ears were used as the object of the study, because they are thin and covered with a small amount of wool, the vessels of the ear are clearly visualized. The diameter of the ear artery of rabbits was studied when exposed to the biologically active agent "PELAMIN®" on the paravertebral region of experimental animals. As a result of our research, we found that the application of the biologically active agent "PELAMIN®" has a vasodilatory effect on the ear artery of rabbits in its lower, middle and upper parts with the formation of new collaterals.

Keywords: rabbit ear, biologically active agent "PELAMIN®", vascular diameter, paravertebral region, microcirculation

Введение

Оказание качественной помощи пациентам с заболеваниями и травмами опорно-двигательной системы является актуальным вопросом обеспечения безопасности жизнедеятельности. Остается высоким уровень заболеваемости, связанный с бытом и условиями труда. В основе реабилитации после перенесенных заболеваний или производственных травм лежит целый комплекс мероприятий, направленных на устранение воспаления, болевого синдрома и улучшения кровоснабжения [1,2,7]. С этой целью эффективно используются биологически активные средства, изготовленные из компонентов природного происхождения – лечебной грязи, глины, лекарственных растений, бишофита и др. [3,5].

Одним из таких средств является «**PELAMIN®**» – биологически активное средство, для лечения заболеваний опорно-двигательной системы. Его лечебное действие объясняется содержанием природных органических и неорганических веществ, способных улучшать микроциркуляцию и оказывать противовоспалительное действие, что благотворно влияет на восстановление нормальных физиологических процессов в организме [7, 9].

Цель исследования: Изучение эффективности воздействия биологически активного средства для лечения заболеваний опорно-двигательной системы «**PELAMIN®**» на сосуды уха кроликов.

Материалы и методы исследования. В экспериментах участвовали 6 кроликов одного помета возрастом 3 месяца. Кролики нами были выбраны потому, что размер их ушей оптимален для исследования. Ткань уха тонкая и покрыта малым количеством шерсти, и поэтому сосуды уха визуализируются достаточно четко. Сначала 6 кроликов были контрольной группой, затем они же – опытной группой. Это было необходимо из-за наличия индивидуального рисунка сосудов уха у кроликов. В исследовании было использовано биологически активное средство «**PELAMIN®**». Т.к. микрососуды в ухе кролика представлены обширной сетью нами были использованы средства визуализации. Обсчитывалась верхняя, средняя и нижняя часть центральной ушной артерии, согласно анатомической особенности уха кролика [9].

Эксперименты проводили с соблюдением всех биоэтических норм и правил. Результаты обрабатывали в программе Image J, позволяющей измерять диаметр сосудов. Графическую обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программы Sigma Plot 12.0.

Изменения, происходящие до аппликаций БАС «**PELAMIN®**», на 1,3, 5, 10 и 15 минутах воздействий, были проанализированы с помощью односторонних повторных измерений ANOVA. Для оценки различий между значениями до эксперимента и после, использовали парный *t*-тест. Результаты представлены в виде среднего. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Чтобы выяснить будет ли происходить изменение диаметра сосудов при аппликации на паравертебральную область кролика БАС «**PELAMIN®**», нами была проведена серия экспериментов.

В результате проведенного исследования нами было выявлено, что верхняя часть центральной ушной артерии статистически значимо расширялась на 1-й минуте у 5 кроликов, на 3-й и 5-й минуте у 3 кроликов, затем закономерно начала сужаться. По графику видно (рисунок 1), что диаметр верхней части артерии на 1-й минуте увеличивается на 12%, на 3-й - 13% и максимально на 5-й минуте на 22%, затем мы видим, что на 10-й минуте происходит

уменьшение диаметра артерии на 16%, а на 15-й минуте на 12% (по сравнению с исходным значением).

В результате проведённого исследования нами было выявлено, что средняя часть центральной ушной артерии статистически значимо расширялась на 1-й минуте у всех кроликов, на 3,5,10-й минуте у 3 кроликов, затем закономерно начала сужаться. По графику видно (рисунок 2.), что диаметр средней части артерии на 1-й минуте увеличивается на 9,5%, на 3-й - 13% и максимально на 5-й минуте на 20%, затем мы видим, что на 10-й минуте происходит уменьшение диаметра артерии на 16 %, а на 15-й минуте на 11 % (по сравнению с исходным значением).

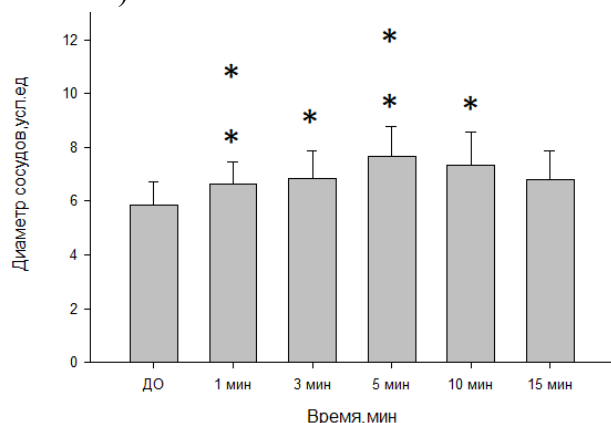


Рисунок 1. Изменение диаметра верхней части центральной ушной артерии кролика при аппликации БАС «PELAMIN®» на паравerteбральную область

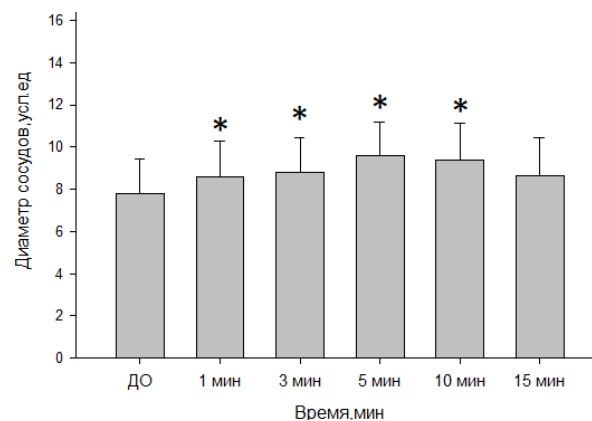


Рисунок 2. Изменение диаметра средней части центральной ушной артерии кролика при аппликации БАС «PELAMIN®» на паравerteбральную область

Нами также было выявлено, что нижняя часть центральной ушной артерии статистически значимо расширялась на 1-й минуте у всех кроликов, имела тенденцию к расширению на 3-й минуте у 3 кроликов, на 5-й минуте у 4 кроликов статистически значимо расширялась, затем закономерно начала сужаться. По графику видно (рисунок 3.), что диаметр нижней части артерии на 1-й минуте увеличивается на 9%, на 3-й - 13% и максимально на 5-й минуте на 21%, затем мы видим, что на 10-й минуте происходит уменьшение диаметра артерии на 12 %, а на 15-й минуте на 10,5 % (по сравнению с исходным значением).

Следующим этапом нашего исследования было измерение диаметра сосудов при воздействии БАС «PELAMIN®» на паравerteбральную область кролика

В результате проведённого исследования мы выяснили, что верхняя часть центральной ушной артерии статистически значимо расширялась на 1-й минуте у 5 кроликов, на 3-й минуте у всех кроликов, на 5-й минуте у 4 кроликов, на 10-й и 15-й минутах у 5 кроликов. По графику видно (рисунок 4.), что диаметр верхней части артерии на 1-й минуте увеличивается на 13,6%, на 3-й - 18%, на 5-й минуте на 25,7%, на 10-й минуте на 32,2%, а на 15-й минуте максимально на 33,8 % (по сравнению с исходным значением).

Средняя часть центральной ушной артерии имела тенденцию к расширению на 1-й минуте у 4 кроликов, статистически значимо расширялась на 3-й минуте у всех кроликов, на 5-й минуте у 4 кроликов, на 10-й минуте у 3 кроликов, на 15-й минуте у 5 кроликов. По графику видно (рисунок 5.), что диаметр средней части артерии на 1-й минуте увеличивается на 8%, на

3-й – 19,5%, на 5-й минуте на 28%, на 10-й минуте на 23,3%, а на 15-й минуте максимально на 28,2% (по сравнению с исходным значением).

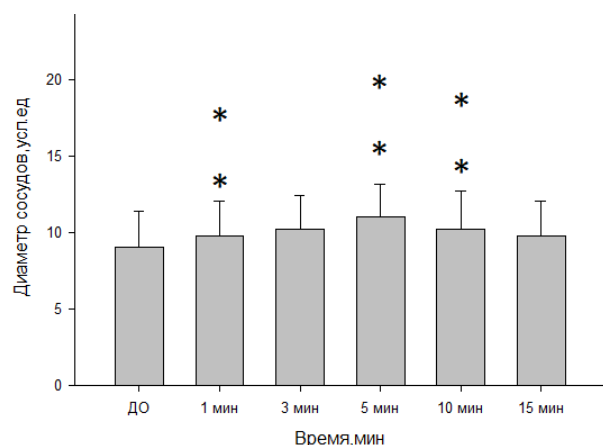


Рисунок 3. Изменение диаметра нижней части центральной ушной артерии кролика при аппликации БАС «PELAMIN®» на паравертебральную область

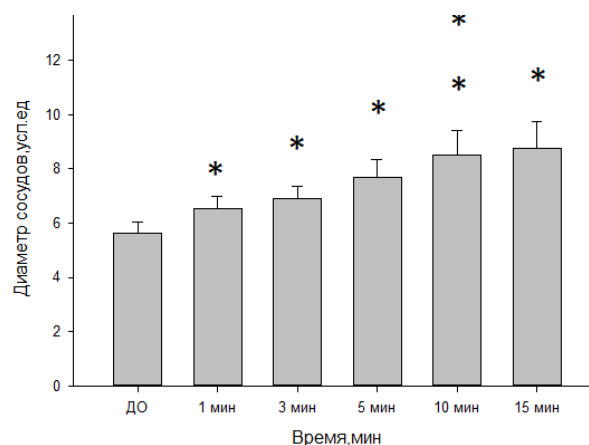


Рисунок 4. Изменение диаметра верхней части центральной ушной артерии кролика при аппликации БАС «PELAMIN®» на паравертебральную область

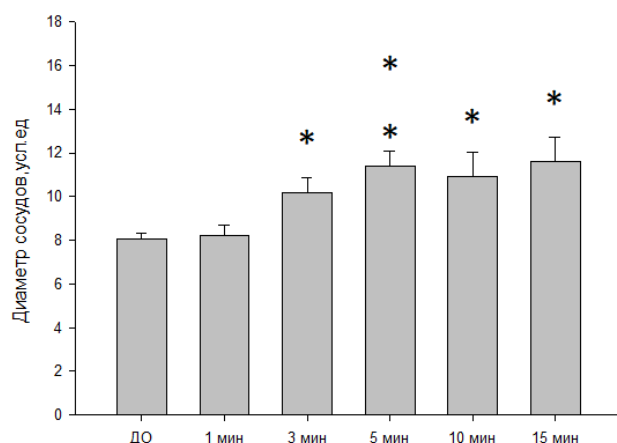


Рисунок 5. Изменение диаметра средней части центральной ушной артерии кролика при аппликации БАС «PELAMIN®» на паравертебральную область

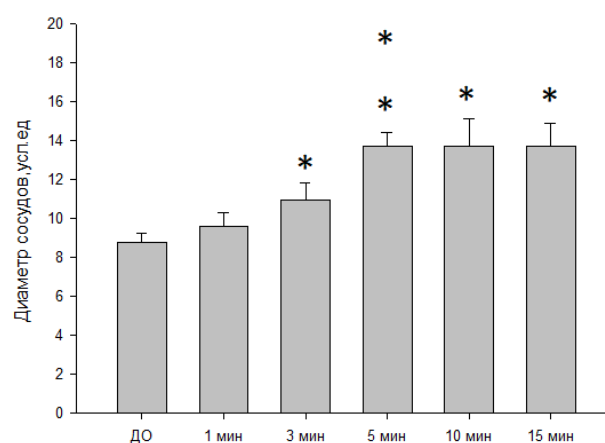


Рисунок 6. Изменение диаметра нижней части центральной ушной артерии кролика при аппликации БАС «PELAMIN®» на паравертебральную область

В результате проведённого исследования нами было выявлено, что нижняя часть центральной ушной артерии имела тенденцию к расширению на 1-й минуте у 3 кроликов, статистически значимо расширялась на 3-й минуте у 5 кроликов, на 5-й минуте у всех кроликов, на 10-й минуте у 3 кроликов, на 15-й минуте у 5. По графику видно (рисунок 6.), что диаметр нижней части артерии на 1-й минуте увеличивается на 9,5%, на 3-й – 17,8%, на 5-й минуте максимально на 34,5%, на 10-й минуте на 34%, а на 15-й минуте на 32,8% (по сравнению с исходным значением). Причем расширение сосудов уха проходило с образованием новых коллатералей (рисунки 7,8).



Рисунок 7. Сравнение сосудов уха кролика до воздействия и на 3, 5, 10 и 15 минутах после аппликаций БАС «PELAMIN®»



Рисунок 8. Открытие мелких сосудов, отходящих от центральной ушной артерии аппликаций БАС «PELAMIN®»

В состав БАС «PELAMIN®», использованном нами в экспериментах, входят органические и минеральные вещества, которые обладают противовоспалительным, бактерицидным, регенерирующим, трофическим, антиоксидантным и анальгезирующим действиями [6]. Аппликации БАС «PELAMIN®» воздействуя на рецепторный аппарат кожи, рефлекторно влияют на нервно – эндокринные, нервно – сосудистые механизмы. Это приводит к функциональным, микроциркуляторным и метаболическим сдвигам в тканях, органах, системах и проявляется в виде расширения диаметра сосудов.

Заключение. Аппликация БАС «PELAMIN®» на паравертебральную область кроликов вызывает статистически значимое расширение сосудов уха кроликов на всех экспериментальных точках прохождения артерии. Нами было выявлено, что нижняя часть ушной артерии расширялась максимально на 10,5%, средняя на 11,5%, а верхняя на 12% максимально. Биологически активное средство «PELAMIN®» оказывает вазодилататорное действие, максимально расширяя нижнюю часть центральной ушной артерии нижней части на 32,8%, среднюю часть на 28,2% и верхнюю часть на 33,8% с образованием новых коллатералей.

Аппликация БАС «PELAMIN®» на паравертебральную область закономерно приводит к вазодилатации, оказывая более выраженное воздействие на микроциркуляторное русло

кролика, визуализированного в ушной артерии. Из чего мы можем заключить, что исследуемое биологически активное средство может применяться в физиотерапии заболеваний опорно-двигательной системы для улучшения или восстановления микроциркуляции.

Работа поддержана Грантом РФФ 23-28-00720 «Правовое обеспечение персонализированной медицины, основанной на генетических и иных индивидуальных особенностях пациента».

Библиография

- 1 Заболевания опорно-двигательной системы : список лит. / Нац. б-ка Респ. Карелия, Центр информ.- библи. поддержки здравоохранения ; сост. Г. Н. Милютин. – Петрозаводск : Национальная библиотека Республики Карелия, 2005. – 34 с.
- 2 Быковская Т.Ю. Основы реабилитации: участие в лечебно-диагностическом и реабилитационном процессе / Т.Ю. Быковская; под ред. Б.В. Кабарухина. - Ростов н/Д: Феникс, 2015. - 430 с.
- 3 Васенко В.И. Пелоиды грязевых вулканов Керченского полуострова / В.И. Васенко, В.М. Округин // Материалы II Международного конгресса "Санаторно-курортное лечение". - М., 2016. - С. 109-110.
- 4 Инюшкина Е.М. Исследование микроциркуляции в ухе кролика при воздействии импульсных токов от аппарата «ЭЛАВ-8» и биологически активного средства «Пеламин» / Д.В. Воробьев, А.А. Инюшкин, А.Н. Инюшкин // Здравоохранение Таджикистана. 2022. - №4. – С. 17-30.
- 5 Куликов А.Г. Применение тонкослойных аппликаций в современной клинической практике / А.Г. Куликов, Т.Н. Зайцева, Д.Д. Воронина // Материалы III Международного конгресса "Санаторно-курортное лечение" 5-8 июня 2017 г. - М., 2017. - С. 46-47.
- 6 Лечебная грязь Сакского озера // Лечебная грязь Сакского озера – особенности и противопоказания. Г. Симферополь, 2023 – URL: <https://red-crimea.ru/rulechebnaya-gryaz-sakskogo-ozera/> (дата обращения: 20.05.23).
- 7 Степанов Е.Г. Основы курортологии: Учебное пособие (для студентов всех форм обучения по направлению подготовки 0504 – «Туризм») / Е.Г. Степанов; ХНАГХ – Харьков. - 2006. с.326.
- 8 Физическая и реабилитационная медицина: Национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 688 с.
- 9 Пат. 2686075 Российская Федерация СПК А 61 К 35/04, А 61 К 36/03, А 61 Р 19/02. Биологически активное средство для лечения заболеваний опорно-двигательной системы и способ лечения заболеваний опорно-двигательной системы / Воробьев Д.В.; заявитель и патентообладатель Воробьев Д.В. – № 2018113231; заявл. 2018.04.11; опубл. 2019.04.24, Бюл. № 12. – 12 с.
- 10 Nie, F., Xie, H., Wang, G. et al. / Risk Comparison of Filler Embolism Between Polymethyl Methacrylate (PMMA) and Hyaluronic Acid (HA). Aesth Plast Surg. V. 43. 2019. P. 853–860.

УДК 613.6

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРЧАТОК GAMMEX PF WITH AMT В ЭКОПРОФИЛАКТИКЕ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ИНФЕКЦИЙ И КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА У ХИРУРГОВ И АССИСТЕНТОВ

Воробьев Д.В., профессор, доктор медицинских наук, директор ООО «Центр медицинских инноваций доктора Воробьева Д.В. г. Самара; **Марченко А.М.**, кандидат медицинских наук, медицинский советник информационного ресурса «Медиаментер», специалист по инфекционному контролю и волонтер благотворительного фонда «Операция улыбка». г. Москва

Аннотация. Представлены результаты исследования потенциала антимикробного агента перчаток GAMMEX PF with AMT в подавлении неблагоприятной микрофлоры рук (группы стафилококка и группы кишечной палочки) при выполнении медицинских манипуляций, заявленного производителями, а также устойчивости их антимикробной активности при длительном использовании в условиях активной манипуляции рук. Дана сравнительная оценка эффективности работы перчаток GAMMEX PF with AMT и перчаток GAMMEX PF (без антимикробного агента) и комплексные показатели комфорта по сравнению с перчатками Gammex PF и перчатками BioAncore (Россия). Доказано, что экопрофилактика профессионального инфицирования медицинских работников при помощи современных средств защиты способствует оптимизации методов предотвращения профессионально-обусловленных гемоконтактных инфекций у медицинских работников.

Ключевые слова: профессиональное инфицирование медицинских работников, перчатки с антимикробным покрытием, экопрофилактика.

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF GAMMEX PF WITH AMT GLOVES IN THE ECOPROPHYLAXIS OF HEMOCONTACT INFECTIONS AND CONTACT DERMATITIS IN SURGEONS AND ASSISTANTS

Vorob`ev D.V., Marchenko A.M.

Abstract. The results of a study of the potential of the antimicrobial agent of GAMMEX PF with AMT gloves in suppressing unfavorable hand microflora (staphylococcus group and E. coli group) during medical manipulations declared by manufacturers, as well as the stability of their antimicrobial activity during prolonged use in conditions of active hand manipulation are presented. A comparative assessment of the performance of GAMMEX PF with AMT gloves and GAMMEX PF gloves (without antimicrobial agent) and comprehensive comfort indicators compared with Gammex PF gloves and BioAncore gloves (Russia) is given. It is proved that the ecoprophylaxis of occupational infection of medical workers with the help of modern protective equipment contributes to the optimization of methods for preventing professionally caused hemocontact infections in medical workers.

Keywords: occupational infection of medical workers, gloves with antimicrobial coating, ecoprophylaxis.

Введение

Профессиональная деятельность медицинских работников происходит при ежедневном контакте с различными факторами инфекционной и неинфекционной природы неблагоприятно влияющими на их здоровье. Возрастание риска профессиональных заболеваний среди работников здравоохранения, снижают качество медицинской помощи и стабильность системы здравоохранения [1]. Хирурги и операционные сестры, составляют специфическую группу в системе здравоохранения, нуждающуюся в серьёзной защите в области охраны труда, поскольку часто работают с ургентными пациентами. Основными рисками медицинских работников данной категории являются аварийные ситуации с риском парентерального заражения; нарушение санитарного режима; аллергия, контактный дерматит и недостаток качественных средств индивидуальной защиты (СИЗ). В структуре их профессиональной патологии часто происходят внутрибольничные заражения гемоконтактными инфекциями. При проведении анонимного анкетирования медицинских работников 65,0-75,5 % из них указывают на наличие в процессе работы АЭК [2, 3]. Это обусловлено большим числом потенциальных источников подобных инфекций среди пациентов. Учитывая опасность профессионального инфицирования медицинских работников, отсутствие специфической профилактики против значительного числа гемоконтактных инфекций, определенная роль принадлежит мероприятиям неспецифической защиты [4,5]. Оптимизировать превентивные подходы к данной проблеме можно при помощи экопрофилактики (ЭП) - комплекса оздоровительных мероприятий, направленных на создание безопасной госпитальной среды, максимально соответствующей физиологическим возможностям человека. ЭП представляет собой новую научно-практическую концепцию, включающую 3 основных направления – экологическое, медико-техническое и образовательное. Методы ЭП, направлены на охрану окружающей среды; разработку инновационных технологий; грамотное применение СИЗ; обучение медицинских работников правильному использованию и утилизации СИЗ, повышению знаний в области безопасности жизнедеятельности с целью идентификации и предотвращения профессиональных заболеваний [6,7]. Это способствует оптимизации методов профилактики профессионально-обусловленных гемоконтактных инфекций у медицинских работников, которые в настоящее время недостаточно эффективны. Одним из основных путей передачи инфекции являются руки медицинского персонала. Частота обнаружения условно-патогенных и патогенных микроорганизмов на коже рук может быть очень высокой. Современные средства дезинфекции в значительной мере сокращают количество микроорганизмов на поверхности кожи рук, но также достоверно известно, что бактерии сохраняются в потовых и сальных железах, размножаются, и со временем их количество достигает значительного уровня. Применение перчаток является ведущим компонентом системы универсальных мер инфекционной безопасности [8,9]. Однако использование обычных перчаток при их механическом повреждении не может предотвратить инфицирования хирурга, т.к. в их структуре не содержится антимикробного агента. К тому же перчатки, предназначенные для профилактики инфекционного заражения, часто являются причиной возникновения заболеваний у медицинских работников, что противоречит правилам экопрофилактики. Например, опудренные перчатки, содержащие крахмал вызывают контактный дерматит, значительно усложняющий первичную обработку рук хирурга из-за боли и дискомфорта. При надевании и снятии перчаток пудра попадает во внешнюю среду помещения, оказывая раздражающее действие на слизистую глаз и верхних дыхательных путей. Пудра адсорбирует на себя частицы латекса и разносит их по воздуху помещения, косвенно стимулируя развитие у медицинского

персонала аллергических заболеваний [10]. Перспективным решением указанных проблем, с позиций ЭП, может стать применение перчаток Gammex PF with AMT (Ansell Healthcare), которые имеют внутреннее покрытие на основе хлоргексидина глюконата и бензотоний хлорида, сдерживающего размножение резидентной микрофлоры, а также средства препятствующие возникновению контактного дерматита. Таким образом, заявленная производителями технология может способствовать созданию экологичной внутрибольничной среды для оптимального предотвращения обозначенных выше проблем. Положительным звеном экопрофилактики является то, что перчатки Gammex PF with AMT (Ansell Healthcare) не содержат пудры, но заявленные антимикробный и противоаллергический потенциалы не были достаточно исследованы в России и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

Оптимизация подходов к профилактике профессионально-обусловленных гемоконтактных инфекций и контактного дерматита у хирургов и ассистентов.

Задачи исследования

- 1). Исследовать потенциал антимикробного агента перчаток GAMMEX PF with AMT в подавлении неблагоприятной микрофлоры рук (группы стафилококка и группы кишечной палочки) при выполнении медицинских манипуляций, заявленный производителями.
- 2). Исследовать устойчивость антимикробной активности перчаток GAMMEX PF with AMT при длительном использовании в условиях активной манипуляции рук.
- 3) Провести сравнительную оценку эффективности работы перчаток GAMMEX PF with AMT и перчаток GAMMEX PF (без антимикробного агента).
- 4) Сравнить комплексные показатели комфорта и эффективности перчаток Gammex PF with AMT с перчатками Gammex PF и перчатками BioAncore (Россия).

Объект, материал и методы исследования

Исследования были проведены на базе ГАУЗ МКБЦ Республики Татарстан. Данное учреждение полностью соответствует европейским стандартам и имеет в своем составе лицензированную бак-лабораторию (заведующая, врач высшей категории Шарафутдинова В.И.) на базе которой производились посевы. На базе ГАУЗ МКБЦ разработана и активно использовалась программа внутреннего контроля качества мытья и дезинфекции рук и экопрофилактики - комплекса диагностических и превентивных мер, направленных на создание безопасной госпитальной среды и минимизации рисков инфицирования пациентов и персонала. (еженедельное взятие контрольных смывов с рук хирургов, проведение мастер-классов, утилизация использованных медицинских перчаток).

Для проведения исследования была разработана методология, которая включала следующие этапы:

1. *Первый смыв* делали с кожи рук специалистов сразу после мытья рук с мылом (до обработки их кожным антисептиком). Результат этого смыва показывал количество микроорганизмов после механической дезинфекции.
2. *Второй смыв* делали с кожи рук специалистов после проведения хирургической обработки рук кожным антисептиком. Результат этого смыва показывал качество проведения хирургической обработки рук перед началом хирургического вмешательства, до надевания стерильных перчаток.

Сравнивая результаты *первого и второго смывов*, оценивали качество хирургической обработки рук в соответствии с требованиями санитарных правил.

Далее, врачи надевали стерильные перчатки и приступали к хирургическим вмешательствам.

3. *Третий смыв* делали с кожи рук специалистов после окончания хирургических вмешательств (в интервалах времени: 1 час, 2 часа, 3 часа). Результат этого смыва показывал эффективность работы антимикробного агента, содержащегося в перчатке GAMMEX PF with АМТ, препятствующего размножению остаточной резидентной микрофлоры кожи рук. В интервалах времени от одного до двух часов изучали эффективность агента в рекомендованные сроки работы. В интервал в три часа изучали эффективность работы антимикробного покрытия во время длительных операция без возможности замены перчаток.

Ряд специалистов (n=10), проводили свою работу в перчатке GAMMEX PF (без антимикробного агента) и в перчатках BioAncore с покрытием Aloe vera (n=10) для сравнения результатов и оценки эффективности работы перчаток GAMMEX PF with АМТ.

4. *Четвертый смыв* делается с поверхности перчатки после окончания манипуляций (в интервалах времени: 1 час, 2 часа, 3 часа). В группе из 15 сотрудников, работающих в перчатках в интервале времени 1 час и 2 часа, по 10 перчаток обследовали на качественное выявление и 5 перчаток на количественное выявление и количественное определение наличия микроорганизмов в перчаточном соке, содержащемся внутри перчатки.

Бактериологический контроль эффективности обработки рук персонала, проводили следующим образом:

1. Аккуратно снимали перчатку с исследуемой руки.
2. Смыв с руки производили стерильными марлевыми салфетками, смоченными в нейтрализаторе.
3. Марлевой салфеткой тщательно протирали ладони, околоногтевые и межпальцевые пространства обеих рук.
4. После отбора проб марлевою салфетку помещали в колбы с физиологическим раствором и стеклянными бусами, встряхивают в течение 10 мин.
5. Жидкость засеивали глубинным способом на чашки Петри с мясопептонным агаром (по 0,5 мл) и в пробирки с 0,5%-ным сахарным бульоном (по 1 мл).
6. Посевы инкубировали при температуре 36,9 °С в течение 48 ч. в термостате.

Алгоритм ведения протокола бактериологического контроля смывов:

1) Дата ; 2) Номер участника; 3) Должность участника; 4) ФИО участника 5) Время фонового смыва ; 4) Результат посева; 5) Обработка а/септиком- смыв (время); 6) Результат посева; 7) Одед перчатки (время); 8) Снял перчатки- смыв (время); 9) Результат посева; 10) Суммарное время; 11) Объемы проведенных исследований.

Бактериологическое исследование для обнаружения стафилококков и бактерий группы кишечной палочки при исследовании перчатки Gammex PF with АМТ осуществляется двумя методами:

1. Качественный метод помогает определить наличие / отсутствие роста стафилококков и бактерий группы кишечной палочки.
2. Количественный метод помогает понять насколько критично количество патогенов, при условии, что рост обнаружен.

Исследование на обнаружение стафилококков проходило в несколько этапов:

Первый день: делается высеив 0,2-0,3 мл смывной жидкости в пробирку с 5,0 мл 6,5% солевого бульона. Пробирки с посевами инкубируют в термостате + 37° С в течение 24 +/-2 часа.

Второй день: делали пересев петлей со пробирок с 6,5% солевым бульоном на чашки с маннит-солевым агаром, посевы инкубировали в термостате + 37° С 48+/- 2 часа.

Четвертый день: выросшие колонии на маннит-солевом агаре подвергали дальнейшему изучению для установления их возможной принадлежности к стафилококкам. посевы инкубировали в термостате + 37° С 18- 24 часа.

Пятый день: проводили проверку чистоты культуры в мазке по Граму, посев на биохимический ряд.

Шестой день: проводили учет результатов биохимических тестов, выдача результата.

Исследование по обнаружению бактерий группы кишечной палочки проходило в несколько этапов:

Первый день: делали высеив 0,2-0,3 мл. смывной жидкости в пробирку с 5,0 мл. среды Кесслера. Пробирки с посевами инкубировали в термостате + 37° С в течение 24 +/-2 часа.

Второй день: делали пересев тампоном со среды Кесслера на чашки с агаром Эндо, посевы инкубировали в термостате + 37° С 18- 24 часа.

Третий день: выросшие колонии на средах Эндо подвергали дальнейшему изучению для установления их возможной принадлежности к энтеробактериям: проверяли морфологию, тинкториальные свойства (окраска по Граму), оксидазную активность, выделяли чистую культуру на питательном агаре и среде Олькеницкого, посевы инкубировали в термостате + 37° С 18- 24 часа.

Четвертый день: проводили проверку чистоты культуры в мазке по Граму, посев на биохимический ряд.

Пятый день: проводили учет результатов биохимических тестов, выдача результата.

Все данные, полученные по результатам исследования, заносили в протокол, на основании которого подводили подсчет результатов работы. В исследовании участвовали только хирурги (n=21) и хирурги – ассистенты (n=9) отделений кардиохирургии, сердечно-сосудистой хирургии общей хирургии и нейрохирургии, т.е. специалисты с повышенным количеством манипуляций рук. Во время исследования ими были проведены операции, включающие особо точные манипуляции и продолжительные по времени: каротидная эндартэктомия; эверсионная лапароскопическая холецистэктомия; стереотаксическая биопсия; тиреоидэктомия; МКШ+АКШ КЭАЭ. грыжесечение; лапар. резекция кисты левого надпочечника. Достоверность различий рассчитывали по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при P<0,05 Математическая обработка полученных данных проведена с помощью прикладного пакета программ «STATISTICA» (версия 6.0, StatSoft Inc, 2001); графическая обработка материалов - с использованием программы Microsoft Power Point 2003; подготовка к печати - с помощью текстового редактора Microsoft Word 2000.

Инновационные принципы экпрофилактики, заложенные в АМТ технологии.

В структуру перчаток с антимикробным покрытием GAMMEX PF with АМТ производителями заложены инновационные технологии позволяющие оптимизировать профилактику гемоконтактных инфекций за счет специальных покрытий (рисунок 1). В состав покрытий входят не только компоненты препятствующие развитию микрофлоры, но также

экологически безопасные вещества препятствующие раздражению и воспалению кожных покровов (таблица 1).

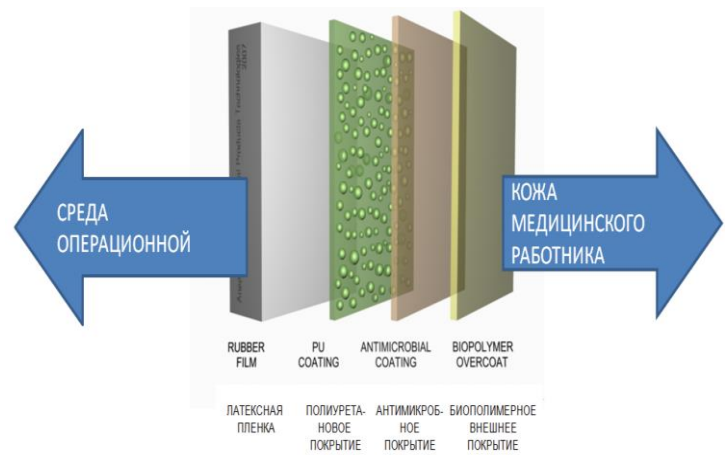


Рисунок 1 Структура перчаток GAMMEX PF with AMT

Инновационные технологии, заложенные в структуре перчаток позволяют соблюдать принципы экопрофилактики и тем самым оптимизировать предотвращение гемоконтактных инфекций и контактных дерматитов. Компоненты, входящие в структуру перчаток GAMMEX PF with AMT представлены в таблице 1

Таблица 1 Компоненты входящие в структуру перчаток GAMMEX PF with AMT

Компоненты	Назначение
<u>Хлоргексидина глюконат (ХГГ)</u>	Основной антимикробный агент широкого спектра действия против грамотрицательных и грамположительных бактерий
<u>Бензетоний хлорид</u>	Вторичный антимикробный агент; эффективен против грамположительных бактерий; усиливает антимикробное действие ХГГ
<u>Цинка глюконат</u>	Помогает предотвращать раздражение кожи
<u>Цинка лактат</u>	Помогает предотвращать раздражение кожи; усиливает действие цинка глюконата
<u>Цинка ацетат</u>	Помогает предотвращать раздражение кожи; усиливает действие цинка глюконата
<u>D-пантенол</u>	<u>Помогает предотвращать раздражение кожи и усиливает действие цинковых компонентов</u>

Благодаря антимикробному внутреннему покрытию перчатки GAMMEX PF with AMT помогают снизить риски заражения медицинских работников, которые обычно возникают в результате проколов и разрывов перчаток, а также снизить риск возникновения послеоперационных осложнений в результате контаминации стафилококка и кишечной палочки. Хлоргексидина глюконат (ХГГ), как один из активных ингредиентов перчаток GAMMEX PF with AMT, является широко признанным антимикробным агентом местного действия, с доказанной безопасностью и эффективностью. Бензетоний хлорид - вторичный антимикробный агент; эффективен против грамположительных бактерий; усиливает антимикробное действие ХГГ. Цинка глюконат, цинка лактат, цинка ацетат, Д-пантенол - предотвращают раздражение кожи. Полиуретановое покрытие латексной пленки, служит барьером между кожей медицинского работника и латексом, что исключает возникновения аллергических реакций I и IV типа.

Биополимерное покрытие обеспечивает быстрое высвобождение хлоргексидина в ситуациях повышенного риска, что очень важно в случаях экстренного хирургического вмешательства

Результаты исследования

В ходе проведенного исследования на эффективность механической обработки рук (мытьё рук с мылом) получены следующие результаты - при 100% обсемененности рук медицинских работников транзитной и резидентной микрофлорой кожи рук при механической очистке (после мытья рук с мылом) удаляется не более 42% микробных агентов. т.е. 58 % посевы на стафилококк давали рост. Полученные результаты говорят о том, что даже при создании условий высокого уровня качества мытья, дезинфекции рук и высокой степени деkontаминации кожи, размножение остаточной микрофлоры внутри перчатки возможно, и инфицированный «перчаточный сок» при разрыве перчатки, или даже при микроповреждениях может попадать в рану и создавать риск для здоровья пациента.

Далее исследовали эффективность обработки рук кожным антисептиком. Для обеспечения качественной химической обработки рук использовали антисептик марки «Стеррилиум» производителя «БОДЕ Хеми ГмбХ и Ко», Германия). После обработки при исследовании перчатки Gammex PF в 11% случаев был обнаружен рост микроорганизмов, что свидетельствует о размножении остаточной резидентной микрофлоры. «Перчаточный сок» оказался нестерильным, создавая потенциальный риск для контаминации раны при нарушении целостности перчаток. При аналогичном исследовании перчаток GAMMEX PF with AMT роста микроорганизмов обнаружено не было. Результаты проведенных нами исследований статистически достоверны и представлены в таблицах 2 и 3

Таблица 2 Таблица результатов смывов на группу стафилококка



Таблица результатов смывов на группу стафилококка

Длительность операции	Перчатка	Смыв с рук после мыла	Из них +	Смыв с рук после дезинф.	Из них +	Смыв с рук после операции	Из них +	Смыв с перчаткой и после операции	Из них +
1 час	AMT	15	8	15	0	15	0	15	0
2 часа	AMT	15	11	15	1	15	0	15	0
3 часа	AMT	10	4	10	0	10	0	10	0
Итого:		40	23		1		0		0
%			58%		4%		0%		0%
1 час	PF	5	4	5	1	5	1	5	0
2 часа	PF	5	5	5	0	5	0	5	0
Итого:		10	9		1		1		0
%			90%		11%		11%		0%

© Ansell Healthcare Europe (Belgium), 2013

«Из них +» - смывы в которых присутствуют условнопатогенные микроорганизмы.

Таблица 3 Таблица результатов смывов на группу кишечной палочки



Таблица результатов смывов на группу кишечной палочки

Длительность операции	Перчатка	Смыв с рук после мыла	Из них +	Смыв с рук после дезинф.	Из них +	Смыв с рук после операции	Из них +	Смыв с перчаток и после операции	Из них +
1 час	АМТ	15	0	15	0	15	0	15	0
2 часа	АМТ	15	0	15	0	15	0	15	0
3 часа	АМТ	10	0	10	0	10	0	10	0
Итого:		40	0		0		0		0
%			0%		0%		0%		0%
1 час	PF	5	0	5	0	5	0	5	0
2 часа	PF	5	0	5	0	5	0	5	0
Итого:		10	0		0		0		0
%			0%		0%		0%		0%

Обсуждение результатов

На основании полученных результатов исследования, можно с уверенностью сказать, что перчатки Gammex PF with AMT, действительно, снижают риск размножения микроорганизмов, либо полностью подавляет их рост благодаря действию антимикробного агента в составе внутреннего слоя перчаток. Во всех смывах после 3-х часов работы микроорганизмы отсутствовали. Одна из операций проходила в течение 5 часов, вместо запланированных 3 часов; в смывах микроорганизмы также отсутствовали. Следовательно, внутреннее антимикробное покрытие в перчатках Gammex PF with AMT обладает высоким «запасом прочности» (антимикробной активности), который может быть незаменим в экстренных случаях. После проведенного *сравнения комплексных показателей комфорта и эффективности перчаток Gammex PF with AMT с перчатками Gammex PF и перчатками BioAncore (Россия)* путем анкетирования хирургов и ассистентов получили результаты, представленные в таблице 4.

Таблица 4 Результаты сравнения показателей эффективности перчаток

Характеристика	GammexPF withAMT	GammexPF	BioAncore
Чувствительность пальцев	2,8 (хор)	2,9 (хор)	2,9 (хор)
Комфорт во время работы	3 (хор)	2,8 (хор)	3 (хор)
Захват инструмента	3 (хор)	3 (хор)	3 (хор)
Легкость надевания	3,1 (хор)	3 (хор)	3,1 (хор)
Кожная реакция	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Итоговая оценка	11,9	11,7	12,0

Согласно данным таблицы, уровень комфорта при работе у тех и других перчаток примерно одинаковый (по данным 10 анкет участников по 4-бальной системе, где 2 – нормально, 3 – хорошо, 4 - отлично). Принципиально важным моментом является отсутствие кожной реакции на компоненты антимикробного агента перчаток Gammex PF with AMT.

Практические рекомендации

1. Для снижения риска внутрибольничного заражения гемоконтактными инфекциями работников хирургических отделений рекомендуется использовать перчатки с GAMMEX PF with AMT с антимикробным покрытием.
2. Для оптимизации качества контроля мытья и дезинфекции рук и взятия смывов рекомендуем использовать разработанную нами методологию взятия и бактериологического контроля смывов
3. Для импортозамещения использовать в ЛПУ перчатки BioAncore отечественного производства, т.к. по комфорту и эффективности они не уступают перчаткам GAMMEX PF with AMT и GAMMEX PF .

Заключение

1. Потенциал антимикробного агента перчаток GAMMEX PF with AMT в подавлении неблагоприятной микрофлоры (стафилококк и кишечная палочка) рук при выполнении медицинских манипуляций соответствует заявленному в паспорте (+ проб на группу стафилококка и группу кишечной палочки - 0%),
2. При длительном использовании в условиях активной манипуляции рук нами была выявлена высокая устойчивость антимикробной активности перчаток GAMMEX PF with AMT (+ проб на группу стафилококка и группу кишечной палочки - 0%),
3. При сравнительной оценке эффективности работы перчаток GAMMEX PF with AMT и перчаток GAMMEX PF (без антимикробного агента) лучшие показатели смывов с рук хирурга на стафилококк были получены при использовании перчаток GAMMEX PF with AMT (+ проб 0%), а при использовании GAMMEX PF (+ проб 11 %).
4. По комплексным показателям комфорта и эффективности перчатки Gammex PF with AMT не отличались от перчаток Gammex PF и перчаток BioAncore (Россия), показатели которых в среднем соответствовали 3 баллом (хорошие)

Разработанная методология исследования микрофлоры рук у медицинского персонала, включающая в себя методику бактериологического контроля эффективности обработки рук персонала, алгоритмы ведения протокола бактериологического контроля смывов и сравнения эксплуатационных характеристик перчаток является важным звеном экопрофилактики гемоконтактных инфекций при широком внедрении данной методологии в ЛПУ.

Библиография

1. World Health Organization & International Labour Organization (WHO & ILO). Caring for those who care: national programmes for occupational health for health workers: policy brief. World Health Organization; 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336479> (дата обращения: 29.05.2021)
2. Голубкова А. А., Сисин Е. И., Сисин Е. И. Актуальные проблемы профилактики профессионально обусловленных гемоконтактных инфекций у медицинских работников // Главная медицинская сестра: МЦФЭР. М.. 2009.
3. Медицинские перчатки. Выбор и использование / под ред. И. М. Мыльниковой // Голубкова А. А., Марченко А. М., Захаров С. Ю., Волкова О. В. Практическое руководство. М. : Профилактика Ру, 2009. 112 с.

4. Дубель Е.В., Шепринский П.Е., Курганова Т.Ю. Факторы риска инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями при возникновении аварийных ситуаций. // Медицинский алфавит. 2017. №4(38). С 12-15.
5. Смирнова С.С, Голубкова А.А., Кукаркина В.А. Профессиональные риски гемоконтактных инфекций для медицинского персонала (на примере Свердловской области) // Вестник Уральского государственного медицинского университета. Выпуск №2. 2017 . С 61-65
6. Воробьев Д. В. Экопрофилактика — научно-практическая концепция сохранения здоровья населения в экологически неблагоприятных условиях // Разведка и охрана недр. 2023. № 1. С. 25—29.
7. Воробьев Д.В., Марченко А.М. - Основные правила экопрофилактики ОРВИ, необходимые при использовании населением средств индивидуальной защиты //Экопрофилактика: инновационные оздоровительные, спортивнофитотерапевтические и образовательные технологии : сб. науч. ст. II Всерос. науч.-практич. конф. 27—28 марта 2024 года / под ред. Викулова А.В., Воробьева Д.В. — Саратов : Саратовский источник, 2024. С 53-56
8. Яновская, О. А. Безопасная больничная среда. Инфекционная безопасность. Внутрибольничная инфекция. Актуальность проблемы: методическое пособие / О. А. Яновская; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск: ИГМУ, 2014. – 65 с.
9. Использование перчаток для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях: Методические рекомендации.—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2017.—20 с.
10. ZDRAV.ru - Медицинский информационный портал для врачей и работников здравоохранения – «Проблемы использования опудренных перчаток» [Электронный ресурс] URL: <https://www.zdrav.ru/articles/4293652804-qgess6-08-m11-15-11-2008-problemy-ispolzovaniya-opudrennyh-perchatok> (дата обращения 21.11.2024)

УДК 55:61+577.4(063)

Вольфсон И.Ф., кандидат геолого-минералогических наук, ученый секретарь, вице-президент РОСГЕО, Академик МАНЭБ, e-mail: rosgeo@yandex.ru;

Фаррахов Е.Г., первый вице-президент РОСГЕО, кандидат технических наук, член-корреспондент РАЕН, Российское геологическое общество.

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕДПРИЯТИЙ ГОРНО-ГЕОЛОГИЧЕСКОЙ И СМЕЖНЫХ ОТРАСЛЕЙ КАК НАПРАВЛЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГЕОЛОГОВ РОССИИ

Аннотация Общественная организация «Российское геологическое общество» (РОСГЕО) — одно из крупнейших профессиональных сообществ России. Медико-геологическая секция РОСГЕО (МГС РОСГЕО), была создана в марте 2005 г. МГС РОСГЕО входит в состав Международной медико-геологической ассоциации (ММГА) — координационного органа, созданного решением XXXII сессии Международного геологического конгресса, проходившего в августе 2004 г. во Флоренции (Италия). МГС РОСГЕО — это добровольное объединение ученых — геологов, геохимиков, врачей, почвоведов и других, изучающих влияние геологических

процессов, объектов и материалов (минералов, руд, продуктов вулканической деятельности, вод, бальнеологических ресурсов и т.д.), а также условий, при которых такое воздействие становится возможным.

Ключевые слова: Российское геологическое общество, медицинская геология, геологические процессы, геологические объекты, экология горнопромышленных территорий, экопрофилактика.

RUSSIAN GEOLOGICAL SOCIETY (ROSGEO)' CONTRIBUTION IN SECURING OF MEDICAL AND ENVIRONMENTAL SAFETY OF MINING AREAS OF RUSSIA AND NIS

Volfson I.F., Farrakhov E.G.

Abstract. Russian Geological Society (ROSGEO) is one of the biggest professional societies in Russia. The ROSGEO Medical geology division (MGD) was created on March 2005. MGD is incorporated in International Medical-Geology Association (IMGA), a coordinating organ which was founded on decision XXXII session of the International Geological Congress at August 2004 in Florence (Italy). MGD is a voluntary association of the scientists – geologists, geochemists, physicians, soil scientists and others who study the affects of geological processes, objects and materials (minerals, ores, volcano emissions, water and etc.) as well as terms under which such affect becomes possible.

Keywords: Russian Geological Society, medical geology, geological processes, geological objects, ecology of mining areas, environmental prophylaxis.

Введение

Общественная организация Российское геологическое общество (далее, РОСГЕО, Общество) объединяет около 1000 индивидуальных членов и более 50 региональных отделений в субъектах Российской Федерации. Главной целью РОСГЕО является консолидация усилий геологов по приумножению минерально-сырьевых ресурсов страны, содействие развитию отечественной науки, защита интересов и прав специалистов, работающих в геологической отрасли.

РОСГЕО участвует в организации и проведении международных и национальных выставок и форумов, посвященных проблемам минерально-сырьевого комплекса страны, разработке и внедрению инновационных технологий поисков и разведки месторождений полезных ископаемых.

Одними из самых значимых направлений научно-исследовательской деятельности представителей геологического и медицинского сообществ, объединивших усилия в рамках программ РОСГЕО, являются «Медицинская геология», а также «Экология горнопромышленных территорий и социально значимые болезни населения», которые тесно связаны и в научном и в идеологическом плане с набирающим силу и популярность актуальным направлением естественных наук «Экопрофилактикой».

Созданная при РОСГЕО Медико-геологическая секция объединяет представителей геологических и медицинских научно-исследовательских организаций и ряда ВУЗов России. Целью деятельности секции является привлечение интереса общественности к актуальному научному направлению – медицинской геологии и внедрение его достижений в практику.

Медико-геологическая секция РОСГЕО

Социальная защита геологов и членов их семей является краеугольной задачей Общественной профессиональной организации Российское геологическое общество (РОСГЕО). Она записана в ее Уставе и неукоснительно выполняется. Медико-геологическая секция, созданная в структуре Общества около 20 лет тому назад, объединяет более пятидесяти представителей геологических и медицинских научно-исследовательских организаций и крупнейших ВУЗов России, изучающих различные аспекты воздействия геологических материалов и процессов на здоровье людей и животных, состояние растений. В то время как комплексная и разветвленная система профилактики, лечения и реабилитации работников геологической отрасли, созданная в бывшем СССР, в существенной степени, утрачена, благодаря активной работе медико-геологической секции РОСГЕО, социальные аспекты труда и жизни геологов в настоящее время рассматриваются через призму здоровья профессионалов и населения и приобретают конкретное экологическое звучание.

Медико-геологическая секция РОСГЕО (МГС РОСГЕО) была создана весной 2005 г. во исполнение решения XXXII Сессии Международного геологического конгресса 2004 г. во Флоренции об учреждении Международной медико-геологической ассоциации (www.medicalgeology.org). Среди главных задач МГС РОСГЕО привлечение к совместной работе специалистов-геологов и медиков, создание курса лекций по медицинской геологии для высшей школы, разработка региональных программ в области геологии и здоровья, разработка методических рекомендаций по медицинской геологии и экопрофилактике для недропользователей, содействие распространению достижений отечественных и зарубежных ученых через систему внутри российских и международных семинаров, конференций и симпозиумов, публикация результатов научных работ в области медицины и здоровья в специализированных научных изданиях РАН, Минприроды России, Роснедра, а также в ведомственных и региональных геологических изданиях, входящих в перечень ВАК, в методических руководствах по экологии и здоровью профессионалов и населения.

Начиная с июля 2006 г., Россия совместно с Казахстаном, Украиной, Беларусью, Таджикистаном, а с 2007 г. с Арменией в соответствии с Уставом и требованиями Международной медико-геологической ассоциации (ММГА) вошла в Региональное подразделение «Россия - СНГ» этой динамично развивающейся организации (РП). Официальная дата учреждения РП - 26 июля 2006 г. (www.medicalgeology.org).

В настоящее время членами МГС РОСГЕО и РП осуществлен ряд публикаций в журналах ВАК России: Разведка и охрана недр, АНРИ, Клиническая геронтология и др. [2, 3]. В 2006 г. при их участии в г. Санкт-Петербурге издана коллективная монография «Биокосные взаимодействия: жизнь и камень» [1], в которой большой раздел посвящен проблемам медицинской геологии.

В 2008 г. в Международном независимом эколого-политическом университете (г. Москва) начато чтение лекций по предметам «Медицинская геология» и «Экономика, экология и здоровье населения».

В августе 2008 г. представители РП успешно выступили с докладами по медико-геологической тематике на XXXIII Сессии Международного геологического конгресса, проходившей в г. Осло (Норвегия).

В 2010 г. в США в издательстве Nova Science Publishers в серии Earth Sciences in the 21st Century осуществлено издание книги Man and the Geosphere, в которой широко представлены

результаты исследований в области медицины и геологии российских ученых и их коллег из Украины, США и Канады [4].

В 2010 г. в издательстве Springer увидела свет книга *Medical Geology. A Regional Synthesis*, где имеется большая глава, посвященная проблемам медицинской геологии в странах СНГ, подготовленная к публикации учеными России, Армении, Казахстана и Белоруссии [5].

В 2010 г. РОСГЕО издало книгу *Медицинская геология: состояние и перспективы* [6]. В ней нашли свое отражение результаты исследований по актуальному направлению преимущественно российских ученых.

Тогда же в 2010 г. в Украине в издательстве «Академпресс» вышла книга *Вступ до медичної геології*, где изложено видение учеными Республики Украины фундаментальных основ медицинской геологии и опубликованы результаты исследований, проведенных медицинскими геологами в границах Республики в последние десятилетия [7].

В 2011 г. МГС РОСГЕО начаты работы по обобщению передового опыта медицинских и геологических организаций России и зарубежных стран с целью создания методических рекомендаций по оптимизации воздействия неблагоприятных природных и техногенных геологических факторов на здоровье профессионалов и населения при проведении поисковых, геологоразведочных и добычных работ на твердые полезные ископаемые и углеводородное сырье в условиях районов Сибири, Дальнего Востока и Циркумполярного региона.

В августе 2012 г. представители РП успешно выступили с докладами по медико-геологической тематике на XXXIV Сессии Международного геологического конгресса, проходившей в г. Брисбен (Австралия).

Российские ученые и специалисты принимают участие в международных конференциях под эгидой ММГА - МедГео, начиная с 2013 г.

В 2017 г. в г. Москве прошла уже 7-я по счету Международная конференция МедГео-2017, организованная Российским геологическим обществом и Международной медико-геологической ассоциацией, которая собрала около 200 участников из 30 стран мира всех континентов [8].

Медицинская геология - актуальное научное направление

Медицинская геология, изучающая вопросы взаимоотношений человека и объектов геосферы, является одним из наиболее перспективных направлений в области научного пограничья. Данное направление естественных наук опирается на опыт и знания геологических (тектоники плит, геодинамики, вулканологии, геохимии, минералогии, литологии, гидрогеологии, гидрогеохимии и др.) и медико-биологических дисциплин (эпидемиологии, эндокринологии, санитарии и гигиены, экологии, медицинской географии, элементологии, экопрофилактики, микробиологии почв, биологии, ветеринарии и др.). Одной из актуальных задач медицинской геологии является объединение различных ветвей медико-биологических и геологических наук в единую систему знаний о здоровье живых организмов.

Медицинская геология изучает воздействие геологических объектов естественного (породы, руды, минералы, продукты эрозии, вулканической деятельности, подземные воды и др.) и техногенного происхождения (продукты переработки рудного и нерудного минерального сырья и т.д.), геологических процессов и явлений на здоровье людей и животных, состояние растений. Изучает она обстановки, при которых такое воздействие становится возможным. В области интересов медицинской геологии – создание моделей и сценариев возникновения тех

или иных обстановок взаимодействия человека, представителей биоты с геологической средой. Данное научное направление является, по сути, ответом на один из наиболее острых вызовов времени - существование человека как биологического вида.

Медицинская геология - стратегически значимая социально ориентированная дисциплина. Изучение обстановок, факторов и механизмов воздействия геологических объектов и процессов на здоровье людей и состояние биоты, позволяет разрабатывать профилактические меры, необходимые для успешного решения текущих и планирования перспективных задач экономики хозяйствования и воплощения в жизнь различных социальных проектов.

Данное направление, как ни одно другое, стирает границы государств и проблемы межнациональных отношений, отстаивая интересы и права всех слоев населения, в первую очередь «права на экологически безопасную среду обитания» и «права на получение своевременной медицинской помощи», не только стран Содружества Независимых Государств, но и всего Мира, а в контексте нынешней внешнеполитической обстановки в особенности населения стран БРИКС, в которых медицинская геология пользуется заслуженным вниманием.

Для ученых России и стран СНГ медицинская геология открывает широчайшие возможности в деле развития и совместного применения на практике достижений в области наук о Земле и медицины и биологии, сохранения и приумножения научного и творческого наследия отечественных научных школ, развития международных связей.

Современное состояние медицинской геологии

В последние годы неуклонно ухудшается состояние окружающей среды, качество жизни и здоровье населения Планеты. Весом вклад в этот процесс природных геологических факторов. С давних времен в различных регионах Мира известны территории, где распространены болезни населения – природные эндемии, связанные как с дефицитом, так и избытком различных химических элементов и соединений в компонентах природной среды и, соответственно, в почвах, питьевой воде и, далее, в пищевых цепях. В качестве примеров этих болезней чаще всего упоминаются эндемический зоб, который возникает при дефиците йода в природных средах, уровская и кешанская болезни, возникновение которых связано с дефицитом селена в воде и почве, зубной и скелетный флюороз при избыточных концентрациях фтора в питьевой воде, балканская эндемическая нефропатия из-за растворенных в подземных водах органических циклических соединениях - ПАУ и т.д.

В числе других известных проблем, которые изучает медицинская геология, - токсическое воздействие на биоту и человека атмосферной пыли, продуктов вулканической деятельности и дегазации недр. Пыльные бури вызывают загрязнение атмосферы, которое достигает гигантских масштабов. Космические снимки Земли, полученные из космоса, свидетельствуют о том, что ветровым переносом пыль из Сахары и Гоби и других пустынь покрывает территорию, равную по площади половине ее поверхности планеты. Воздействие пыли вызывает сердечно-сосудистые, респираторные заболевания, инфекционные и глазные болезни населения, которые усугубляются присутствием в ней спор различных грибковых форм и других микроорганизмов-возбудителей различных заболеваний.

Пепел и другие продукты вулканической деятельности агрессивно воздействуют на биоту, загрязняя атмосферу, воду и почву. Опасность для человека состоит в морфологии и химическом составе частиц минерального вещества, степени концентрации и составе вулканических газов и т.д. [9].

На основании результатов исследований последних лет, проведенных российскими учеными и их коллегами из СНГ, выявлены причины, определены механизмы и обстановки концентрирования в геосфере, гидросфере и атмосфере элементов и соединений-токсикантов. Установлены последствия их воздействия на живые системы.

Разработаны с применением ГИС-технологий геологические модели формирования различных медико-экологических обстановок, проводится экологический мониторинг на территориях повышенного геоэкологического риска.

Созданы научные основы курортологии и обеспечена надежная база бальнеологического сырья.

Получены серьезные результаты в исследовании лечебного природного минерального сырья – глин, грязей, шунгитовых пород, мумие, кремней, цеолитов и цеолитолитов. Расширены области их применения в медицинской и экологической практике.

Продолжается изучение морфологии, вещественного и элементного состава патогенных минеральных форм – биоминералов организма человека.

Разработаны научно-методические основы оценки радиоэкологической безопасности подземных вод и территорий гражданского и промышленного строительства.

Медицинская геология в решении народнохозяйственных задач

Все сделанное не только не теряет своей актуальности сегодня, но и приобретает новый смысл. Очевидно, что имеющиеся результаты будут востребованы уже в ближайшем будущем. Минерально-сырьевая база является важнейшим фактором перевода экономики России на новый конкурентоспособный технологический уклад. Проводиться он должен за счёт внедрения инновационных способов поисков, разведки, добычи и переработки минерального сырья. При этом необходимо учитывать весь спектр источников и объектов воздействия, определяющих медико-экологическую безопасность территорий производства работ. Таким образом, еще одним важным направлением медицинской геологии является здоровье работников горно-геологической отрасли и населения в связи с производственной деятельностью геологоразведочных, добычных и перерабатывающих предприятий. Например, силикоз, асбестоз, антракоз – заболевания, вызываемые кварцевой, асбестовой и угольной пылью. Сюда же можно отнести и проблему естественной радиоактивности и радонобезопасности, которая также представляется весьма актуальной в данном контексте.

Токсичность продуктов геологоразведочного производства зависит от их физического состояния и химического состава. Понимание механизмов воздействия химических элементов и соединений на окружающую среду и здоровье населения позволяет оптимизировать медицинские последствия и осуществлять экологически приемлемую добычу и переработку минерального и углеводородного сырья [10].

Сегодня, когда решением Правительства России принят ряд документов, нацеленных на освоение и развитие минерально-сырьевой базы удаленных районов Сибири и Дальнего Востока, включая крупнейший федеральный проект «Геология: возрождение легенды», медико-экологические исследования в геологии и недропользовании приобретают особое значение. По мнению специалистов медико-геологической секции РОСГЕО, при обсуждении и реализации программ развития горно-геологической отрасли, а также других федеральных и региональных программ экономического роста, самое пристальное внимание должно уделяться решению задач социального обеспечения, здравоохранения и экологии. Именно они, связанные воедино, в

конечном счете, определяют экономический эффект и перспективы программ развития минерально-сырьевого и топливно-энергетического комплекса [11, 12 13].

Убедительным примером этого утверждения является один из известных горнодобывающих регионов Восточной Сибири. В его границы входят месторождения урановых руд, флюорита, свинца и цинка. По нему имеются полные данные по геологическим и минералого-геохимическим особенностям месторождений минерального сырья, технологиям отработки рудных залежей, с одной стороны, и здоровью населения, социальным и экономическим последствиям геологоразведочного и горнодобывающего производств, с другой стороны.

Недооценка особенностей геологического строения одного из месторождений радиоактивных руд, а также экологических и медико-социальных последствий его разведки и освоения привела в итоге к вынужденному переселению в конце 1990-х – начале 2000-х целого поселка геологов – более 1000 семей, возведенного над крупным урановорудным объектом, в специально построенные многоквартирные дома и во вторичное жилье на безопасной территории.

Уран химически токсичен. По трофическим цепям он проникает в организм человека. Биологические периоды полувыведения урана при ингаляционном поступлении (с пылью) около 150 суток из легких и 450 суток из скелета. Он вызывает болезни почек. Продуктом его распада является радиоактивный газ радон – один из основных факторов рака легких, разрушения иммунной системы, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Таким образом, основной причиной переселения людей стало резкое повышение концентрации радона и общего радиационного фона в жилищах работников предприятия. Оно обошлось государству и недропользователям в сумму, превышающую 1 млрд. руб. (30 млн. долларов в ценах «нулевых»).

Серьезное (техногенное) радиоактивное загрязнение получил еще один забайкальский рудничный поселок в результате работ по разработке в 1950-х годах прошлого столетия россыпей торий содержащего монацитового песка.

Оценка влияния горнорудной промышленности на окружающую среду и, соответственно, трофические цепи и организм человека, была выполнена специалистами РП ММГА СНГ на ряде полиметаллических месторождений Северного Кавказа. Эколого-геохимическими работами в районе Северокавказского рудника Тырныауз в депонирующих средах (почвенный слой, донные отложения, растительность) зафиксировано значительное техногенное загрязнение, связанное с многолетней (с 1940 г.) деятельностью вольфрам-молибденового горно-обогачительного комбината. В процессе эколого-геохимической съемки были окартированы ареалы распространения высоких концентраций основных (мышьяк, молибден, вольфрам) загрязняющих и второстепенных элементов. В донных отложениях водотоков выявлены участки высоких содержаний основных загрязняющих элементов, связанные с аварийными разрывами пульпопровода. В водах реки Баксан – основной водной артерии района исследований - отмечено превышение ПДК по литию, в питьевой воде – по литию и бору – элементам, являющимся характерными для породообразующих комплексов района месторождения Тырныауз. Несмотря на то, что оценка возможного риска развития вредных эффектов в здоровье населения была произведена не по основным агентам риска, а по типоморфным элементам-неканцерогенам, индекс опасности, рассчитанный по методике, разработанной Агентством охраны окружающей среды США, оказался превышен более чем на порядок ($HI=57,6$). Это свидетельствует о том, что риском развития токсичных эффектов уже нельзя пренебрегать. Подтверждением данного

вывода стало возрастание показателя перинатальной смертности, вызванное в 50% случаев развитием у плода врожденных аномалий развития. За 2 года (1997-1999 г.г.) перинатальная смертность в Тырныаузе выросла в пять раз. Причинами перинатальной смертности по данным медицинской статистики в 4-х случаях явились врожденные пороки развития, в 3-х случаях внутриутробная асфиксия плода, в 2-х случаях синдром дыхательных расстройств [15].

Результаты изучения почв горнорудных районов Армении выявили их загрязнение тяжелыми металлами. Специфической особенностью территории Республики является ее металлогеническая специализация на Mo, Cu, Pb и ряд других металлов, предопределившая их высокий природный фон, часто превышающий установленную ПДК данного элемента. Это обстоятельство обуславливает необходимость учета при оценке техногенного загрязнения уровня концентраций химических элементов в естественных (природных) геохимических аномалиях, которые отличаются высокими значениями содержания элементов. Таким образом, оценивается суммарная концентрация химических элементов в окружающей среде, сформированная как результат сложения двух составляющих - повышенной первичной (природной, или геогенной) и техногенной [16].

Данный вывод представляется исключительно важным в аспекте проектирования новых объектов горнодобывающей промышленности, так как изначально предполагает многократное увеличение нагрузки на биоту в результате ввода в эксплуатацию промышленных сырьевых объектов. Наибольшую озабоченность вызывают в этой связи территории высокой геологической активности земной коры, как например, Камчатский регион, где свой вклад в загрязнение атмосферы, почвы и воды на объектах геологоразведочных и добычных работ вносят токсичные продукты вулканической деятельности, многократно усиливая эффект воздействия негативных факторов на биоту и человека [17].

Очевидно, что имеющийся опыт медико-экологических и социальных последствий геологоразведочных работ и деятельности горнодобывающих предприятий должен быть учтен при проектировании и освоении территорий минерально-сырьевых центров экономического роста в рамках имеющихся и планируемых федеральных и региональных программ. В этой связи, необходимо предпринять все усилия по кардинальному улучшению социальной сферы имеющихся и планируемых к созданию геологоразведочных и горнодобывающих предприятий. Осуществлять планирование геологических работ, проектирование и строительство новых объектов на программно-целевой основе с акцентом на моделирование и изучение медико-экологических обстановок, связанных с воздействием природно-климатических и геологических факторов на здоровье профессионалов-геологов, работников предприятий отрасли и населения. Регулярно осуществлять диспансеризацию работающих и населения для ранней диагностики болезней, провоцируемых природно-климатическими и геологическими факторами естественного и техногенного происхождения.

Актуальным представляется решение части медико-социальных задач за счет развития центров рекреации и экопрофилактики, обеспеченных надежной сырьевой базой местных лечебно-курортных ресурсов, а также запрет на вывод из категории особо охраняемых территорий курортных земель [19].

Для объективной оценки геологических факторов, отрицательно влияющих на здоровье населения, и выбора безопасной, с точки зрения экологии, территории для строительства объектов гражданского и производственного назначения необходимо использовать инновационные подходы и методы уже на ранней стадии разработки проектов. Одним из них

является гелий-гидрогеохимическая съемка. Данный метод основан на открытии отечественными учеными особенностей поведения гелия в литосфере. Он позволяет выявлять зоны активных разломов - структур с наиболее высокой интенсивностью водообмена и степенью загрязнения подземных вод химическими элементами - фтором, бором, стронцием, литием, фосфором и др., газами – радоном, метаном и др., полициклическими ароматическими углеводородами, а также территории, обладающие бальнеологическими ресурсами. Результаты применения гелий-гидрогеохимической съемки могут служить надежной основой мониторинговых исследований состояния окружающей среды.

В комплекс работ должны быть включены обработка материалов дистанционных съемок с применением новейших алгоритмов их обработки, а также традиционные методы исследований, такие, как аэрогамма-спектрометрия для выявления территорий повышенного радиационного фона, ртутно-газовая съемка и другие. Очевидно, что проверенные годами методы и результаты исследований состояния геологической среды, оценки факторов экологических рисков должны стать научно-методической основой современных подходов не только для прогнозирования и выявления ресурсов недр, но и для безопасного и продуктивного труда и комфортного с высоким качеством жизни проживания специалистов и членов их семей [18].

Перспективы медицинской геологии в России и СНГ

Интерес к медицинской геологии общественной профессиональной организации российских геологов не случаен. Социальная защита геологов и членов их семей является краеугольной задачей РОСГЕО, которая записана в ее Уставе и неукоснительно выполняется. В последние годы, благодаря активной работе Медико-геологической секции РОСГЕО, социальные аспекты труда и жизни геологов стали рассматриваться через призму здоровья, получили экологическое звучание.

К сожалению, в течение долгих лет медицинские и экологические проблемы стояли у представителей геологической профессии на втором месте. На первом же всегда были поиски, разведка, наращивание и воспроизводство минерально-сырьевой базы страны. Неудивительно, что у геологов старшего поколения так высок суммарный показатель воздействия на организм неблагоприятных геологических факторов природного и техногенного происхождения, выражающийся в ранней потере здоровья и, как следствие, ухудшении качества жизни. Учитывая кризисное состояние российской геологической отрасли, медико-социальные и демографические проблемы, присущие ей, задача охраны здоровья геологов, членов их семей, населения, вовлеченного в процесс поисков, проведения геологоразведочных работ, добычи и переработки минерального сырья, становится стратегической.

Приходится констатировать, однако, что в настоящее время комплексная и разветвленная система профилактики, лечения и реабилитации работников геологической отрасли, созданная в бывшем СССР, в существенной степени, утрачена, на предприятиях не хватает врачей-профпатологов и гигиенистов. Альтернативой в сложившейся ситуации может стать активная позиция общественной профессиональной организации, которая стоит на защите интересов человека труда. Не обладая соответствующей материально-технической базой, РОСГЕО, безусловно, ограничено в проведении полного цикла медико-экологических работ на предприятиях отрасли, включающего сбор и обработку данных разнообразных полевых и клинических исследований, сопутствующих им аналитических испытаний образцов природных

сред – воды, почвы, воздуха, а также биологических жидкостей и тканей человека и др. В то же время, содружество ученых и практиков - геологов и медиков - в структуре Общества, обладающих знаниями и опытом в области экологии и геоэкологии, эпидемиологии, токсикологии, геронтологии, профессиональной медицины и охраны труда, экопрофилактики, объединенных одной целью – обеспечение безопасных условий осуществления профессиональной деятельности и комфортных условий проживания работников геологической отрасли и населения, вовлеченного в производственные процессы, может достичь значительных результатов за счет гласного обсуждения медико-экологических проблем отрасли с общественностью и лицами, ответственными за принятие решений в сфере разработки и создания научно-методических основ профилактики и мониторинга эндемических и экологозависимых заболеваний [13].

Результаты собственных исследований, а также целенаправленный сбор информации, анализ данных опубликованных и фондовых материалов, различных форм анкетирования населения горнодобывающих территорий позволяют медицинским геологам разрабатывать нормативно-правовую базу и вырабатывать на ее основе рекомендации по профилактике и лечению заболеваний, вызванных воздействием геологических объектов природного и техногенного происхождения.

Неограниченными являются возможности РОСГЕО в организации и проведении научно-практических конференций и семинаров по медико-экологической тематике самого высокого уровня. Их итоговые документы становятся основой нормативных документов и существенной частью программ развития геологической отрасли страны.

Решение перечисленных и будущих задач медицинской геологии в России и на пространстве СНГ невозможно без решения кадровой проблемы. Актуальной представляется разработка новых подходов в подготовке специалистов всех звеньев управления и производства, способных принимать оптимальные решения в экстремальных климатических, экологических, геологических и горнотехнических обстановках, обусловленных как перманентными глобальными геологическими процессами, так и региональными процессами-откликами на них.

Учебный процесс в ВУЗах геологического и медицинского профиля уже в самое ближайшее время должен быть скорректирован в сторону углубленного изучения естественнонаучных дисциплин, большинство из которых характеризуются как «пограничные», имеющие общую фундаментальную основу и использующие близкие методологические подходы в решении прикладных задач; информационных технологий и ГИС применительно к решению задач охраны природы и здоровья человека.

Необходимым в учебном процессе должно стать понимание учащимися содержания будущей профессиональной деятельности с позиций геоэтики, которая, наряду с медицинской геологией, во главу угла ставит рационализацию ресурсобеспечения, ресурсопользования, и ресурсопотребления с безусловным анализом социальной ответственности ведущих ученых и организаторов функционирования минерально-сырьевого комплекса за подготовку и принятие управленческих решений на всех этапах воспроизводства минерально-сырьевой базы и реализации полученной продукции – поисках и разведке месторождений полезных ископаемых, добыче сырья и его переработке, получении минеральной продукции и ее реализации.

Библиография

1. Вольфсон И. Ф., Кремкова Е.В., Печенкин И.Г. Медицинская геология сегодня: задачи и пути их решения // Биокосные взаимодействия: жизнь и камень. – СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 2006 (Тр. СПб. О-ва естествоисп.; Сер. 1. Т. 96). С. 107-124.
2. Вольфсон И.Ф., Викулин А.В., Дасаева Л.А., Печенкин И.Г., Фаррахов Е.Г. Медицинская геология в деятельности Российского геологического общества // Разведка и охрана недр. 2016. № 5. С. 58-62.
3. Вольфсон И. Ф. Медицина и геология: на пути к взаимопониманию // Разведка и охрана недр. 2023. № 1. С. 38-43. DOI 10.53085/0034-026X_2023_01_38.
4. Volfson, I.F., Paul, W., Pechenkin, I.G. Geochemical anomalies: Sickness and health // Man and the Geosphere (Earth Sciences in the 21st Century). Editor: I.V. Florinsky. Nova Science Publishers, Inc. 2010, pp. 69-113.
5. Volfson I. F., Farrakhov E. G., A. P. Pronin A.P. et al. The Medical Geology Community in Russia and the NIS In Medical Geology. A Regional Synthesis. (Eds.) Selinus O., Fikelman R., Centeno J. Springer Dordrecht Heidelberg London New York, 2010. pp. 221-258.
6. Медицинская геология: состояние и перспективы. Российское геологическое общество. Научный редактор И.Ф. Вольфсон. Изд-во: ООО «Издательство ГЕРС», г. Тверь, 2010. С. 217.
7. Вступ до медичної геології. Редактори Г.И. Рудько, О.М. Адаменко. Киев: «Академпрес», Т.1, Т.2. 2010.
8. Орлов В.П., Фаррахов Е.Г., Вольфсон И.Ф., Алексеев В.М., Прозорова М.В. Современное состояние и перспективы медицинской геологии (к итогам VII конференции Международной медико-геологической ассоциации Мед-Гео-2017) // Разведка и охрана недр. 2018. № 1. С. 3-7.
9. Selinus O., Fikelman R., Centeno J. Medical Geology. A Regional Synthesis. Springer Dordrecht Heidelberg London New York, 2010.
10. Бобков Р. А., Вольфсон И. Ф. Актуальные задачи геохимических исследований на территориях экологического риска и пути их решения // Разведка и охрана недр. – 2022. – № 11. С. 65-74. DOI 10.53085/0034-026X_2022_11_65.
11. Алексеев В.М., Фаррахов Е.Г., Вольфсон И.Ф. К вопросу о производственном травматизме и профессиональных заболеваниях при проведении геологоразведочных работ // Разведка и охрана недр. 2017. №8. С. 55-62.
12. Вольфсон И.Ф., Круглов В.А., Фаррахов Е.Г. Медико-экологические проблемы геологии и недропользования в программе ежегодного эколого-промышленного форума "Великие реки России" (г. Нижний Новгород, 2008-2019) // Разведка и охрана недр. 2020. № 1. С. 46-50.
13. Якушина О.И., Беспалова Ю.В., Вольфсон И.Ф., Дасаева Л.А., Фаррахов Е.Г. Влияние экологических факторов на здоровье населения нефтегазоносных территорий на примере Тюменской и Калининградской областей Российской Федерации // Разведка и охрана недр. 2018. № 1. С. 18-24.
14. Вольфсон И.Ф., Бахур А.Е. Медицинская радиогеология // АНРИ - Аппаратура и новости радиационных измерений. № 1 (48). 2007. С. 25 – 34.

15. Менчинская О.В., Зангиева Т.Д., Кайтуков М.З., Узденова З.Х. Состояние среды обитания и здоровья населения в районе действия Тырныаузского вольфрам-молибденового комбината. В кн. Медицинская геология: состояние и перспективы. Российское геологическое общество. Научный редактор И.Ф. Вольфсон. Изд-во: ООО «Издательство ГЕРС», г. Тверь, 2010. С.179 -193.
16. Сагателян А.К., Геворкян В.Ш., Аревшатын С.Г., Саакян Л.В. Эколого-геохимическая оценка состояния окружающей среды города Каджарана.-Ер.:Изд-во Центра эколого-ноосферных исследований НАН РА. 2008. 200 с.
17. Викулин А.В., Вольфсон И.Ф., Грачев Л.А., Долгая А.А. Геология, медицина и социум // Вестник КРАУНЦ. Науки о Земле. 2015. №1 (25). С. 41-55.
18. Вольфсон И. Ф. Медико-экологические аспекты многоцелевого геохимического картирования // Разведка и охрана недр. 2022. № 2. С. 56-61. – EDN JJTWNQ.
19. Воробьев Д.В. Экопрофилактика – научно-практическая концепция сохранения здоровья населения в экологически неблагоприятных условиях // Разведка и охрана недр. 2022. № 2. С. 25-29. DOI: 10.53085/0034-026X_2023_01_25

PROTECTIVE EFFECT OF GOSSYPETIN-3' - O - GLUCOSIDE ON THE NONALCOHOLIC FATTY LIVER INDUCED BY HIGH-FAT DIET IN RATS

LIU Qingchuan, postgraduate, associate research fellow, associate director of Beijing Weijianjiye Institute of Biotechnology, Email: lqc516@163.com; **HUANG Ziqing**, Postgraduate, School of Life Science and Bio-pharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University, Email: hzq771299478@163.com; **CAO Wenbin**, bachelor's degree, senior experimentalist, director of biochemistry laboratory at Beijing Weijianjiye Institute of Biotechnology, Email: caowenbin0@sina.com; **HUANG Zhengming**, postgraduate, professor, associate research fellow, director of Beijing Weijianjiye Institute of Biotechnology, Email: Huang_zhengming@sohu.com.

Abstract. Objective: To observe the therapeutic effect of Gossypetin-3'-O-glucoside on rats with non-alcoholic fatty liver (NAFL) induced by high glucose and fatty diet. Methods: Rat model of NAFL was constructed by administration with high glucose and fatty diet for 30 days. After the models were established, the rats were then fed with normal diet, and they were randomly divided into F-6 groups, Kezhi capsules group and model group, respectively. 8 weeks later, the biochemical indicators in blood serum and hepatic tissue were detected. Results: The content of TG and the activity of ALT in blood serum declined after F-6 treatments ($P < 0.05$), so did the content of TG, TC and MDA in hepatic tissue. The activity of SOD in hepatic tissue increased in rats with NAFL after being treated with F-6 for four weeks ($P < 0.05$). The degree of hepato-cyte fatty degeneration and hepatocyte necrosis was obviously improved. Conclusion: F-6 can reduce the content of TG in blood serum and hepatic tissue in rats with NAFL induced by high glucose and high-fat diet, and is effective for treating non-alcoholic fatty liver. The mechanism of action may be associated with F-6 antioxidation, lessened liver damage induced by lipid peroxidation and reduced fatty deposition in the liver.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver; Gossypetin-3'-O-glucoside; Experimental study

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГОССИПЕТИН-3' - О-ГЛЮКОЗИДА НА НЕАЛКОГОЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ ДИСТРОФИЮ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННУЮ ДИЕТОЙ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ЖИРОВ У КРЫС

ЛЮ Цинчуань, ХУАН Цзыцян, ЦАО Вэньбинь, ХУАН Чжэнмин

Аннотация. Исследовался терапевтический эффект госсипетина-3'-О-глюкозида на крысах с неалкогольной жировой печенью (NAFL), вызванной диетой с высоким содержанием глюкозы и жиров. Показано, что содержание ТГ и активность АЛТ в сыворотке крови снизились после лечения F6 ($P < 0,05$), также как и содержание ТГ, ТС и МДА в печеночной ткани. Активность СОД в печеночной ткани увеличилась у крыс с НАФЛ после лечения F-6 в течение четырех недель ($P < 0,05$). Степень жировой дегенерации гепатоцитов и некроза гепатоцитов была явно улучшена. Механизм действия может быть связан с антиоксидантным действием F6, уменьшением повреждения печени, вызванного перекисным окислением липидов, и уменьшением жировых отложений в печени.

Ключевые слова: Неалкогольная жировая дистрофия печени; Госсипетин-3'-О-глюкозид; Экспериментальное исследование

1. Introduction

Fatty liver is a lipid metabolism disorder characterized by the accumulation of hepatic fat, typically in the form of triglycerides. Based on the presence or absence of alcohol consumption, fatty liver is classified into alcoholic fatty liver (AFL) and non-alcoholic fatty liver (NAFL).

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a metabolic stress-related liver injury associated with insulin resistance and genetic susceptibility. It is one of the most common chronic liver diseases globally, with an estimated prevalence of approximately 30%. The etiology of NAFLD remains unclear, and its pathogenesis is complex. Studies have indicated that^[1] lipid metabolism is one of the key functions of the liver, and its disruption can lead to excessive fat accumulation in the body. This not only plays a crucial role in the development of NAFLD but also accelerates its progression, resulting in complications such as hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Additionally, it increases the risk of cardiovascular diseases, including atherosclerosis and diabetes, significantly affecting patients' quality of life^[2], particularly in those with chronic hepatitis B (CHB), which is becoming a major characteristic and trend in the field of liver disease research^[3].

Currently, pharmacological treatments for non-alcoholic fatty liver are commonly used in clinical practice. Drugs such as vitamin E, pioglitazone, and polyunsaturated phosphatidylcholine have played important roles in the treatment of NAFLD. Meanwhile, with the rise of traditional Chinese medicine (TCM), various TCM therapies have also shown significant progress and efficacy^[4-5]. The dried flowers of *Abelmoschus manihot* (L.) Medic, a plant belonging to the Malvaceae family, have recently been studied for their wide pharmacological activities, including the treatment of diabetic nephropathy^[6] and atherosclerosis^[7]. In particular, they have shown remarkable therapeutic effects in the treatment of hepatitis. However, there are no reports on their potential effects on fatty liver. Gossypetin-3'-O-glucoside^[8] (F-6) is a flavonoid extracted from the flowers of *Abelmoschus manihot* (L.) Medic. This study aims to explore the therapeutic effects of F-6 on non-alcoholic fatty liver in an NAFLD model.

2. Materials and Methods

2.1 Animals

SD rats, weighing 170-200g, half male and half female, SPF (Beijing) Biotechnology Co., Ltd, with license number SCXK(Beijing)2019-0010, single cage fed of the Fifth Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army (PLA).

2.2 Drugs and reagents

Total cholesterol (TC) kit, Triglycerides (TG) kit, Malondialdehyde (MDA) kit, Superoxide dismutase (SOD) kit, Tissue protein kit, Free fatty acids (FFA) kit, *et al*, NanJingJianCheng Bioengineering Institute; Kezhicapsules (Inner Mongolia Free Han & Mongolia Pharmaceutical Co., Ltd.); F-6 (Beijing WeijianJiye Institute of Biotechnology).

2.3 Instruments

BS-120 Fully automatic biochemical analyzer (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.); DY89-II Electric glass homogenizer (Ningbo Scientz Biotechnology Co.); TGL-16G Centrifuge (Shanghai Anting Scientific Instrument Co., Ltd); L5SUV visible spectrophotometer (INESA Analytical Instrument Co., Ltd); Microscope (Olympus BX-41); Electronic balance (G&GJJ224BC).

2.4 NAFL Model animal feed^[9]

High glucose and high-fat feed, feed ingredient: 10% lard, 2% cholesterol, 5% egg yolk powder, 0.2% propylthiouracil, 10% sucrose, 72.8% basic feed; high glucose and high-fat feed is formulated by Beijing HFK Bioscience Co., Ltd.

2.5 Animal feeding

Standard enclosed cleaning grade (the second level animal room), raised by qualified personnel. Animals are free to feed and drink during the experiment.

3. Methods

3.1 Model

60 SD rats adapted to the animal room for 3 days, then randomly divided into normal control group (14 rats) and fatty liver model group (46 rats), half male and half female. After 30 days of continuous feeding, six rats from both the normal control group and the fatty liver model group were euthanized, and blood and liver samples were collected to measure serum lipid levels and liver fat content. Additionally, liver tissue was taken for histopathological examination. The results indicated that, after 30 days of feeding a high-sugar, high-fat diet, the livers of the model rats appeared milky white, while the livers of the normal rats were dark red. Compared to the normal rats, the model rats showed significantly increased levels of serum TG (triglycerides), TC (total cholesterol), and elevated activities of ALT (alanine aminotransferase) and AST (aspartate aminotransferase) ($P < 0.005$) (Table 1). Furthermore, the liver tissue of the model rats showed significantly elevated levels of TG, TC, MDA (malondialdehyde), and FFA (free fatty acids), with a decrease in SOD (superoxide dismutase) activity ($P < 0.005$) (Table 2). Histological examination of the liver tissue revealed severe fatty degeneration in the model rats, predominantly large-vacuole type fatty change, with focal necrosis of hepatocytes and mild hepatic fibrosis (Figure 1: M), confirming the successful establishment of the non-alcoholic fatty liver model.

3.2 Grouping

After successful modeling, the remaining 40 rats were randomly divided into model control group, positive control group (Kezhi capsules, 337.5mg/kg) and F-6 groups (300mg/kg, 150mg/kg, 75mg/kg), 8 per group, half male and half female. All rats were fed with standard rat feed.

3.3 Administration method

Normal control group and model control group were orally administered distilled water. The drug treatment groups were given corresponding doses of drugs by gavage once a day, and stop administration after 4 weeks.

3.4 Sample Collection

After the completion of the treatment period, the experimental rats were fasted for 24 hours and weighed. Anesthesia was induced via intraperitoneal injection of 20% uratan (1 g/kg body weight). A surgical incision was made to open the abdominal cavity, and the abdominal aorta was isolated. Blood was drawn from the abdominal aorta using a syringe, and serum was separated for the measurement of serum TG (triglycerides), TC (total cholesterol), and the activities of ALT (alanine aminotransferase) and AST (aspartate aminotransferase). The rats were then euthanized, and the liver was removed. A small tissue sample was taken from the left middle lobe of the liver and fixed in 10% formalin for histopathological examination.

Two additional liver tissue samples were collected. One sample was washed with ice-cold saline to remove blood, blotted dry with filter paper, and weighed to 0.2 g. This sample was placed in a glass homogenizer tube, and 2 mL of ice-cold saline was added. The tissue was homogenized using a homogenizer to prepare a 10% tissue homogenate, which was used to measure liver MDA (malondialdehyde), SOD (superoxide dismutase), and FFA (free fatty acid) levels. The second tissue sample was also placed in a glass homogenizer tube, and 2 mL of an organic solvent (chloroform/methanol: 1/1) was added. The tissue was homogenized to prepare a 10% tissue homogenate for the measurement of liver TG and TC contents.

3.5 Detection of Serum biochemical

Use fully automated biochemical analyzer to detect the levels of TG and TC, as well as the activities of AST and ALT in serum.

3.6 Detection of biochemical indicators in liver tissue

Using reagent kits to detect the levels of TG, TC, MDA, and FFA in liver tissue homogenate and SOD activity, refer to the requirements of the reagent kit for the experimental operation method

3.7 Calculation of the Change Rate of Biochemical Markers in Serum and Liver

Change rate of biochemical indicators = (model group average value - drug group average value)/model group average value * 100%.

3.8 Histological Examination of Liver Tissue

Liver tissues fixed in 10% formalin were sent to the Pathology Department of the Fifth Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army for tissue sectioning. The sections were then observed under a microscope and photographed.

The pathological diagnosis criteria for fatty liver were as follows: under low magnification, when fatty degeneration of hepatocytes occupies 1/3 to 1/2 of the liver lobule, it is diagnosed as mild fatty liver; when it occupies 1/2 to 3/4 of the liver lobule, it is diagnosed as moderate fatty liver; and when fatty degeneration of hepatocytes exceeds 3/4 of the liver lobule, or when hepatocytes show diffuse fatty degeneration with a reticular pattern, it is diagnosed as severe fatty liver.

3.9 Data Analysis

The experimental data is expressed as $\bar{x} \pm s$, and was subjected to one-way multilevel analysis of variance using SPSS13.0 software.

4. Results

4.1 General morphological observation

During the experiment, the rats had normal food and water intake, and their body weight were increased. At the beginning of the experiment, the liver of the normal control group rats is dark red in color. At the end of the experiment, the color of the liver in the model group of rats is not significantly different from that at 30 days of modeling. Four weeks of continuous infusion later, the liver color of rats in Kezhicapsules group and F-6 (300mg/kg) group were close to normal liver, the liver color of F-6 (150mg/kg) group was yellowish white, but there is not difference in liver color between the F-6 (75mg/kg) group and the model group.

4.2 Biochemical Indicators in Rat Serum

At the end of the experiment, the serum levels of TG, TC, and the activities of ALT and AST in the model control group were significantly higher compared to the normal control group ($P < 0.005$). However, no statistically significant differences were observed when compared to the values at 30 days post-model induction ($P > 0.05$). Compared to the model control group, the positive drug treatment group and the F-6 (high and medium doses) treatment groups showed significant reductions in serum TG levels ($P < 0.005$). Moreover, the serum activities of ALT and AST were significantly decreased in the F-6 high and medium dose treatment groups ($P < 0.005$, $P < 0.05$). Additionally, the serum TC levels in the F-6 high, medium, and low dose groups were significantly reduced ($P < 0.005$, $P < 0.05$), as shown in Table 3.

Table 1. Comparison of Serum Biochemical Indicators between Normal Group and Model Group Rats at 30 Days Post-Model Induction ($\bar{x} \pm \text{sd}$, $n=6$)

Groups	TG(mmol/l)	TC(mmol/l)	ALT(U/l)	AST(U/l)
Normal	0.94±0.21	1.80±0.63	52.6±3.7	157.8±34.9
Fatty Liver	1.63±0.21 ^b	2.97±0.64 ^b	112.3±7.9 ^b	268.4±32.1 ^b

Note: Compared with the Normal Control Group, ^b $P < 0.005$

Table 2. Comparison of Liver Biochemical Indicators between Normal Group and Fatty Liver Model Group Rats at 30 Days Post-Model Induction ($\bar{x} \pm \text{sd}$, $n=6$)

Groups	TG (mmol/l)	TC (mmol/l)	SOD (U/mgprot)	MDA (nmol/mgprot)	FFA (μmol/gprot)
Normal	15.03±4.71	4.17±0.84	253.0±37.9	3.15±0.51	76.81±2.80
Fatty Liver	25.05±5.83 ^b	12.07±3.08 ^b	156.81±17.23 ^b	6.19±0.47 ^b	160.28±15.91 ^b

Note: Compared with the Normal Control Group, ^b $P < 0.005$

Table 3. Effect of Drug Treatment on Serum Biochemical Indicators in Rats ($\bar{x} \pm \text{sd}$, $n=8$)

Groups	Dose (mg/kg)	TG(mmol/l)	TC(mmol/l)	ALT(U/l)	AST(U/l)
Normal	---	0.96±0.15	1.75±0.74	54.7±6.0	154.6±52.9
Model	---	1.38±0.18 ^b	2.63±0.32 ^b	72.4±10.5 ^b	234.5±24.7 ^b
Positive Drug	337.5	0.94±0.14 ^c	2.38±0.41	52.9±8.7 ^c	200.6±30.7
F-6 H	300	0.58±0.16 ^c	1.67±0.15 ^c	50.7±6.3 ^c	180.5±16.5 ^d
F-6 M	150	0.63±0.07 ^c	1.77±0.31 ^c	61.6±6.8 ^c	191.5±25.2 ^d
F-6 L	75	1.02±0.33	2.00±0.46 ^d	66.2±6.2 ^d	200.3±20.0

Note: Compared with the Normal Control Group $P < 0.005$; compared with the Model Control Group $P < 0.005$, ^d $P < 0.05$.

Table 3. Effect of Drug Treatment on Serum Biochemical Indicators in Rats (Continued from Above)

Groups	TG decrease rate (%)	TC decrease rate (%)	ALT decrease rate (%)	AST decrease rate (%)
Positive Drug	31.97	9.36	26.9	14.45
F-6 H	58.26	36.45	29.97	23.25
F-6 M	54.47	32.75	14.9	18.34
F-6 L	26.36	23.81	8.51	13.44

4.3 Biochemical Indicators in Rat Liver Tissue

Compared with the normal group, the liver tissue of rats in the model group showed significant increases in TG, TC, MDA, and FFA levels, while the SOD activity was decreased ($P < 0.005$). No statistically significant differences were observed in the TG, TC, MDA, FFA levels, and SOD activity in the model control group when compared to the values at 30 days post-model induction ($P > 0.05$). Compared to the model control group, all treatment groups showed a reduction in liver TG, TC, MDA, and FFA levels, along with an increase in SOD activity in non-alcoholic fatty liver rats. The positive drug treatment group and the F-6 (high and medium doses) treatment groups exhibited significant reductions in liver TG, TC, MDA, and FFA levels, and marked increases in SOD activity ($P < 0.005$, $P < 0.05$). In contrast, the F-6 low-dose treatment group showed no significant differences in liver TG, TC, MDA levels, or SOD activity compared to the model group, although a decreasing trend was observed, as shown in Table 4.

Table 4. Effect of Drug Treatment on Liver Biochemical Indicators in Rats ($\bar{x} \pm \text{sd}$, $n=8$)

Groups	Dose (mg/kg)	TG (mg/g)	TC (mg/g)	SOD (U/mgprot)	MDA (nmol/mgprot)	FFA ($\mu\text{mol/gprot}$)
Normal	---	15.50 \pm 3.24	4.26 \pm 0.91	250.48 \pm 21.92	3.35 \pm 0.52	74.54 \pm 14.03
Model	---	24.90 \pm 6.11b	10.39 \pm 2.97b	161.18 \pm 20.95b	5.71 \pm 0.69b	15701 \pm 21.42b
Positive Drug	337.5	21.71 \pm 3.72d	5.09 \pm 1.09c	10.80 \pm 19.11c	3.60 \pm 1.80c	124.31 \pm 12.33c
F-6 H	300	18.31 \pm 4.07c	5.32 \pm 0.99c	234.85 \pm 18.37c	3.71 \pm 0.58c	104.43 \pm 18.34c
F-6 M	150	21.45 \pm 3.20d	7.18 \pm 1.71c	217.13 \pm 16.24d	4.20 \pm 0.53d	105.19 \pm 28.85c
F-6 L	75	24.60 \pm 2.75	7.79 \pm 0.94	162.64 \pm 27.35	5.17 \pm 1.53	130.29 \pm 19.79d

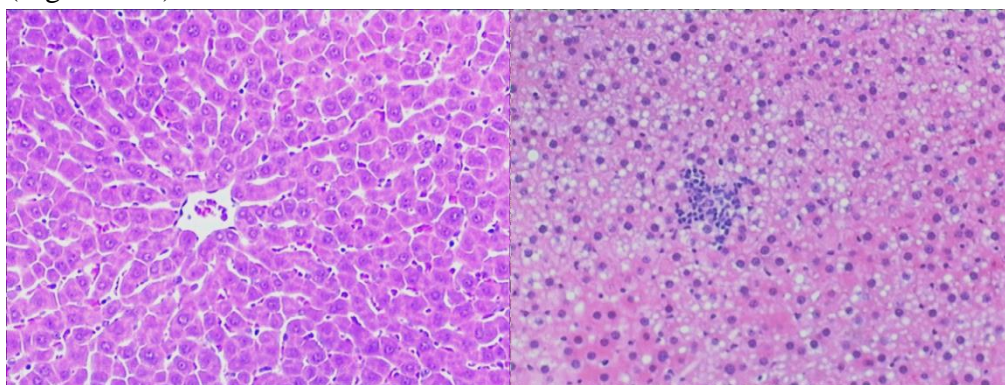
Note: Compared with the Normal Control Group $bP < 0.005$; compared with the Model Control Group $cP < 0.005$, $dP < 0.05$.

Table 5. Effect of Drug Treatment on Liver Biochemical Indicators in Rats (Continued from Above)

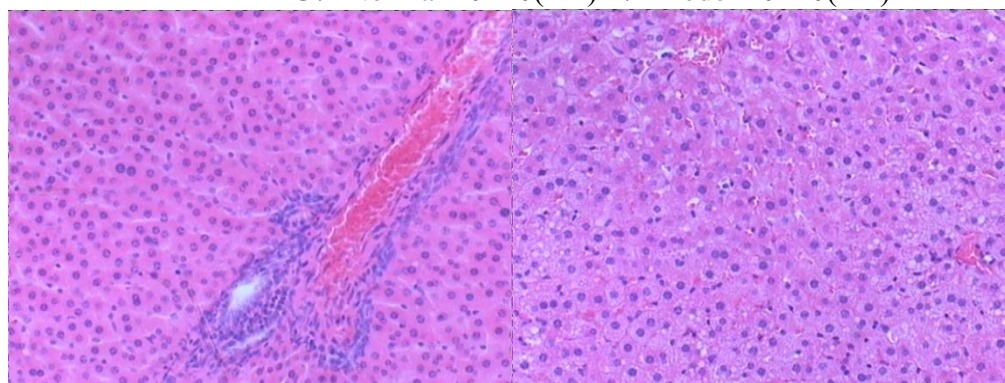
Groups	TG decrease rate (%)	TC decrease rate (%)	SOD Increase Rate (%)	MDA decrease rate (%)	FFA decrease rate (%)
Positive Drug	15.74	53.37	30.78	46.27	20.83
F-6 H	26.47	48.84	45.71	35.11	33.49
F-6 M	13.85	30.93	34.71	26.49	33.01
F-6 L	1.2	25.02	0.9	9.49	17.02

4.4 Histological Observations

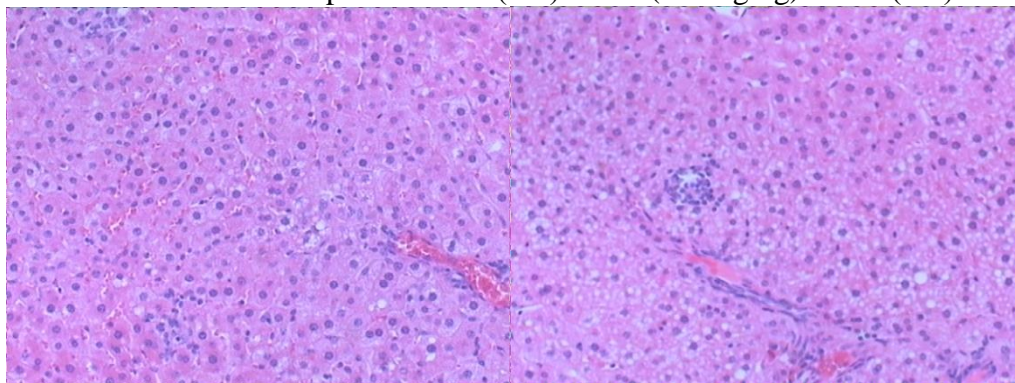
The liver tissue of normal rats exhibited normal structure, with evenly distributed central veins, uniform hepatocyte size, and radiating arrangement of hepatocyte cords around the central vein. No fat-degenerated hepatocytes or necrotic cells were observed (Figure 1: G). In the model control group, the degree of hepatocyte fatty degeneration was severe, ranging from moderate to severe fatty liver, accompanied by varying degrees of hepatocyte necrosis (Figure 1: H). In the positive drug treatment group and the F-6 high-dose treatment group, the extent of hepatocyte fatty degeneration was significantly reduced, with almost no lipid droplet deposition in hepatocytes, and mild hepatocyte necrosis (Figure 1: I, J). In the F-6 medium-dose treatment group, hepatocyte fatty degeneration was alleviated, with a reduction in fat-degenerated hepatocytes and mild hepatocyte necrosis (Figure 1: K). In the F-6 low-dose treatment group, the degree of hepatocyte fatty degeneration and necrosis was more pronounced (Figure 1: L).



G: Normal 10×20(HE)H: Model 10×20(HE)



I: Kezhi capsules 10×20(HE)J: F-6(300mg/kg) 10×20(HE)



K: F-6(150mg/kg) 10×20(HE)L: F-6(75 mg/kg) 10×20(HE)

Figure 1 Comparison of liver histology in rats

5. Discussion

Our experiment established a non-alcoholic fatty liver model by feeding rats with high glucose & high-fat feed for 30 days. After stopping modeling for 4 weeks, there was no statistically significant difference in biochemical indicators between the model control group rats and 30 days of modeling. There was no significant reduction in the degree of hepatic steatosis and no significant recovery of liver damage, indicating that the non-alcoholic fatty liver model remained stable within 4 weeks after stopping modeling. Non-alcoholic fatty liver rats were treated with F-6 (300mg/kg, 150mg/kg, 75 mg/kg) for 4 weeks. The TG content in serum and liver was significantly reduced, the decrease rates of TG in serum were 58.26% and 54.47%, and the decrease rates of TG in liver were 26.47% and 13.85%, respectively. The levels of TC in serum and liver were significantly reduced in the F-6 groups (300mg/kg, 150mg/kg, 75 mg/kg), the decrease rates of TC in serum were 36.45%, 32.75%, and 23.81%, while the decrease rates of TC in liver were 48.84%, 30.93%, and 25.02%, respectively. The F-6 (300mg/kg) group showed the most significant reduction in hepatic steatosis and hepatocyte necrosis, the appearance of the liver was similar to that of normal liver, indicating that F-6 (300mg/kg) has a significant therapeutic effect on non-alcoholic fatty liver disease.

We also found that F-6 (300mg/kg) significantly reduced the activity of ALT and AST in rat serum, as well as the content of MDA and FFA in the liver, the decrease rates were 29.97%, 23.25%, 35.11%, 33.49%, respectively. F-6 (300mg/kg) can also increase SOD activity in liver tissue, the increase rate was 45.71%.

The increase in FFA and MDA content in the liver is an important factor in the occurrence and development of non-alcoholic fatty liver disease. The increase in FFA content can induce or exacerbate oxygen stress, and also can damage liver cell mitochondria, cause fatty acid beta oxidation disorders, and induce fatty liver disease. MDA is a lipid peroxidation product that plays an important role in liver cell necrosis and apoptosis, and is associated with the aggravation of non-alcoholic fatty liver disease. F-6 effectively reduces the content of FFA and MDA in the liver, increases SOD activity, alleviates the damage of FFA and MDA to the liver, maintains normal fatty acid metabolism, and reduces lipid deposition in the liver, which is its mechanism of action in treating non-alcoholic fatty liver disease.

Reference

1. SHEN W, MIDDLETON M S, CUNHA G M, *et al.* Changes in abdominal adipose tissue depots assessed by MRI correlate with hepatic histologic improvement in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2): 238-246.
2. ZHAO Tianhui, WEI Qiang, Llu Qian. Relationship between controlled attenuation parameters, dyslipidemia and carotid atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver [J]. *J Southeast Univ (Med Sci Ed)*, 2020, 39(6): 835-838.
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347. DOI: 10.1097/hep.0000000000000004.
4. DAI X, FENG J, CHEN Y, *et al.* Traditional Chinese Medicine in nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 68.
5. YU Xiao, WANG Wenjie, JIN Jiayue, *et al.* Linggui Zhugan Decoction Combined with Probiotics in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Journal of Changchun University of Chinese Medicine*, 2019, 35(5): 891-894.

6. YU Xiaoyun, XUE Xuefeng, LI Feng, *et al.* Huangkui Capsules in Treatment of Chronic Kidney Disease: A Review [J]. World Chinese Medicine, 2024, 19(9): 1365-1368.
7. MA Xiaojun, LYU Donglin. Research Progress on Anti-atherosclerosis of *Abelmoschus manihot* (L.) [J]. Medic Chin Med J Res Prac, 2023, 37(5): 92-96.
8. Wen Rui, Xie Guoyong, Li Xusen, *et al.* Advance Research on Chemical Constituents and Pharmacological Activities of *Abelmoschus manihot* (L.) Medic [J]. Chinese Wild Plant Resources, 2015, 34(2): 37-43.
9. ZHAN Li, ZHANG Dan, AO Yin, *et al.* Protective Effect of Berberine on the Nonalcoholic Fatty Liver Induced by High-Fat Diet in Rats [J]. Medical Journal of Wuhan University, 2010, 31(1): 65-67.

Solid-state fermentation of *Antrodia cinnamomea* exerts a protective effect against Concanavalin A-induced immune liver injury in mice through the IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway
УДК 611.35

SOLID-STATE FERMENTATION OF ANTRODIA CINNAMOMEA EXERTS A PROTECTIVE EFFECT AGAINST CONCAVALIN A-INDUCED IMMUNE LIVER INJURY IN MICE THROUGH THE IL-6/JAK2/STAT3 SIGNALING PATHWAY

HUANG Ziqing, Postgraduate, School of Life Science and Bio-pharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University, Email: hzq771299478@163.com; **LIU Qingchuan**, postgraduate, associate research fellow, associate director of Beijing Weijianjiye Institute of Biotechnology, Email: lqc516@163.com; **HUANG Zhengming**, postgraduate, professor, associate research fellow, director of Beijing Weijianjiye Institute of Biotechnology, Email: Huang_zhengming@sohu.com.

Abstract. This study aims to investigate the potential benefits of Solid-state fermentation of *Antrodia cinnamomea* (SSFAC) in the treatment of immune-induced liver injury in mice caused by concanavalin A (Con A, 20 mg/kg). Interestingly, SSFAC administration significantly reduced the organ index and levels of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and cytokines in Con A-induced mice. Hematoxylin and eosin (H&E) staining revealed that SSFAC effectively alleviated liver cell structural damage caused by Con A, with a dose-dependent effect. Flow cytometry analysis showed that SSFAC effectively restored the reduction of CD4⁺ T cells and the abnormal increase of CD8⁺ T cells induced by Con A, helping to rebalance T cell subsets. Furthermore, RNA sequencing and Western blot (WB) analysis indicated that SSFAC contributed to the reduction of hepatic IL-6, JAK2, and STAT3 protein levels. Our findings suggest that SSFAC effectively attenuates Con A-induced immunotoxicity in liver tissue through a potential mechanism associated with the inhibition of the IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway, thereby reducing cytotoxicity in hepatocytes.

Keywords: Immune-induced liver injury, Solid-state fermentation of *Antrodia cinnamomea*, Cytokines, Concanavalin A.

ТВЕРДОФАЗНАЯ ФЕРМЕНТАЦИЯ АНТРОДИАЦИННАМОМЕИ ОКАЗЫВАЕТ ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВ ВЫЗВАННОГО КОНКАВАЛИНОМ А ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ ПОСРЕДСТВОМ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ IL-6/JAK2/STAT3

ХУАН Цзыцин, ЛЮ Цинчуань, ХУАН Чжэнмин

Аннотация. Целью данного исследования является изучение потенциальных преимуществ твердофазной ферментации *Antrodia cinnamomea* (SSFAC) при лечении иммуноиндуцированного поражения печени у мышей, вызванного конканавалином А (Con A, 20 мг/кг). Интересно, что введение SSFAC значительно снизило индекс органа и уровни сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и цитокинов у мышей, индуцированных Con A. Анализ проточной цитометрии показал, что SSFAC эффективно восстанавливает снижение CD4⁺ Т-клеток и аномальное увеличение CD8⁺ Т-клеток, вызванное Con A, помогая восстановить баланс субпопуляций Т-клеток. Наши результаты свидетельствуют о том, что SSFAC эффективно ослабляет иммунотоксичность, вызванную Con A, в ткани печени через потенциальный механизм, связанный с ингибированием сигнального пути IL-6/JAK2/STAT3, тем самым снижая цитотоксичность в гепатоцитах.

Ключевые слова: Иммуноиндуцированное поражение печени, Твердофазная ферментация *Antrodia cinnamomea*, Цитокины, Конканавалин А.

1. Introduction

Immune-induced liver injury is a major liver disease, primarily caused by viral infections such as Hepatitis A and B viruses (HAV and HBV). In addition, immune liver injury can also result from other factors such as microorganisms, drugs, toxins, or endogenous metabolic products^[1]. This type of liver injury may evolve into systemic multi-organ failure due to intense inflammatory responses. The pathogenesis of immune liver injury can be broadly divided into two main parts: First, pathogens or harmful substances directly damage hepatic organelles or activate intracellular signaling pathways, disrupting the internal balance of cells; second, the immune system's response to exogenous harmful substances aims to eliminate them, but if the stimulation is too strong, it can lead to inflammatory responses and more severe consequences, such as multi-organ failure^[2-3]. Common types of immune-induced liver injury include viral hepatitis and autoimmune hepatitis (AIH). Although current treatments can control and alleviate acute liver injury to some extent, there are still many challenges. For example, the success rate of treating severe liver injury leading to liver failure remains low. Therefore, it is crucial to investigate more effective therapeutic strategies and new drugs.

The IL-6/JAK/STAT signaling pathway is a critical intracellular signaling mechanism that is widely present in various cell types and plays a vital role in numerous biological processes, including cell proliferation, differentiation, apoptosis, and immune regulation^[4]. Among them, IL-6, as a prominent inflammatory mediator, plays a key role in the development of hepatitis by promoting the activation of immune cells in the liver. This mechanism has been extensively validated in studies across different liver disease conditions, highlighting the importance of IL-6 in the inflammatory pathways of liver diseases^[5]. IL-6 initiates its biological effects through interaction with its specific receptors, which activates JAK2. The activation of JAK2 further influences multiple signaling molecules, particularly by promoting the phosphorylation of STAT3^[6], which exerts significant effects. STAT3, as a cytoplasmic signal transducer and transcription factor, plays a decisive role in regulating liver injury and widespread inflammatory responses^[7].

Antrodia cinnamomea (AC) is a fungus with significant medicinal value, often referred to as the "ruby of Taiwan."^[8] Due to the scarcity of wild AC resources, artificial cultivation has become an important method for researching and utilizing this rare resource. Currently, there are three main

techniques for cultivating AC: log-based cultivation, solid-state fermentation, and liquid fermentation. Among these, solid-state fermentation (SSF) is cost-effective, has a shorter production cycle, and is more suitable for large-scale commercial production. Additionally, SSFAC has been shown to possess various pharmacological activities, such as liver protection and immune enhancement, similar to wild AC. Therefore, this study aims to investigate whether SSFAC offers protective effects against Concanavalin A-induced immune liver injury in mice and explore its potential mechanisms of action.

2. Materials and Methods

2.1. Materials

SSFAC was provided by Fujian Chisheng Biotechnology Co., Ltd.; biphenyl ester drops were purchased from Beijing Xiehe Pharmaceutical Factory; and Concanavalin A was purchased from Beijing Baierji Biotechnology Co., Ltd.

2.2. Animals and Grouping

Kunming mice, male, aged 7-8 weeks, weighing 19-21 g, were obtained from Spbf (Beijing) Biotechnology Co., Ltd., with license number SCXK (Beijing) 2019-0010. The mice were housed in the animal facility of the Fifth Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army (PLA), with free access to water and food. The ambient temperature was maintained at $22\pm5^{\circ}\text{C}$, and a 12-hour light/dark cycle was used. All experimental procedures were approved by the Animal Ethics Committee of the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital. Subsequently, the male Kunming mice were randomly divided into six groups: Normal saline group (NC), Concanavalin A group (Con A), SSFAC low-dose group (SSFAC-L), SSFAC medium-dose group (SSFAC-M), SSFAC high-dose group (SSFAC-H), and positive drug group (PS). The NC and Con A groups were gavaged with normal saline for 7 days. The SSFAC groups received respective doses of SSFAC solution by gavage for 7 days. The PS group was gavaged with biphenyl ester solution for 7 days.

2.3. Tissue Samples

One hour after the last dose, Concanavalin A (Con A) was injected via the tail vein into the experimental groups to induce the model, while the NC group mice received an equivalent volume of normal saline in the same manner. After modeling, the mice were fasted but allowed free access to water. Eight hours post-modeling, the mice were euthanized. At this time, blood was collected through eyeball enucleation, followed by euthanasia via cervical dislocation. The skin was disinfected with iodine, and the abdomen was opened along the midline. The liver was immediately removed, weighed, and rinsed with normal saline, then blotted dry using lint-free tissue. A small portion of liver tissue (approximately the size of a soybean) was placed in a cryovial, rapidly frozen in liquid nitrogen, and stored at -80°C . Another portion of liver tissue (approximately the size of a soybean) was placed in 4% paraformaldehyde for histological analysis. The remaining liver tissue was divided into three parts and stored at -80°C . The spleen was also excised, weighed, rinsed with normal saline, and stored in PBS at 4°C .

2.4. Organ Index Calculation

Liver index = liver weight / body weight

Spleen index = spleen weight / body weight

2.5. Measurement of Transaminases

Serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were measured using commercial assay kits (Jiancheng Bioengineering Institute, Nanjing, China).

2.6. Histopathological Examination

Liver samples were cut into approximately 5-mm thick slices. Before observing and evaluating the histological changes in the tissue, liver samples were routinely stained with hematoxylin and eosin (H&E) (CX41, Olympus, Tokyo, Japan).

2.7. Detection of SOD, MDA, GSH-PX, IL-2, IL-6, and TNF- α Levels in Serum

Serum levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-PX), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were measured using commercial assay kits (Yilirete Biotech Co., Ltd., Wuhan, China).

2.8. Flow Cytometry

The spleen was placed on a 250-mesh sieve, which was placed in a sterile, single-use 35 mm culture dish. The spleen was then homogenized in 2 mL of PBS containing 2% serum. The resulting spleen cell suspension was transferred to a 5 mL centrifuge tube and centrifuged at 2500 rpm for 5 minutes. After removing the supernatant, 2 mL of red blood cell lysis buffer was added to resuspend the cells. After 4 minutes, 10 mL of PBS was added to stop the lysis reaction. The cells were then centrifuged again at 3500 rpm at 4°C for 5 minutes, and the supernatant was discarded. The lysis procedure was repeated 2-5 times if necessary. Finally, the cells were resuspended in 2 mL of staining buffer. Each tube received 0.5 μ L of CD4-APC, CD8-PE, and CD3-FITC flow cytometry antibodies. After gently vortexing for 3 seconds, the tubes were incubated at 4°C in the dark for 30 minutes. The cells were centrifuged again at 2000 rpm at 4°C for 5 minutes, and the supernatant was discarded. Then, 200 μ L of pre-chilled PBS was added, and the cells were gently resuspended before a final centrifugation to remove the supernatant. Finally, the cells were resuspended in 200 μ L of PBS and analyzed using a flow cytometer.

2.9. Transcriptome Sequencing

Liver tissue from the NC group, Con A group, and SSFAC high-dose group was collected 8 hours after modeling, placed in cryovials, and rapidly frozen in liquid nitrogen for storage. Transcriptomic analysis was conducted by Shanghai Ouyi Biomedical Technology Co., Ltd. The sample concentration, 28S/18S or 23S/16S ratios, and RNA integrity number (RIN/RQN) were assessed using a Fragment Analyzer. Based on the company's sequencing sample quality standards, a comprehensive evaluation was made, and only samples that passed the quality check were used for the next step in gene expression analysis. Differentially expressed genes (DEGs) between different groups were statistically analyzed. The DESeq2 package was used to analyze the DEGs, and FPKM (Fragments Per Kilobase of transcript per Million mapped reads) was applied for quantifying gene expression.

2.10. Western Blot Analysis of IL-6, JAK2, and STAT3

Liver samples (100 mg) were homogenized in 1 mL of cytoplasmic extraction buffer, and the supernatant was collected for analysis. Proteins (45 mg) were separated by electrophoresis using Tris-glycine buffer (10 mM Tris, 160 mM glycine, and 0.2% SDS, pH 7.4). The proteins were then transferred to a nitrocellulose membrane. The membrane was blocked with PBS containing 5% BSA and 0.05% Tween-20, and incubated overnight at 4°C with primary monoclonal antibodies against TNF- α , TNF-R, IKK β , p-IkBa, p50, and NF- κ B (1:1000, Santa Cruz, USA). After washing the membrane three times with TBST, it was incubated with HRP-conjugated anti-rabbit IgG (1:2000, Santa Cruz, USA) at 37°C for 1 hour. To visualize the antibody-antigen complex, the membrane was incubated with diaminobenzidine (DAB) substrate solution (Santa Cruz, USA). The signal intensity was measured using a gel imaging system (UVP). All values were normalized to the internal control (β -actin) and presented as arbitrary units relative to the corresponding control group.

2.11. Data Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 13.0 software (SPSS Inc., USA). One-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test was used to assess differences between groups. Data are presented as mean \pm SE. A p -value of < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. SSFAC Administration Reduced Liver and Spleen Indices in Mice

The experimental results are shown in Figures 3-1A and 3-1B. Compared to the NC group, the liver and spleen indices were significantly higher in the Con A group ($P < 0.01$). In contrast, the liver and spleen indices were significantly lower in the PS group and the SSFAC (L, M, H) groups compared to the Con A group ($P < 0.01$). These results suggest that SSFAC administration may have a protective effect against Con A-induced immune liver injury and organ enlargement.

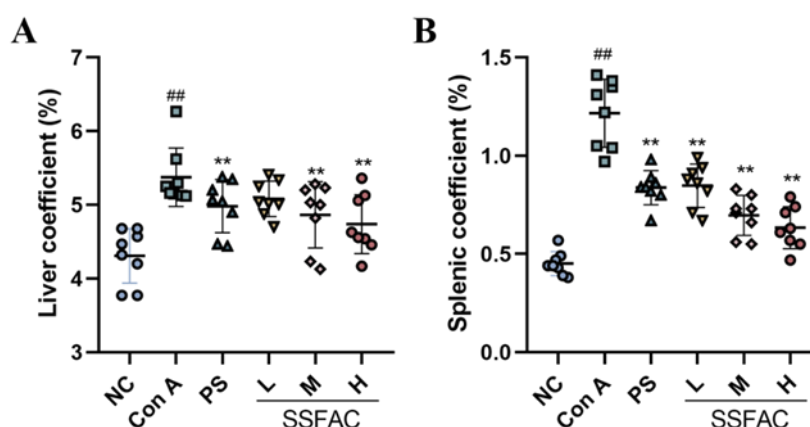


Fig.3-1 (A,B) Liver coefficient and spleen coefficient in mice. Data are means \pm SEM, $n = 8$ mice/group. ** $P < 0.01$ vs Con A group, ## $P < 0.01$ vs NC group.

3.2. SSFAC Administration Reduced Serum AST and ALT Levels in Mice

The experimental results are shown in Figures 3-2A and 3-2B. Compared to the NC group, the serum activities of AST and ALT were significantly elevated in the Con A group ($P < 0.01$), indicating the successful establishment of the Con A-induced liver injury model. In comparison to the Con A group, the serum activities of AST and ALT were significantly reduced in the PS group and the SSFAC (L, M, H) groups ($P < 0.01$). Notably, the therapeutic effect of SSFAC was dose-dependent. These findings suggest that SSFAC can protect the liver by lowering the activities of liver enzymes.

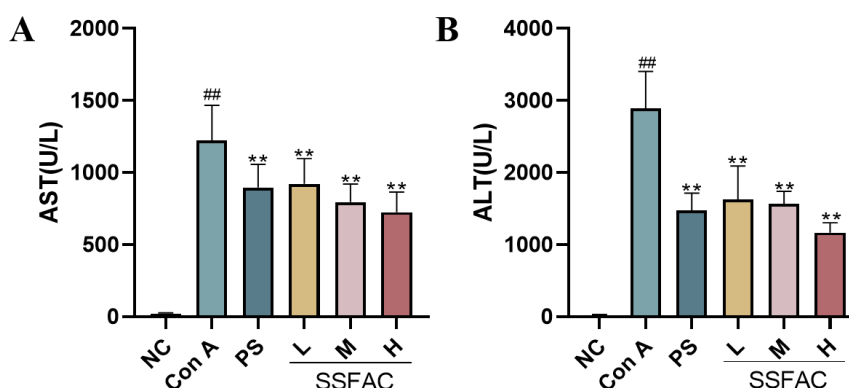


Fig.3-2 (A, B) Serum AST and ALT levels in mice. Data are means \pm SEM, $n = 8$ mice/group. ** $P < 0.01$ vs Con A group, ## $P < 0.01$ vs NC group.

3.3. SSFAC Administration Alleviated Histopathological Liver Injury in Mice

Hematoxylin and eosin (H&E) staining was used to assess the pathological changes in liver tissue, as shown in Figures 3-3A. In the NC group, liver tissue exhibited normal structure, with clear portal areas and radially arranged hepatocytes. In the Con A group, severe pathological damage was observed, including inflammatory cell infiltration, cytoplasmic vacuolization, disorganized liver lobule structure, pronounced sinusoidal dilation in some areas, focal venous congestion, prominent hydropic degeneration of hepatocytes, and eosinophilic changes in some cells. In the SSFAC (L, M, H) groups, the extent of hepatocyte damage and neutrophil infiltration were significantly reduced. The SSFAC high-dose group showed the best therapeutic effect, with clearer and more organized hepatocytes, minimal mild degeneration, and only a small amount of lymphocyte infiltration. These results indicate that SSFAC effectively alleviates Con A-induced hepatocellular structural damage in a dose-dependent manner.

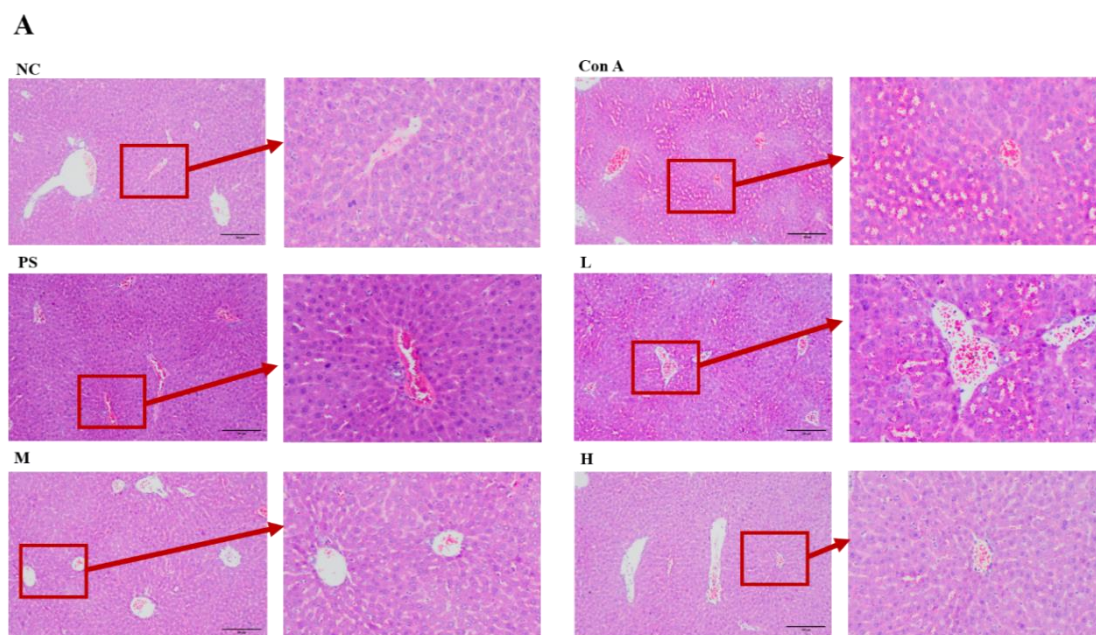


Fig.3-3 (A) HE staining of liver sections.

3.4. SSFAC Administration Reversed Abnormal Changes in Serum SOD, MDA, and GSH-PX Levels in Mice

The experimental results are shown in Figures 3-4A, B, and C. Compared to the NC group, the serum SOD activity was significantly reduced, while MDA and GSH-PX activities were significantly increased in the Con A group ($P < 0.01$), indicating that Con A induced oxidative stress and activated the antioxidant defense mechanisms in the mice. In contrast, the serum SOD activity was significantly increased, and MDA and GSH-PX activities were significantly decreased in the PS group and the SSFAC (L, M, H) groups compared to the Con A group ($P < 0.01$). The therapeutic effect of SSFAC was dose-dependent. These findings suggest that SSFAC effectively enhanced the antioxidant defense capacity of the mice, reduced lipid peroxidation, alleviated oxidative stress, and protected the liver from further damage.

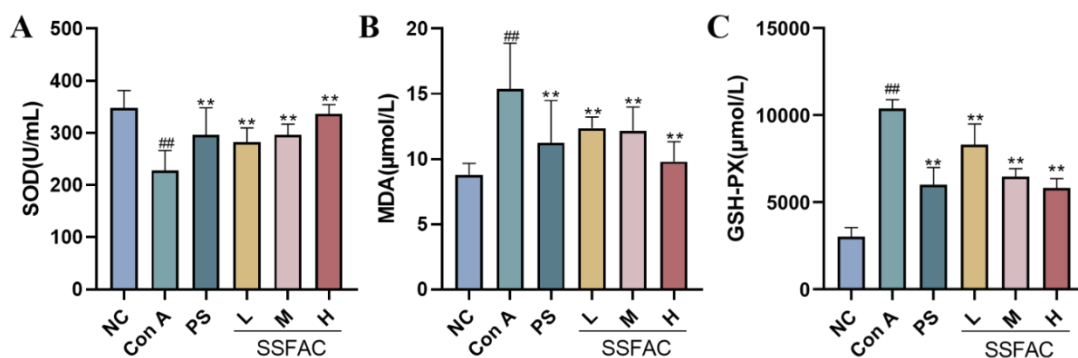


Fig.3-4 (A, B, C) Serum SOD, MDA, GSH-PX levels in mice. Data are means \pm SEM, $n = 8$ mice/group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Con A group, ## $P < 0.01$ vs NC group.

3.5. Effect of SSFAC on Cytokine Expression Levels in Serum of Mice

The experimental results are shown in Figures 3-5A, B, and C. Compared to the NC group, the serum levels of IL-2, IL-6, and TNF- α were significantly elevated in the Con A group ($P < 0.01$), indicating that Con A induced substantial immune-mediated liver damage and triggered a strong inflammatory response. In contrast, the serum levels of IL-2, IL-6, and TNF- α were significantly reduced in the PS group and the SSFAC (L, M, H) groups compared to the Con A group ($P < 0.01$). The therapeutic effect of SSFAC was dose-dependent. These findings suggest that SSFAC has potential effects in regulating immune responses and inhibiting inflammatory pathways.

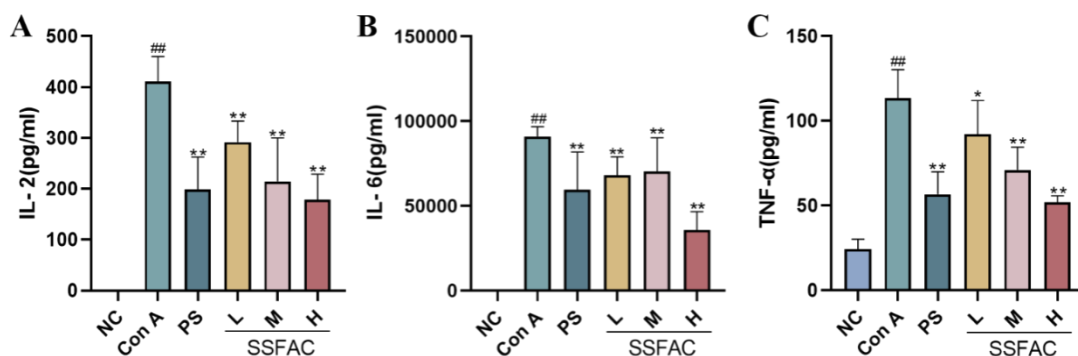


Fig.3-5 (A, B, C) Serum IL-2, IL-6, TNF- α levels in mice. Data are means \pm SEM, $n = 8$ mice/group. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Con A group, ## $P < 0.01$ vs NC group.

3.6. Effect of SSFAC on CD4+ T and CD8+ T Cell Counts in Spleen Tissue of Mice

The results from flow cytometry are shown in Figures 3-6A, B, C, and D. In the Con A group, the number of CD4+ T lymphocytes in the spleen tissue was significantly lower than that in the NC group ($P < 0.01$), indicating that Con A induced immune system damage in the mice. Compared to the Con A group, the number of CD4+ T lymphocytes in the PS group and SSFAC (M, H) groups was significantly increased ($P < 0.01$), while no significant difference was observed in the SSFAC-L group ($P > 0.05$). These results suggest that SSFAC in medium and high doses can effectively restore the reduction of CD4+ T cells induced by Con A. Regarding CD8+ T lymphocytes, the count in the Con A group was significantly higher than in the NC group ($P < 0.01$), indicating that Con A promoted the proliferation or accumulation of CD8+ T cells, which may be related to the intensification of the immune response. Compared to the Con A group, the PS group and SSFAC (L, M, H) groups showed significantly reduced CD8+ T cell counts ($P < 0.01$), suggesting that SSFAC can inhibit the abnormal

increase of CD8⁺ T cells. The ratio of CD4⁺ to CD8⁺ T lymphocytes in the spleen of the Con A group was significantly lower than that in the NC group ($P < 0.01$), reflecting an imbalance in the immune system. However, in comparison to the Con A group, the PS group and SSFAC (L, M, H) groups showed significantly increased CD4⁺/CD8⁺ T cell ratios ($P < 0.01$), suggesting that SSFAC helps restore the balance between T cell subpopulations.

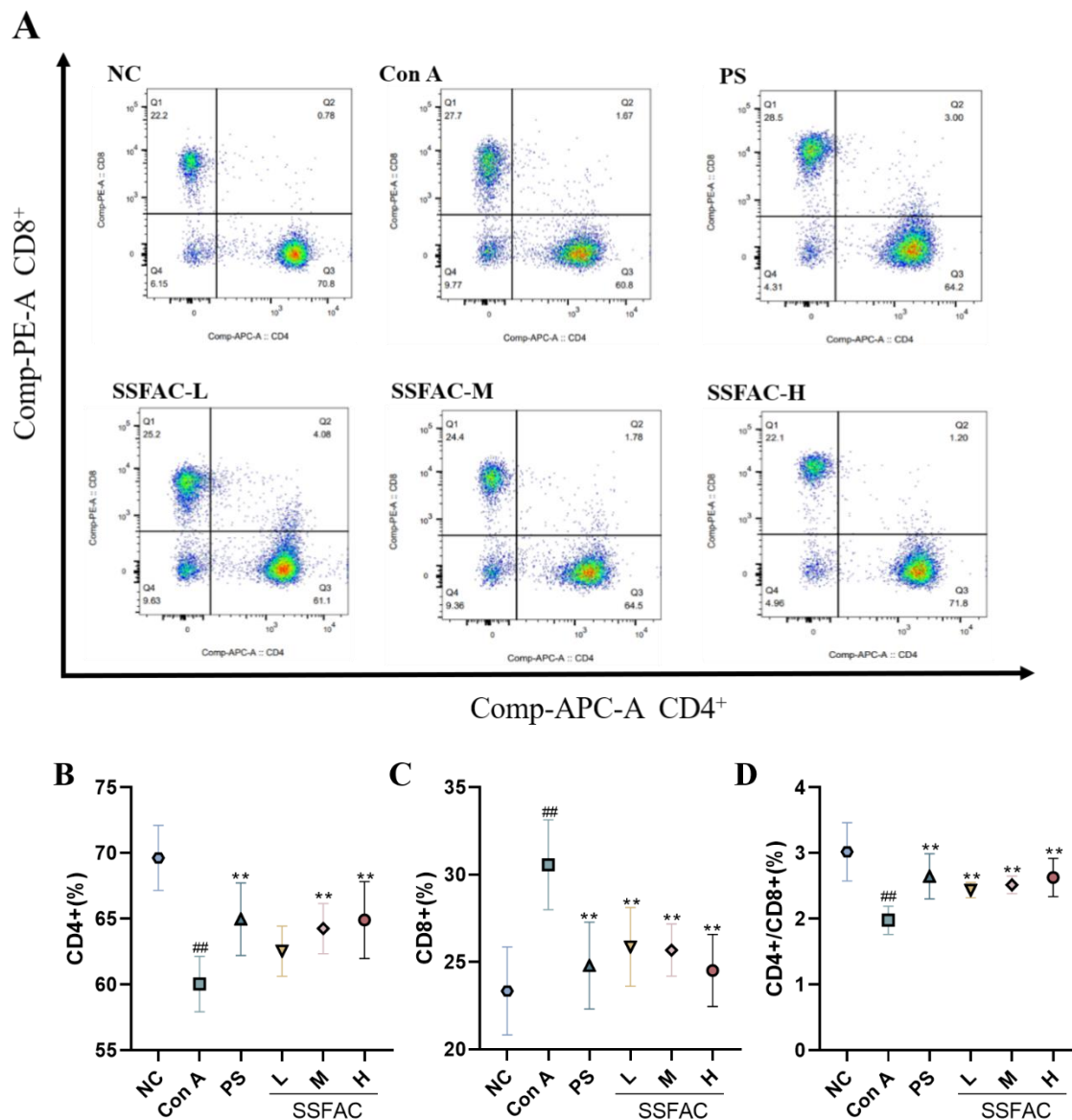


Fig.3-6 (A) flow cytometry scatter plot. (B, C, D) CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ lymphocytes were analyzed and enumerated using flow cytometry. Data are means \pm SEM, $n = 8$ mice/group, $**P < 0.01$ vs Con A group, $##P < 0.01$ vs NC group.

3.7. Transcriptomic Analysis

To reveal the potential biological mechanisms underlying SSFAC treatment of AIH, RNA sequencing was performed on liver samples from NC, Con A, and SSFAC (250 mg/kg) groups of mice. The sequencing results showed that, between the NC and Con A groups, a total of 3,729 genes were upregulated and 2,839 genes were downregulated (Figure 3-11A). After SSFAC treatment, compared to the Con A group, 627 genes were upregulated and 777 genes were downregulated (Figure 3-7B).

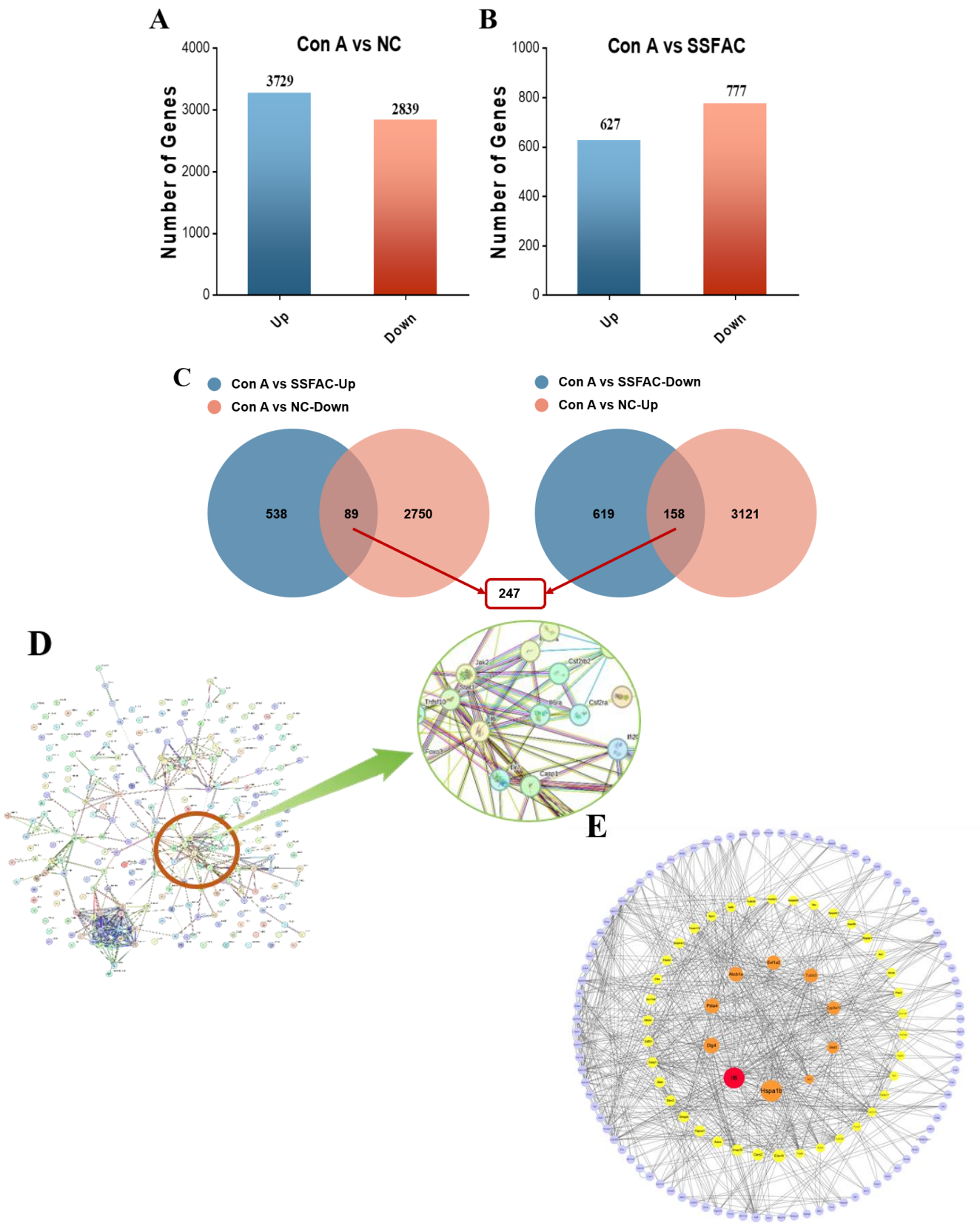


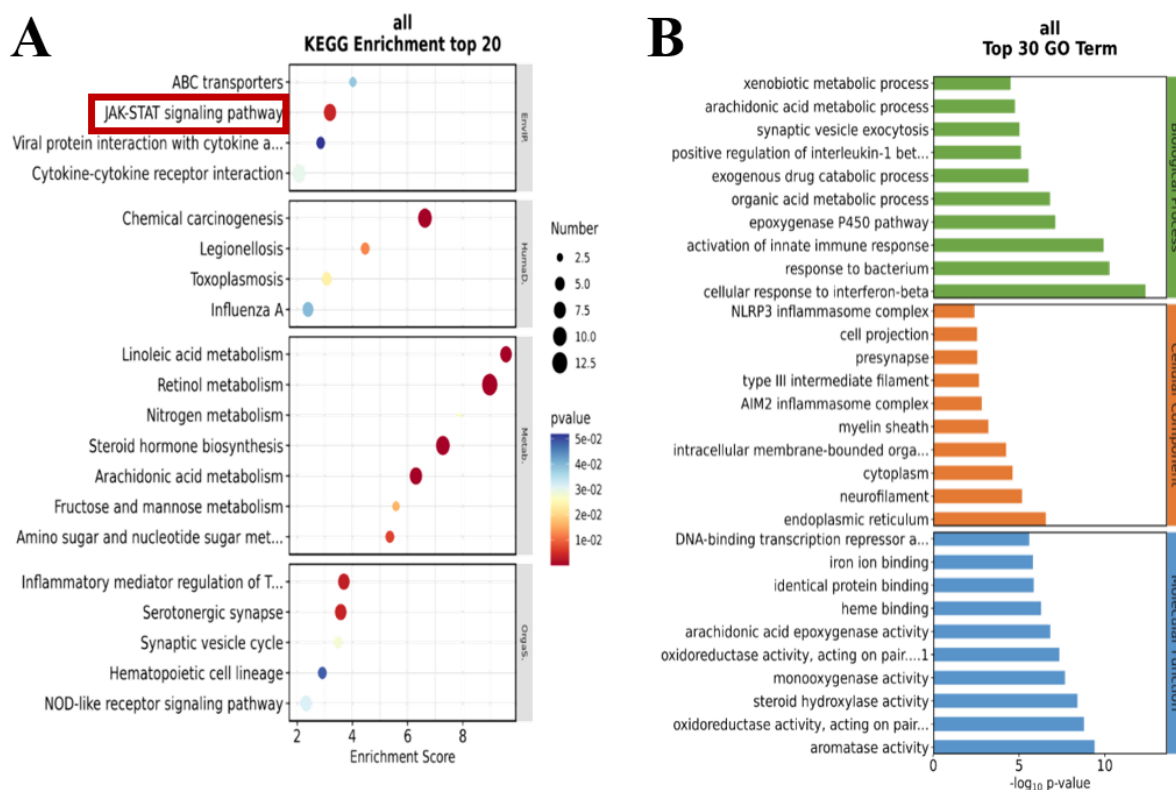
Fig.3-7 RNA-seq analyses of the liver tissue in the mouse, Con A and SSFAC 250 mg/kg groups. (A, B) The numbers of up-regulated and down-regulated DEGs between the NC group vs. Con A group and SSFAC 250 mg/kg group vs. Con A group. All data values of $|\text{Log}_2\text{FC}| > 0.585$, $P < 0.05$. (C) Venn diagram of DEGs. (D, E) PPI Network map of top247 key target genes. The larger the circle, the more significant the genetic change.

From the differentially expressed genes (DEGs), 247 common DEGs were selected between the Con A/NC and SSFAC/Con A groups (Figure 3-7C). These 247 DEGs were analyzed using the STRING database to identify key genes commonly involved in both SSFAC and Con A-induced disease models (Figure 3-7D). A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using Cytoscape 3.7.2 software (Figure 3-7E). Based on the connectivity degree of the nodes, the top 30 target genes were selected for functional and pathway enrichment analysis. Among these target genes, the change in IL-6 was particularly notable.

IL-6 was significantly elevated after Con A treatment, which is consistent with its central role in the inflammatory response of AIH. In the SSFAC treatment group, the significant suppression of IL-6 expression suggests that SSFAC alleviates immune-mediated liver damage by modulating key cytokines involved in the inflammatory response.

3.8. Enrichment Analysis

To further explore the mechanism by which SSFAC alleviates AIH, this study performed functional analysis on 30 relevant target molecules and identified key signaling pathways with $|\text{Log2FC}| > 0.585$ and $P < 0.05$. The top 20 significantly related KEGG signaling pathways were displayed by sorting the P-values from lowest to highest (Figure 3-8A). The results revealed that, in the Con A-induced liver injury model, SSFAC pre-treatment significantly inhibited the JAK/STAT signaling pathway. Within the suppressed JAK/STAT pathway, the expression levels of IL-6, JAK2, and STAT3 were significantly reduced. This suggests that SSFAC may exert its protective effect on AIH by modulating the IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway.



C

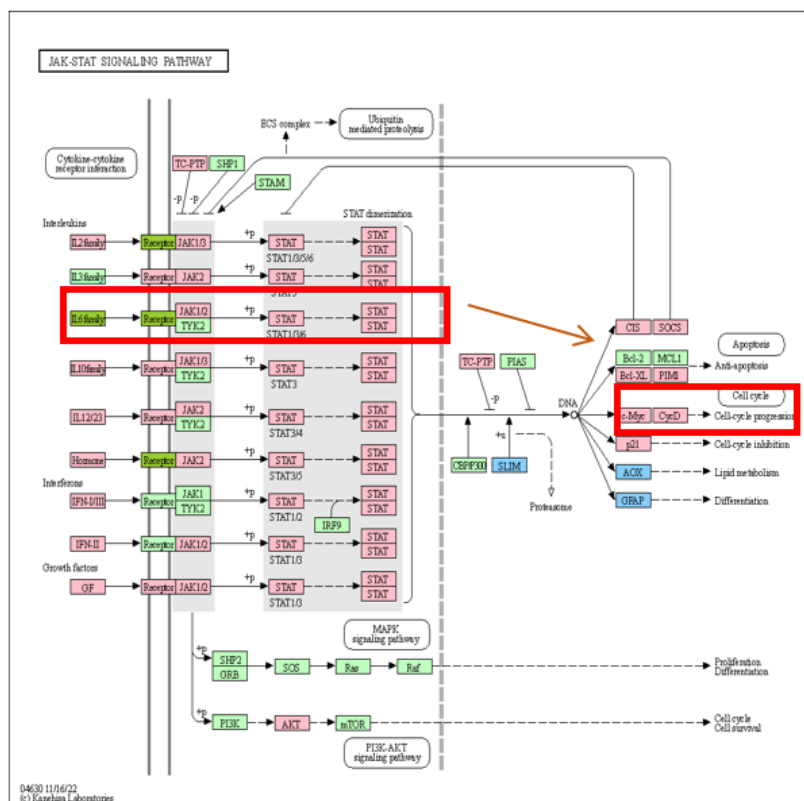


Fig 3-8 (A) KEGG pathway enrichment histogram. We displayed the top 20 enrichment pathways of the Q-value in ascending order. All date values of $|\text{Log}_2\text{FC}| > 0.585$, $P < 0.05$. (B) GO enrichment of those common selected DEGs including the biological process, cellular component, and molecular function. We displayed the top 30 enrichment pathways of the Q-value in ascending order. All date values of $|\text{Log}_2\text{FC}| > 0.585$, $P < 0.05$. Analysis of key targets. (C) JAK-STAT signaling pathway.

Figure 3-8B presents the results of the GO enrichment analysis for the 30 target molecules. In the biological process (BP) category, the results showed significant enrichment in processes such as interleukin IL-1 β signaling, P450 signaling pathway, and activation of innate immune response. In the cellular component (CC) category, significant enrichment was observed in the endoplasmic reticulum, neuroplasm, and cytoplasm. In the molecular function (MF) category, the analysis highlighted the involvement of oxidoreductase activity and steroid hydroxylase activity. These findings suggest that SSFAC may protect the liver by promoting immune response activation, regulating interleukin levels, and participating in redox processes.

3.9 Effect of SSFAC on the Expression of IL-6/JAK2/STAT3 Signaling Pathway-Related Proteins

Based on the transcriptome sequencing results mentioned above, to verify whether SSFAC alleviates autoimmune hepatitis (AIH) by downregulating IL-6 secretion and inhibiting the activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway, Western blot analysis was performed. The experimental results, shown in Figures 3-9 A, B, C, and D, indicate that, compared to the NC group, the protein expression levels of IL-6, p-JAK2, and p-STAT3 in the Con A group were significantly increased, reflecting the inflammation and activation of the signaling pathways induced by Con A.

However, in the SSFAC (L, M, H) treatment groups, the expression levels of IL-6, p-JAK2, and p-STAT3 were significantly lower than those in the Con A group, indicating that SSFAC effectively inhibits the activation of inflammation-related signaling pathways induced by Con A.

In summary, SSFAC can exert a hepatoprotective effect by regulating IL-6 expression and inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway.

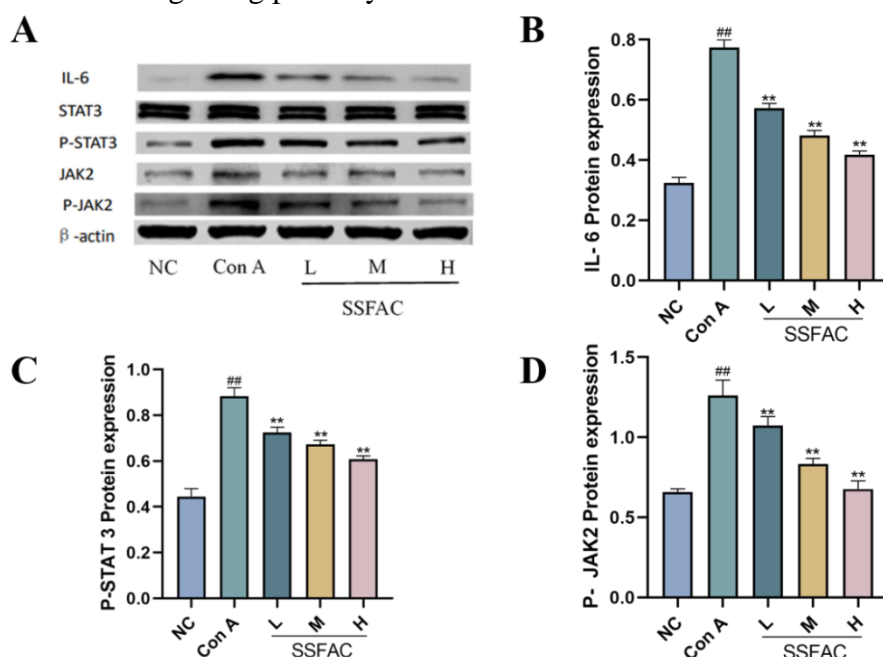


Fig.3-9 (A-D) Effects of SSFAC on JAK-STAT signaling pathway. Data were expressed as mean \pm SEM, $n = 3$ mice/group. ^{**} $P < 0.01$ vs Con A group, ^{##} $P < 0.01$ vs NC group.

4. Discussion

As a critical organ for detoxification and antiviral defense in the body, the health of the liver is vital for overall well-being, making liver-related diseases an urgent health concern. Hepatitis is often the initial lesion that leads to cirrhosis and liver cancer, marking the early stages of liver disease. Autoimmune hepatitis (AIH), as a chronic form of hepatitis, although its exact etiology is not yet fully understood, is characterized by elevated autoantibodies and immunoglobulins, hepatocellular infection, and liver dysfunction.^[9] As the disease progressively worsens, some patients may develop liver failure, and the number of cases is on the rise, posing a significant burden on society and severely threatening human life. Given the current lack of effective treatment options, research into potential therapeutic drugs is of critical importance. SSFAC is a product derived through artificial cultivation techniques, exhibiting similar chemical components to wild-type AC. This study aims to explore the protective effects of SSFAC on Con A-induced immune liver injury, paving the way for new approaches in the treatment and prevention of liver diseases.

The Con A-induced model is considered an ideal choice for studying AIH (autoimmune hepatitis) due to its rapid model establishment and simple operational procedure. After Con A injection, it specifically accumulates in the liver, leading to the aggregation and activation of T cells, NKT cells, and macrophages, which subsequently induce the production of a large number of cytokines. Research has shown that these inflammation-related cytokines, such as TNF- α , IFN- γ , and IL-12, are closely associated with the development of AIH, triggering extensive hepatocyte apoptosis, necrosis, and an increase in serum transaminase levels.^[10-11] Hepatocyte death, leading to the release of ALT and AST, has become an important indicator^[12] for liver injury detection and is widely used in clinical practice. In this study, by measuring the serum transaminase levels of mice after Con A injection, it was found that serum transaminase levels were generally elevated in the Con A model group. However, pre-

treatment with SSFAC significantly reduced the levels of ALT and AST, indicating that SSFAC has a mitigating effect on Con A-induced immune liver damage. Additionally, the organ index of the SSFAC + Con A group was significantly lower, and HE staining results showed that SSFAC significantly alleviated liver damage in mice 8 hours after Con A injection, further confirming the protective effect of SSFAC against Con A-induced immune liver injury.

Immune-mediated liver damage is closely associated with the production of a series of inflammatory factors. The injection of Con A stimulates macrophages in the liver to produce pro-inflammatory cytokines, promoting cell apoptosis and exacerbating inflammation. Among the key inflammatory factors involved in the development of AIH, IL-2, IL-6, and TNF- α have been clearly implicated. Particularly in the early stages of inflammation, TNF- α serves as a crucial mediator in Con A-induced liver injury. Therefore, inhibiting the excessive release of inflammatory cytokines is considered an effective strategy for treating the severe inflammatory responses seen in AIH.^[13] This study reveals that Con A treatment significantly elevated the levels of inflammatory cytokines in the body, while pre-treatment with SSFAC effectively reversed this increase, preventing the occurrence of AIH by reducing the release of pro-inflammatory factors.

To further investigate the effects of SSFAC on T lymphocyte subpopulations in the spleen of Con A-treated mice, this study performed staining analysis for CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells in splenic cells. Compared to the Con A group, mice in the SSFAC group showed significant improvements in the abnormal changes in the numbers of CD4⁺ T and CD8⁺ T cells in the spleen induced by Con A, further demonstrating the potential role of SSFAC in regulating immune responses and protecting the liver.

Western blot analysis confirmed these findings. The results showed that IL-6 expression was significantly elevated in the Con A group. In contrast, IL-6 expression was markedly reduced in the SSFAC group, leading to downregulation of P-JAK2 and P-STAT3 levels. This indicates that SSFAC modulates IL-6 secretion and inhibits the activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway. This action reduces the expression of inflammatory genes, decreases the activation of immune cells, and alleviates inflammation, thus mitigating Con A-induced liver damage and promoting the regulation of inflammatory responses and liver repair.

Based on these experimental results, it is concluded that SSFAC exerts protective effects on Con A-induced immune-mediated liver injury by modulating the IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway and influencing the regulation of inflammatory mediators. Additionally, SSFAC shows restorative effects on the immune system damage in mice.

Conclusions

Overall, our findings suggest that SSFAC has the potential to be a candidate drug for treating immune-mediated liver injury by modulating the IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway. These results also provide promising insights into the scientific understanding of the cross-talk between immune dysregulation and inflammation, indicating that SSFAC-mediated inactivation of the IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway plays a key role in alleviating Con A-induced liver damage.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest related to the work conducted in this study.

Acknowledgments

This study was supported by the China Medical Education Association project "Major Scientific Challenges and Pharmaceutical Technology Problems of 2022" (Project No.: 2022KTZ003).

Reference

1. BERNAL W, WENDON J. Acute liver failure[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 369(26): 2525-2534.
2. VOLKMANN X, ANSTAETT M, HADEM J, et al. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure[J]. Hepatology, 2008, 47(5): 1624-1633.
3. GONZÁLEZ R Á, ALBA J, ZIMMERMAN V, et al. S6K1 deficiency protects against apoptosis in hepatocytes[J]. Hepatology, 2009, 50(1): 216-229.
4. HUANG B, LANG X, LI X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1023177.
5. Xu Yang, Liu Feng, Hu Mingdao. The Impact of IL-6 on Liver Regeneration[J]. Medical Information, 2022, 35(18): 169-172.
6. Li Fuyan, Huo Da, Luan Shijia, et al. The Role of IL-6/JAK2/STAT3 Signaling Pathway in Tumorigenesis[J]. Chemistry of Life, 2021, 41(03): 535-540.
7. BOLLRATH J, PHESSÉ T J, VON BURSTIN V A, et al. Gp130-mediated stat3 activation in enterocytes regulates cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis. Cancer Cell, 2009, 15(2): 91-102.
8. CHU J Z, MING Y F, CUI Q, et al. Efficient extraction and antioxidant activity of polyphenols from *Antrodia cinnamomea*[J]. BMC Biotechnology, 2022, 22(1): 1-12.
9. VUERICH M, WANG N, KALBASI A, et al. Dysfunctional immune regulation in autoimmune hepatitis: from pathogenesis to novel therapies[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 746436.
10. YAN F, CHENG D, WANG H, et al. Corilagin Ameliorates Con A-Induced Hepatic Injury by Restricting M1 Macrophage Polarization[J]. Frontiers in immunology, 2021, 12: 807509.
11. Luo Longlong, Wang Lifei, Zheng Ying, et al. Advances in the Research of Mesenchymal Stem Cells and Their Exosomes for the Treatment of Autoimmune Hepatitis[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2023, 39(12): 2920-2925.
12. CHINNAPPAN R, MIR T A, ALSALAMEH S, et al. Aptasensors Are Conjectured as Promising ALT and AST Diagnostic Tools for the Early Diagnosis of Acute Liver Injury. Life, 2023, 13(6): 1273.
13. HEYMAN F, HAMESCH K, WEISKIRCHEN R, et al. The concanavalin A model of acute hepatitis in mice. Laboratory Animals. 2015, 49(S1): 12-20.

УДК 616.7

INTEGRATION INNOVATION AND SYSTEM TRANSFORMATION OF MEDICAL EQUIPMENT

Xu Bo, Master's Degree, Distinguished Professor, Vice President, China Medical Education Association, Beijing 100071; **Sun Liping**, Master's Degree, Professor, Deputy Dean, School of Medical Device and Equipment, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318; **Lin Jin**, Bachelor's Degree, Director of Standards Office, China Medical Education Association, Beijing 100071.

Abstract. The study reveals the current situations faced by the medical equipment field, including rapid technological iteration and diversified demands. It elaborates on models such as multidisciplinary integration, technology integration, and integrated innovation based on clinical needs. It analyzes key transformation stages and processes including clinical trial management, registration approval, and market promotion. The importance of supporting factors such as policy and regulation support, talent cultivation and recruitment, capital investment, and risk-sharing is emphasized.

Keywords: medical equipment, integrated innovation, system transformation, medical institutions, universities, scientific research institutions, enterprises, promotion.

ИНТЕГРАЦИЯ ИННОВАЦИЙ И СИСТЕМНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Сюй Бо, Сунь Липин, Линь Цзинь

Аннотация. Исследование раскрывает текущие ситуации, с которыми сталкивается сфера медицинского оборудования, включая быструю технологическую итерацию и разнообразные требования. В нем подробно рассматриваются такие модели, как междисциплинарная интеграция, интеграция технологий и интегрированные инновации на основе клинических потребностей. В нем анализируются ключевые этапы и процессы трансформации, включая управление клиническими испытаниями, одобрение регистрации и продвижение на рынке. Подчеркивается важность поддерживающих факторов, таких как поддержка политики и регулирования, развитие и набор талантов, капиталовложения и распределение рисков.

Ключевые слова: медицинское оборудование, комплексные инновации, системная трансформация, медицинские учреждения, университеты, научно-исследовательские институты, предприятия, продвижение.

I. Introduction

Medical equipment plays an extremely crucial role in the modern healthcare system, and its development level directly impacts disease diagnosis, treatment effectiveness, and the overall quality of medical services. With the rapid advancement of technology and the increasingly diverse demands for health, the traditional innovation model for medical equipment has become difficult to meet the requirements of the times. Integrated innovation and system transformation have emerged as important pathways for achieving breakthroughs and sustainable development in the field of medical equipment. By integrating knowledge and technology from different disciplines as well as various innovation resources, and by constructing a comprehensive system transformation framework, the process of medical equipment from research and development to clinical application can be accelerated. This, in

turn, enhances the performance, reliability, and popularity of medical equipment, thereby laying a solid foundation for improving global healthcare standards.

II. Current Situation and Challenges in the Field of Medical Equipment

(1) Rapid Technological Iteration and Diversified Demands

In today's era, technological advancements in various fields such as life sciences, materials science, and information technology are evolving rapidly. In the field of medical equipment, new technologies such as artificial intelligence (AI), nanotechnology, and gene sequencing technology are constantly emerging and being rapidly applied. For instance, AI-assisted diagnostic systems can quickly analyze medical images, improving the accuracy of disease diagnosis. The application of nanomaterials in drug delivery systems and biosensors has provided new means for precision medicine and brought unprecedented opportunities to fields such as biomedicine and materials science Ошибка! Источник ссылки не найден.. Meanwhile, with the enhancement of people's health awareness and changes in the disease spectrum, the demand for medical equipment has become increasingly diversified. From the need for convenient and low-cost basic diagnostic equipment in primary healthcare settings to the demand for high-end, precise, and intelligent treatment and monitoring equipment in large hospitals, medical equipment must continuously innovate to adapt to the requirements of different scenarios and patient groups. However, the rapid iteration of technology and diversified demands pose significant challenges to the research and development of medical equipment. Enterprises and research institutions need to make choices among numerous technological pathways, ensuring that their research and development directions are closely aligned with market demands to avoid resource waste and technological lag.

(2) Fragmentation of Innovation Entities and Insufficient Collaboration

Innovation in medical equipment involves multiple entities, including universities, scientific research institutions, enterprises, and medical institutions. Universities and scientific research institutions typically have advantages in basic research and exploration of frontier technologies, but often lack the capacity and resources to convert research findings into practical products. Enterprises, on the other hand, are more focused on market demands and product commercialization, but may be relatively weak in basic research and technological reserves. Medical institutions, as the end-users of medical equipment, have a deep understanding of clinical needs, but their participation and initiative in the innovation and research and development process need to be enhanced. Currently, there is a lack of effective collaboration mechanisms among these innovation entities, leading to poor information exchange and difficulties in resource sharing. This results in low innovation efficiency and extended research and development cycles. For example, research achievements from universities may be difficult to convert into practical products due to a lack of financial support and marketing channels from enterprises. During the research and development process, enterprises may face a disconnect between their products and actual demands due to insufficient clinical feedback.

(3) High Research and Development Costs and Significant Risks

The research and development (R&D) of medical equipment is characterized by large investments, long cycles, and high risks. From basic research to product launch, it passes through multiple stages, including conceptual design, laboratory R&D, clinical trials, registration approval, and so forth, each requiring substantial funding and manpower. Under the combined influence of various factors, the profit margins of medical device companies are further squeezed Ошибка! Источник ссылки не найден.. For instance, a new medical device may take several years or even more than a decade from R&D

to market launch, with R&D costs reaching hundreds of millions or even billions of yuan. Additionally, the R&D of medical equipment faces multiple risks, including technical risks, clinical risks, and market risks. Technical risks encompass unresolved technical challenges and incorrect technological pathways during the R&D process. Clinical risks involve failures in clinical trials and inability to verify product safety and effectiveness. Market risks pertain to inaccurate product market positioning, intense competition, and lack of support from medical insurance policies. These high R&D costs and significant risks have discouraged many enterprises and R&D institutions from innovating in medical equipment, thereby hindering the development speed of the industry.

III. The Connotation and Modes of Integrated Innovation in Medical Equipment

(1) Multidisciplinary Fusion Driving Innovation

The integrated innovation of medical equipment is first embodied in the fusion of multiple disciplines. The intersection of knowledge from medicine, biology, physics, chemistry, engineering, computer science, and other disciplines provides a rich source for the innovation of medical equipment. For example, in the research and development of medical imaging equipment, physics principles are needed to achieve signal acquisition and imaging, computer science and technology are used for image processing and analysis, and medical expertise is applied to determine the clinical application needs and diagnostic criteria of the equipment. The formation of multidisciplinary teams can integrate different ways of thinking and professional skills from various disciplines, examine problems from different angles, and thus generate innovative solutions. Take smart wearable medical devices as an example; they integrate biosensor technology, wireless communication technology, data analysis algorithms, and medical and health knowledge to monitor human physiological parameters in real-time, transmit data to the cloud for analysis and processing, and provide users with personalized health management suggestions. Ошибка! Источник ссылки не найден.

(2) Mode of Technological Integration Innovation

Technological integration is one of the important modes of integrated innovation in medical equipment. It organically combines different technological modules to form a medical equipment system with new functions and high performance. For instance, surgical robots are typical representatives of technological integration, integrating mechanical engineering technology, electronic control technology, computer vision technology, image processing technology, and minimally invasive surgical techniques. Through the integration of these technologies, surgical robots can achieve high-precision surgical operations, reduce surgical trauma, and improve surgical outcomes. In the process of technological integration, issues such as compatibility and synergy between different technologies need to be addressed to ensure seamless integration of various technological modules and the realization of overall advantages. Meanwhile, technological integration must also consider cost-effectiveness factors to avoid excessively pursuing technological advancement, leading to excessively high costs and affecting product market promotion and popularization.

(3) Integrated Innovation Based on Clinical Needs

The ultimate goal of innovation in medical equipment is to meet clinical needs and improve the quality of medical services. Therefore, integrated innovation based on clinical needs is crucial. As the end-users of medical equipment, medical institutions have a deep understanding of patients' needs, disease characteristics, and pain points and difficulties in the clinical treatment process. Through close cooperation with universities, scientific research institutions, and enterprises, clinical needs can be

translated into specific innovation projects and technical indicators Ошибка! Источник ссылки не найден.. For example, a series of medical equipment such as heart stents and pacemakers have been developed to meet the treatment needs of patients with cardiovascular diseases; to fulfill the precision treatment needs of tumor patients, radiotherapy equipment and tumor-targeted drug delivery systems have been developed. Integrated innovation based on clinical needs can ensure the practicality and effectiveness of medical equipment, improving its acceptance and application value in clinical practice.

IV. Processes and Key Links in the Systematic Transformation of Medical Equipment

(1) Clinical Trial Management and Optimization

Clinical trials are one of the key links in the systematic transformation of medical equipment. They are an important means to verify the safety and effectiveness of medical equipment. During clinical trials, strict ethical norms and scientific standards must be followed Ошибка! Источник ссылки не найден.. Firstly, a reasonable clinical trial protocol needs to be formulated, clarifying the trial objectives, subjects, methods, observation indicators, and other content. Secondly, the recruitment and management of subjects must be well handled to ensure their rights and interests are fully protected while ensuring the authenticity and reliability of trial data. For example, when recruiting subjects, they must be fully informed about the purpose, process, risks, and benefits of the trial to obtain their informed consent. Additionally, supervision and management of the clinical trial process should be strengthened, and a comprehensive quality control system should be established to promptly identify and resolve issues arising during the trial. In recent years, with the development of digital technology, the informatization of clinical trials has become a trend. Tools such as Electronic Data Capture (EDC) systems and Clinical Trial Management Systems (CTMS) can improve the efficiency and quality of clinical trials, enabling real-time data collection, transmission, storage, and analysis.

(2) Reform of Registration and Approval Systems and Processes

Registration and approval are essential steps for medical equipment to enter the market. Different countries and regions have their own registration and approval systems and processes, which play an important role in ensuring the quality and safety of medical equipment but may also become bottlenecks in the systematic transformation of medical equipment. Traditional registration and approval processes are often cumbersome, with issues such as long approval times and inconsistent standards being prominent. For example, some innovative medical equipment may face difficulties in obtaining timely approval due to unclear approval standards, leading to delayed product launches and missed market opportunities. To promote the systematic transformation of medical equipment, many countries and regions are reforming their registration and approval systems. Measures such as simplifying approval processes, establishing priority approval channels, and clarifying approval standards for innovative products are gradually being adopted. Meanwhile, strengthening international cooperation and coordination in registration and approval, and promoting the internationalization of medical equipment, are also current trends. For example, the CE certification of the European Union has high international recognition, and some countries have reduced duplicate approvals for medical equipment by mutually recognizing CE certifications with the EU, improving market access efficiency.

(3) Market Promotion and Application Strategies

After medical equipment has been successfully developed and obtained registration approval, market promotion and application become crucial. In terms of market promotion, it is necessary to develop scientific and reasonable marketing strategies, precisely targeting different customer groups and

market demands. For high-end medical equipment, it is mainly targeted at large hospitals and specialist hospitals, emphasizing technological advancement, functional complexity, and clinical effects; for grassroots medical equipment, emphasis is placed on ease of operation, cost-effectiveness, and applicability. At the same time, brand building should be strengthened to improve product awareness and reputation. For example, by participating in international and domestic medical exhibitions, academic conferences, and other events, the advantages and features of the products can be showcased, and face-to-face exchanges and communication with customers can be conducted. In terms of application strategies, emphasis should be placed on cooperation with medical institutions to provide comprehensive pre-sales, in-sales, and after-sales services, including equipment installation and debugging, operational training, maintenance and repair, and technological upgrades. Additionally, actively promoting the inclusion of medical equipment in medical insurance reimbursement directories, reducing patients' usage costs, and improving products' market competitiveness and popularity are also essential.

V. Safeguarding Factors for Integrated Innovation and Systematic Transformation of Medical Equipment

(1) Policy and Regulation Support System

Policies and regulations play a guiding and regulatory role in the integrated innovation and systematic transformation of medical equipment. The government encourages enterprises and scientific research institutions to increase investment in medical equipment innovation by formulating industrial policies such as tax incentives, financial subsidies, and research and development funding. For example, tax reductions and exemptions are granted to enterprises engaged in medical equipment research and development, and special research and development funding support is provided for innovative medical equipment projects. Meanwhile, China's regulatory system needs to be improved Ошибка! Источник ссылки не найден.. The government also ensures the quality and safety of medical equipment by formulating strict regulatory regulations such as medical device registration management methods and production quality management standards. Additionally, in terms of intellectual property protection, comprehensive patent laws, trademark laws, and other laws and regulations can protect the legitimate rights and interests of innovators and stimulate their enthusiasm for innovation. The stability and continuity of policies and regulations are crucial for the long-term development of the medical equipment industry, enabling enterprises and research institutions to reasonably plan research and development and market strategies based on the guidance of policies and regulations.

(2) Talent Cultivation and Introduction Mechanism

Integrated innovation and systematic transformation of medical equipment require a large number of high-quality composite talents. Development is the top priority, talent is the first resource, and innovation is the first driving force Ошибка! Источник ссылки не найден.. These talents must not only possess professional knowledge in medicine, biology, engineering, etc., but also be familiar with market operations, laws and regulations, and other knowledge. Therefore, establishing a comprehensive talent cultivation and introduction mechanism is key to safeguarding the development of medical equipment innovation. In terms of talent cultivation, universities and vocational colleges should strengthen the construction of related disciplines, offer interdisciplinary courses, and cultivate students' comprehensive literacy and innovation capabilities. For example, biomedical engineering programs can offer courses such as medical instrument design, medical device regulations, and medical market analysis. Meanwhile, continuing education and training for incumbent personnel should be strengthened, improving

practitioners' professional skills and innovation awareness through academic lectures, professional training courses, and other forms. In terms of talent introduction, preferential policies should be formulated to attract high-level overseas talents and excellent talents from other regions in China to join the field of medical equipment. For example, policies such as housing subsidies, research start-up funds, and educational benefits for children can be provided to attract talents, creating a favorable environment for talent development.

(3) Funding Investment and Risk Sharing Mechanism

Adequate funding is an important safeguard for the integrated innovation and systematic transformation of medical equipment. Various stages such as research and development, clinical trials, registration approval, and market promotion of medical equipment all require substantial financial support. Funding sources mainly include government financial input, corporate self-funded capital, and social capital. Government financial input is mainly used for basic research, key technology research, and the construction of public service platforms; corporate self-funded capital is an important foundation for medical equipment innovation, driving the development of innovative projects through corporate profit accumulation and strategic investments; social capital such as venture capital and private equity investment provides diversified financing channels for medical equipment innovation. Meanwhile, establishing a risk-sharing mechanism is also essential^{Ошибка! Источник ссылки не найден.}. Due to the high risks of medical equipment innovation, it is difficult for a single entity to bear all the risks. By establishing risk investment funds, science and technology

VI. Future Development Trends in Integrated Innovation and Systemic Transformation of Medical Equipment

(1) Trends towards Intelligence and Personalization

With the continuous development of technologies such as artificial intelligence, big data, and the Internet of Things, medical equipment is evolving towards intelligence and personalization^{Ошибка! Источник ссылки не найден.}. Intelligent medical equipment can automatically collect, analyze, and process data, providing doctors with auxiliary diagnostic and treatment decision support. For instance, intelligent diagnostic systems can swiftly and accurately diagnose diseases based on patients' symptoms, medical histories, examination results, and other data, and recommend personalized treatment plans. Personalized medical equipment tailors medical devices and treatment methods to the individual differences of different patients, such as genetic characteristics, physiological parameters, and lifestyle habits. For example, personalized prosthetics can be customized according to factors such as the shape of the patient's residual limb and muscle strength, enhancing wearing comfort and effectiveness. Intelligent and personalized medical equipment will greatly improve the precision and effectiveness of medical services, meeting patients' increasing demands for personalized health needs.

(2) Requirements for Green, Environmental Protection, and Sustainable Development

In the context of globally increasing environmental awareness, green, environmentally friendly, and sustainable development of medical equipment has also become an important trend. In terms of material selection, there will be a greater emphasis on biodegradable, non-toxic, and environmentally friendly materials to reduce environmental pollution. For example, biodegradable biomaterials used in implantable medical devices can naturally degrade in the body after completing their therapeutic mission, avoiding the risks of secondary surgery for removal and environmental harm. In terms of energy utilization, the research and development of low-energy, high-efficiency medical equipment, the

adoption of energy-saving technologies and renewable energy, will reduce energy consumption and carbon emissions. For example, some portable medical devices use solar charging technology, which is convenient for use in wild or remote areas while reducing dependence on traditional energy sources. Additionally, in the design and production processes of medical equipment, attention will be paid to the recycling of resources and minimization of waste, enhancing the sustainable development capabilities of the entire industry chain.

(3) Strengthened Global Cooperation and Resource Integration

The innovation and transformation of medical equipment is a global issue, and future global cooperation and resource integration will be further strengthened. Resource integration has become an important issue for medical device manufacturing enterprises. Ошибка! Источник ссылки не найден. Different countries and regions have their own advantages in the field of medical equipment, and through international cooperation, they can complement each other's advantages and jointly promote the development of medical equipment. For example, developed countries have strong capabilities in high-end technology research and innovation, while developing countries have potential in market demand, cost advantages, and clinical trial resources. The forms of international cooperation will become more diversified, including joint research and development between multinational corporations, academic exchanges and cooperation projects between scientific research institutions, and government-to-government science and technology cooperation agreements. Meanwhile, with the continuous improvement of the global industrial chain, the research and development, production, and sales of medical equipment will undergo more reasonable resource integration globally, improving resource utilization efficiency, reducing production costs, and promoting the global popularization and application of medical equipment.

References

1. Lu Yu, Yu Shufan, Jiang Bingyin, et al. Artificial Intelligence: A Powerful Booster for Chemical, Pharmaceutical, and Medical Research in the New Era - The 2024 Nobel Prize in Chemistry [J/OL]. Journal of Capital Medical University, 1-7 [2024-12-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3662.R.20241202.1022.008.html>.
2. Chen Wei. Discussion on Cost Management Issues in Medical Device Enterprises [J]. Modern Marketing (First Half), 2024, (10): 37-39. DOI: 10.19921/j.cnki.1009-2994.2024-10-0037-013.
3. Hu Jie, Chen Bin, Wang Lingyu, et al. Multidisciplinary Integration and Innovation Drive "Healthy China" [J]. Design, 2021, 34(10): 95-97.
4. Ma Hongyao, Zhang Xiangrong, Shen Junlong. Investigation, Analysis, and Countermeasures on the Research Needs of Young Clinicians [J]. Vocational Education in Health, 2024, 42(22): 138-141. DOI: 10.20037/j.issn.1671-1246.2024.22.37.
5. Li Yufei, Liu Jianping, Zhang Wenqian, et al. Interpretation of the Expanded Statistical Analysis Plan (SAP) Reporting Guidelines and Its Implications for Early Clinical Research of New Drugs [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2024, 24(11): 1347-1351.
6. Yi Ling, Guo Yunjian, Fei Xiaolu, et al. Clinical Use and Management Status of Artificial Intelligence Medical Devices in Foreign Countries [J]. China Digital Medicine, 2024, 19(11): 72-79.

7. Feng Bohua, Luo Jianxu, Liu Hongxiu, et al. Thoughts and Practices on the Cultivation Mode of Talents in Medical Device Engineering in the Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area [J]. China Educational Equipment & Technology, 2024, (14): 135-138.
8. Guo Bin, Chang Zhe, Wang Wen. Dynamic Benefit Allocation Mechanism for Deep Integration of Industry-University-Research Cooperation from the Perspective of Innovation Process [J]. Technology and Innovation Management, 2024, 45(06): 612-623. DOI: 10.14090/j.cnki.jscx.2024.0602.
9. Li Yunfa. Exploration on the Development Trend of Intelligent Management Application in Medical Devices [J]. China's Strategic Emerging Industries, 2024, (30): 44-46.
10. He Qiang. Research on Brand Resource Integration in Cross-border Mergers and Acquisitions of Medical Device Manufacturing Industry [D]. Beijing Jiaotong University, 2013.

УДК 504.54.062.4

SYSTEMATIC REVIEW OF HISTORIC URBAN LANDSCAPE APPROACH TO CULTURAL HERITAGE ADAPTIVE REUSE

Yin Sinan, Ph.D., The School of Architecture and Urban Planning, Faculty of Landscape Architecture, Tongji University, Shanghai, China; **Yin Sinan**, Project Leader of ISO 37173, International Organization for Standardization (ISO) Sub-Committee on Assembled Buildings; **Yin Siyi**, Medical Management Service Guidance Center, National Health and Wellness Commission, Beijing, 100000, China.

Abstract. Adaptive reuse of cultural heritage drives and enables sustainable urban development. In 2011, UNESCO launched the Recommendation on the Historic Urban Landscape (HUL), urging the adoption of a landscape approach to ensure the integration of cultural heritage policies and management issues into urban sustainable development. However, existing research on adaptive reuse in the field of cultural heritage typically focuses on limited perspectives, and the implementation strategies of adaptive reuse face challenges at multiple levels.

This paper reviews the literature on adaptive reuse of cultural heritage within the framework of the Historic Urban Landscape (HUL) approach, conducting a systematic review of over 410 publications from 2010 to early 2024, particularly regarding the understanding and implementation methods of the HUL concept. The aim is to explore how existing academic discussions related to HUL can assist in the adaptive reuse of cultural heritage, as well as to investigate the smooth implementation of the six recommended steps of the HUL approach in the process of adaptive reuse of cultural heritage.

The results indicate that current theoretical research is very rich, but the discussion mainly focuses on the reuse of cultural heritage value, and there is still a lack of operability based on value quantification methods. Additionally, there is a problem of not being fully linked to local heritage discourse and the dynamics of heritage governance. The results also show that the current application of the HUL method mainly focuses on concept interpretation, value recognition, and empirical analysis of stratification, neglecting the assessment of urban heritage vulnerability and the comprehensive consideration of HUL focus points in empirical research.

Keywords: historic urban landscape, cultural heritage, landscape approach, sustainable development, adaptive reuse

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПОДХОДА ИСТОРИЧЕСКОГО ГОРОДСКОГО ЛАНДШАФТА К АДАПТИВНОМУ ПОВТОРНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ

Инь Синан, Инь Синан, Инь Сян

Аннотация. Цель исследования состоит в том, чтобы изучить, как существующие академические дискуссии, связанные с HUL, могут помочь в адаптивном повторном использовании культурного наследия, а также исследовать плавную реализацию шести рекомендуемых шагов подхода HUL в процессе адаптивного повторного использования культурного наследия. Использование методов библиометрического анализа для создания карт совместного появления ключевых слов и анализа временной шкалы, визуального анализа исследовательской литературы в сочетании с документами и сопоставления текущих тенденций в теоретических исследованиях и тематических исследованиях по адаптивному повторному использованию культурного наследия в контексте городских исторических ландшафтов позволило получить следующие результаты. Показано, что текущие теоретические исследования очень богаты, но обсуждение в основном сосредоточено на повторном использовании ценности культурного наследия, и все еще отсутствует операциональность, основанная на методах количественной оценки ценности. Кроме того, существует проблема не полной связи с местным дискурсом наследия и динамикой управления наследием. Результаты также показывают, что текущее применение метода HUL в основном сосредоточено на интерпретации концепций, признании ценностей и эмпирическом анализе стратификации, пренебрегая оценкой уязвимости городского наследия и всесторонним рассмотрением фокусных точек HUL в эмпирических исследованиях.

Ключевые слова: исторический городской ландшафт, культурное наследие, ландшафтный подход, устойчивое развитие, адаптивное повторное использование.

0. Introduction

With the rapid development of cities at an unprecedented speed, urbanization and globalization are accompanied by a series of new problems such as homogenization and uniformity of urban landscape. In this context, in order to overcome these challenges, historic landscape can act as a driver and enabler of sustainable development. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**: enhancing urban livability. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** fostering human well-being, and maintaining urban identity. **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Therefore, the conservation of historic urban landscape plays a role in sustainable urban development. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**

Cultural heritage is an important means to promote and achieve sustainable urban development. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, the definition of cultural heritage protection has been evolving over time. Cultural heritage protection organizations such as the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) and the International Council on Monuments and Sites (ICOMOS) have established a series of charters, treaties, and recommendations on cultural heritage protection. These documents have played a key role in guiding urban heritage protection practices worldwide, making urban heritage protection a crucial component of the field of cultural heritage protection and garnering significant development and widespread attention. Over the

past century, the concept of heritage protection has undergone a series of transformations in terms of protection objects, elements, and philosophies: from individual buildings to expanding to building complexes, historical areas, and then to a broader historical context; the elements of protection have expanded the value connotations of heritage from tangible material to include intangible aspects; the philosophy of protection has shifted from a confrontation between protection and development to a synergy, and from static protection to dynamic protection. These shifts reflect an approach to historical cities with a developmental perspective and spirit (Table 1). Adaptive reuse is one of the important strategies to protect cultural heritage**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, which promotes sustainable urban development by tapping the potential of heritage for recycling**Ошибка! Источник ссылки не найден.**To enhance the integration of heritage management and urban development, in 2011, UNESCO adopted the Recommendation on the Historic Urban Landscape (HUL approach), which is based on a landscape approach aimed at fostering the integration of heritage management with urban development.

Table1. Development of protection scope of historic heritage

Time	File Name	Launch Agency	Scope of Protected Objects
1933	Athens Charter	ICOMOS	Emphasize the protection and use of "historical monuments"
1965	Venice Charter	ICOMOS	Protect the authenticity of "historical monuments"
1972	Convention Concerning the Protection of the World Cultural and Natural Heritag	UNESCO	The protection scope is extended to "groups of buildings"
1976	Nairobi RECOMMENDATION	UNESCO	Put forward the concept of "historical areas"
1979	Burra Charter	World Heritage in Australia	Replace "cultural relics and sites" with the concept of "place"
1987	The Washington Charter	ICOMOS	Extend the concept to historical cities and urban zones on the basis of historical areas
1992	The World Heritage Convention	UNESCO	Expand the scope of cultural heritage
2003	Convention for the Safeguarding of the Intangible Cultural Heritage	UNESCO	Expand the scope of cultural heritage

The core of the Historic Urban Landscape (HUL) concept can be summarized as: stratification, value correlation, and multi-participation (Figure 2). The HUL concept pays attention to the dynamic hierarchy of cultural heritage, emphasizing that "the historical environment should encompass its history, evolution, and characteristics **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, representing a dynamic and continuous process that reflects a shift in perception from traditional static fragments to dynamic historical stratification**Ошибка! Источник ссылки не найден.** At the same time, the HUL concept, starting from the perspective of value, points out that the material form, spatial layout, natural characteristics, and the interrelated "value correlation" of environmental and socio-cultural, economic values should be considered, emphasizing the consideration of multi-party "participatory planning and stakeholder consultation methods".

The HUL concept proposes a theoretical framework and implementation methods for heritage protection, utilization, and management from the perspectives of dynamic historic laying, value correlation, and multi-party participation, expanding the concept of heritage protection and elements,

and emphasizing a holistic view of historical landscape protection. Its inclusive definition helps the wide coverage of the HUL approach, but it cannot be denied that due to the inclusiveness of HUL, there is still room for improvement in the protection scope, protection methods, and operational management. Therefore, early literature focuses on basic theoretical research, discussing the understanding of HUL concepts and theoretical frameworks, and how to apply these theories to actual urban protection and development planning.

At the same time, the inclusiveness of HUL does not fully cover the uniqueness in a specific regional context, resulting in a certain gap between the universal applicability of the concept and in-depth analysis of specific situations. With the clarification of HUL theory, more and more research applies the HUL method to local cultural heritage protection, exploring the possibility of implementing its four toolkits. In case studies, it is possible to fully correspond to the four toolkits, or adjust the implementation order of the four toolkits or add or reduce steps according to needs. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, on the one hand, it is difficult to directly apply the HUL method to different regional policy frameworks, on the other hand, it indicates that there is a lack of guidance at the next level between the application of HUL method from theory to implementation tools. Therefore, in addition to actively responding to the six steps of the HUL method, some cities have also derived a heritage protection framework suitable for local conditions based on the HUL landscape method to solve the problem of poor implementation from concept to practice, such as the PD-PhiM framework in Seville emphasizes the integration of 11 independent local heritage departments into cultural heritage management **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, and the protection practice of Suzhou Ancient City proposes a digital twin structure to help protect measures through digital means to establish a map of cultural elements **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, Nadia et al. attempt to use the Penta Helix model in Amsterdam to classify and identify stakeholders in the protection process, clarifying the roles and contributions of different stakeholders **Ошибка! Источник ссылки не найден.**. These methods demonstrate different work focuses in adapting this new tool to local conditions and promoting its implementation in different cultural and geographical backgrounds.

The HUL method views the urban landscape as a dynamic complex environment, and current protection methods still need to be deepened in dealing with the dynamics of cultural heritage. As the HUL method continues to be implemented globally, it is necessary to determine the acceptable range of boundaries for cultural heritage in change, thus discussing how to apply the six tools of HUL to the adaptive reuse of cultural heritage is crucial.

1. Key Aspects of the HUL Approach

The Historic Urban Landscape (HUL) approach is a comprehensive framework advocated by UNESCO for urban heritage management, which integrates cultural and natural values into the urban planning process. This method transcends the traditional focus on individual monuments and considers a broader urban context and its geographical environment **Ошибка! Источник ссылки не найден.** **Ошибка! Источник ссылки не найден.**. This broader context encompasses both tangible and intangible attributes and values of urban places, treating the city as a whole **Ошибка! Источник ссылки не найден.**. The recommendation emphasizes and calls for the adoption of a landscape approach to incorporate cultural heritage policies and management issues into sustainable urban development. It also provides six key steps and four tools (Figure 1), emphasizing the HUL approach as a tool for sustainable development that highlights the identification of cultural heritage (steps 1, 2), conservation strategies and valorization (steps 3, 4), and stakeholder engagement (steps 5, 6). The HUL approach also emphasizes the need to connect the city's future with its historical landscape to protect

cultural identity. Furthermore, there is a growing interest in exploring the potential of the HUL approach in interdisciplinary field collaboration research, such as disaster risk reduction, constructing landscape spatial perception, applying digital technology, and participatory community governance, among others. In 2016, five years after the introduction of the HUL concept, UNESCO published a new report reflecting the diversity of HUL application worldwide. Currently, a large number of practices in historical urban landscapes have generally established interdisciplinary research teams, including experts and scholars from architecture, planning, history, economy, society, geography, and other disciplines, working with local residents to carry out heritage conservation work, clarify the value of historical towns, and promote sustainable development.

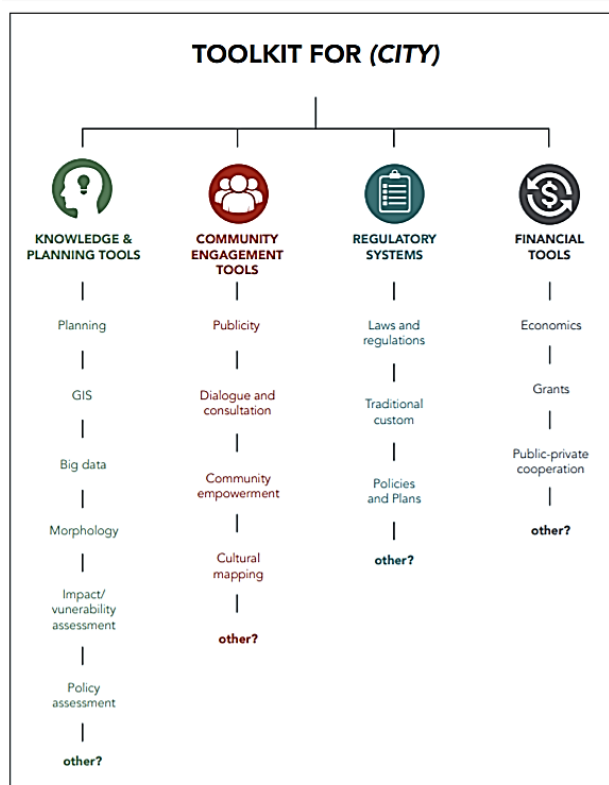


Figure1. HUL Tool Kit

Multi-Scale Perspective: The HUL approach adopts a multi-scale perspective, addressing challenges and solutions at various levels of urban planning and heritage management. This is evident in case studies from cities like Salerno, Italy, and Rijeka, Croatia, where stakeholder engagement workshops identified numerous themes related to adaptive reuse, such as participation, regulatory systems, and knowledge management.

Stakeholder Engagement: Effective adaptive reuse under the HUL approach involves engaging a diverse range of stakeholders, including public, private, civic, and knowledge sectors. This inclusive process helps address conflicts and ensures that the adaptive reuse projects are sustainable and beneficial for all involved parties.

Sustainability and Circular Economy: The HUL approach aligns with circular economy principles by promoting the reuse and repurposing of heritage assets, thereby extending their lifespan and preserving their cultural values. This approach not only conserves resources but also creates shared values and enhances urban livability **Ошибка! Источник ссылки не найден..**

2. Cultural heritage adaptive reuse

The theoretical foundation of adaptive reuse of cultural heritage is rooted in the integration of architectural conservation and the concept of sustainable development. From the perspective of conceptual definition, adaptive reuse emphasizes the retention of the historical value of buildings while endowing them with new functions **Ошибка! Источник ссылки не найден..** This theory has evolved through the architectural conservation trends of the 19th and 20th centuries, gradually forming a theoretical system centered on value assessment **Ошибка! Источник ссылки не найден..** In the contemporary context, the theory of adaptive reuse pays more attention to the cultural memory and genius loci of buildings, guiding the practice of transformation through an in-depth understanding of the original value of buildings **Ошибка! Источник ссылки не найден..** This theoretical framework not only focuses on the protection of the physical form but also emphasizes the connectivity of buildings with the urban context **Ошибка! Источник ссылки не найден..**, providing theoretical support for the sustainable development of architectural heritage. The evolution of conservation principles and methodologies reflects the keeping pace with the times of the concept of cultural heritage protection.

The multi-party participation mechanism and circular economy strategies constitute the practical framework for the adaptive reuse of cultural heritage. The Public-Private Community Partnership (PPCP) model provides a new governance approach for heritage conservation **Ошибка! Источник ссылки не найден..**, effectively integrating various resources and enhancing the feasibility and sustainability of projects. In the urban context, the establishment of an element value assessment system helps to determine the priority of reuse **Ошибка! Источник ссылки не найден..**, while also strengthening the economic viability of reuse projects. Additionally, the application of digital technologies, such as augmented reality, offers new possibilities for the display and utilization of architectural heritage **Ошибка! Источник ссылки не найден..** Interdisciplinary integration has become a significant characteristic of research on the adaptive reuse of cultural heritage. This integration is reflected in the cross-disciplinary studies among architecture, urban planning, sociology, and other fields **Ошибка! Источник ссылки не найден..** By integrating theories and methods from different disciplines, a more comprehensive understanding of the value connotations of architectural heritage can be achieved, providing multidimensional solutions for its reuse. This interdisciplinary research paradigm not only enriches the theoretical system of heritage conservation but also promotes the innovative development of conservation practices, enabling cultural heritage to better adapt to the needs of contemporary society.

3. Methodology

The search for the appropriate literature was an internet-based inquiry that looked for publications using Scopus, Science Direction and Web of Science. By searching for "historical urban landscape" in the title, abstract, and keywords, and applying the inclusion/exclusion criteria (Table 2), approximately 234 articles were identified. The review considered articles published between 1 January 2011 and 1 October 2024. Accordingly, it covered 165 publications composed of books, book chapters, peer-reviewed articles, conference papers, theses, and reviews. Among them, 410 articles were obtained in Scopus, of which 33 were identified; There are 155 articles in ScienceDirect, with 20 remaining after deletion and selection; There are 206 articles in WoS, and after removing those with weak correlation,

there are still 189 articles left. When applying the inclusion/exclusion criteria below, 234 articles remained due to 8 duplication in Science direction and Scopus (Figure 2). In addition, there are more than one publications on the same case study, such as Cuenca in Ecuador; Ballarat, Australia; Compared to the Dresden Valley in Germany, overall, this review of 234 publications reveals 80 cities that can serve as case studies.

Table2 Determining inclusion and exclusion criteria

Database	Wos	Scopus	Science Direct
Criteria	TP=historic urban landscape Or Title,abstract,keywords= (historic urban landscape AND (cultural heritage) AND (adaptive reuse)) AND PY=2011-2024 Languages: English	TS= historic urban landscape Or Abstract= Or Title=historicurban landscape AND PY=2011-2024 Languages: English	TP=historic urban landscape Or Title,abstract,keywords= (historic urban landscape AND (cultural heritage) AND (adaptive reuse)) AND PY=2011-2024 Languages: English
Articles number	189 articles	33 articles	20 articles

The publications were saved in txt format and then loaded into VOSviewer1.6.18 software to run the statistical analysis. The statistical analysis of the corpus of documents combined an inductive categorization method with a deductive data mining method.

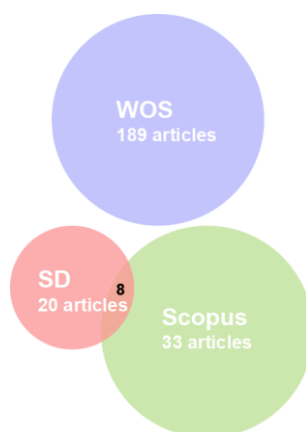


Figure 2. Duplicate articles

4. Results

Import the data into VOSviewer 1.6.18 software for keyword co-occurrence analysis (Figure 3). The high-frequency keywords include landscape, urban, conservation, urbanization, management, vegetation, climate change, ecosystems, heritage, sustainable development, biodiversity, cultural heritage, and historic urban landscape. By examining the map and the high-frequency keywords, it is evident that the academic fields studying HUL are relatively clear, mainly encompassing environmental science, urban studies, and heritage conservation. This also reflects the close relationship between HUL and the protection of cultural heritage, urban construction and sustainable development, and landscape protection and management.

Import the retrieved data into CiteSpace 6.1.R6 software for co-citation analysis, and select the top 10 HUL-related documents with clear DOI information (Table 2), among which there is 1 monograph, and the rest are journal articles (including 2 review papers and 6 research papers, with 1

case study). The themes of the documents focus on the origin of the concept of urban historical landscape, the connotation analysis of urban historical landscape, and discussions on the relationship between urban sustainable development and the protection of urban historical landscape. From the representative foreign literature, it can be seen that HUL-related research is mainly divided into two types: practices in global pilot cities and writings by experts and scholars.

Firstly, since 2011, the World Heritage Centre has selected cultural heritage pilot projects globally to practice and summarize the HUL approach, covering sites such as Mozambique Island in Africa, Stone Town in Zanzibar, Lamu Old Town in Kenya, Amsterdam in the Netherlands, Naples in Italy, Ballarat in Australia, Cuenca in Ecuador, Rawalpindi in Pakistan, and Shanghai and Suzhou in China. Secondly, academic research on the application of HUL theory in the adaptive reuse of cultural heritage has primarily focused on discussions about the current state and existing problems of the HUL method, as well as interpreting the relationship between urban conservation knowledge and the HUL concept, and proposing innovative reform paths for the HUL implementation process and tools. Currently, based on the aforementioned practices and research, a clear set of 6 HUL implementation steps (survey and mapping, identification of values and value-laden characteristics, vulnerability assessment, delimitation of sensitive areas, conservation planning, and formulation of management frameworks) and 4 HUL implementation tools (public participation, knowledge and planning, regulatory systems, and finance) have been established. In addition to pilot cultural heritage sites, some historical towns and city centers in various countries or regions have also conducted research on the protection and management practices of urban historical landscapes. Typical studies include the use of a strategic planning framework for the protection and development of the urban historical landscape of the historical center of Novi Pazar in Serbia, and the development of appropriate and effective strategic models and management tools for the implementation of conservation planning.

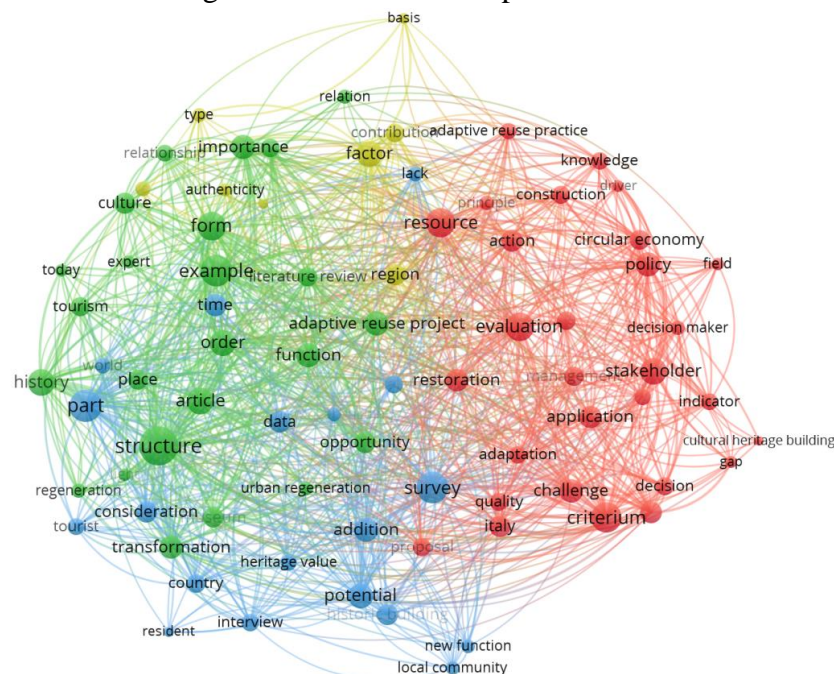


Figure 3. research articles network visualization

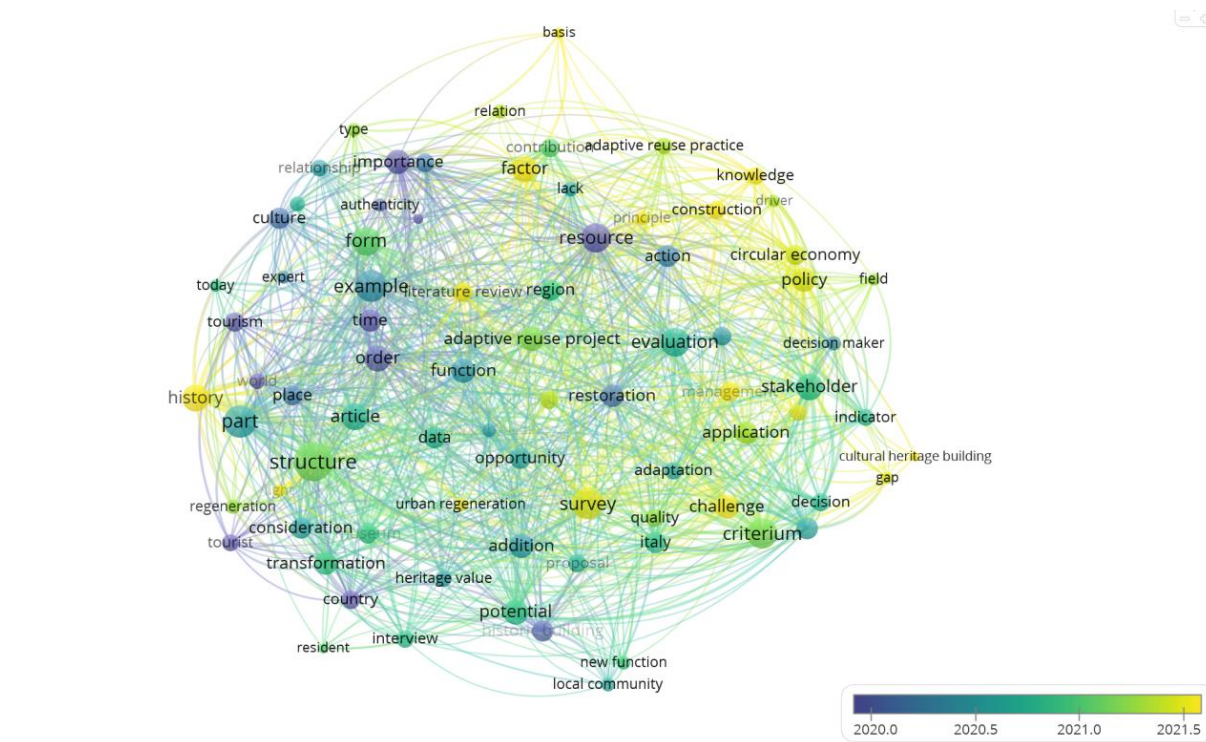


Figure 4. research articles overly visualization

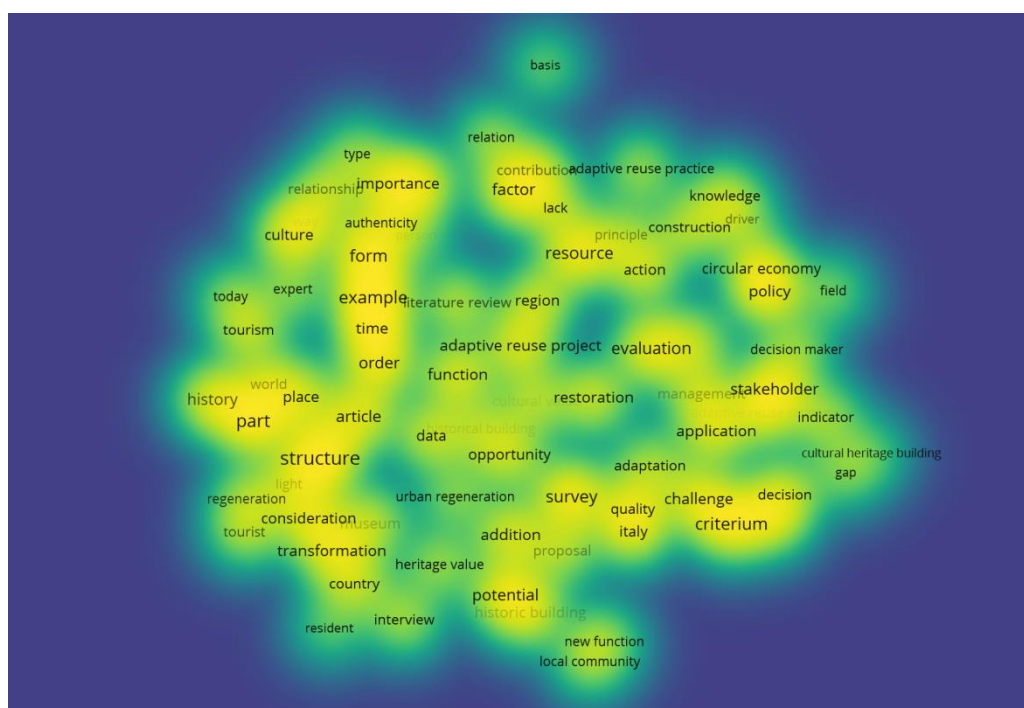


Figure 5. research articles density visualization

5. Discussion

The findings of the literature study show that the academic discussion has mainly focused on the application of an integrated approach that takes into account heritage conservation and management, urban planning, urban design and architecture **Ошибка! Источник ссылки не найден..** Academic discussions have focused on the conceptual framework of HUL, while the path to implementing the plan is still at an early stage in terms of providing an innovative approach to capturing the diversity of cultural

heritage value typologies, developing a consensus on the content of conservation, assessing vulnerability to change and prioritizing actions .

The historic cityscape approach has greatly influenced adaptive reuse strategies by emphasizing the importance of “cultural identity **Ошибка! Источник ссылки не найден.**”, “community participation **Ошибка! Источник ссылки не найден.**” and “sustainability **Ошибка! Источник ссылки не найден.**” reuse strategies. These themes emphasize the need to preserve cultural heritage while adapting them for contemporary use, ensuring that the value and significance of these buildings are preserved for future generations.

The Historic Urban Landscape (HUL) approach provides a new theoretical framework and practical path for the protection of cultural heritage. This method emphasizes the integrity and dynamism of urban heritage, viewing cultural heritage as an integral part of urban development (Pintossi, 2021) (Rodwell, 2018)**Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден..** In practice, the HUL approach focuses on combining heritage conservation with urban renewal, ensuring the continuity of heritage values and the updating of urban functions through systematic assessment and multi-level analysis (Gražulevičiūtė-Vileniškė, 2021) (El-Bastawissi, 2022)**Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден..** This method not only pays attention to the physical form of individual buildings but also emphasizes their interactive relationship with the surrounding environment and their role in urban development.

Cultural heritage adaptive reuse presents new trends under the framework of the historic urban landscape. Traditional architectural conservation has shifted from a focus on the protection of the physical entity to a more comprehensive approach that includes functional updates and environmental coordination (Pérez, 2022) (Foster, 2021)**Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден..** Adaptive reuse strategies emphasize preserving the historical characteristics of a building while endowing it with new social functions, achieving the joint inheritance of tangible and intangible heritage. This strategy includes not only the protection and transformation of architectural forms but also functional replacement and spatial reorganization at multiple levels to meet the needs of contemporary urban life (Spina, 2023)**Ошибка! Источник ссылки не найден..**

In terms of spatial integration, cultural heritage adaptive reuse needs to maintain harmony with the urban fabric and historical context. Research indicates that successful adaptive reuse projects often manage to integrate organically with modern urban functions while preserving local characteristics (Li, 2024) (Jiang, 2023)**Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден..** This integration is not only reflected in the physical space but also includes the inheritance and development of historical and cultural values. By conducting in-depth analysis of urban landscape features, a better understanding of the relationship between heritage buildings and their surroundings can be achieved, leading to more targeted reuse strategies (Yin, 2022)**Ошибка! Источник ссылки не найден..**

Case studies show that there are innovative practices in cultural heritage adaptive reuse in different regions. From Amsterdam's circular city plan to the protection of historic districts in Suzhou, these practices demonstrate a variety of adaptive reuse models (Pintossi, 2021) (Jiang, 2023)**Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден..** Especially in the protection of Silk Road cultural heritage, by combining cultural ecosystem theory with tourism development, the sustainable use of heritage has been achieved (Yu, 2023)**Ошибка! Источник ссылки не найден..** These cases emphasize the importance of innovating in protection and developing in utilization.

Cultural heritage adaptive reuse has multiple positive impacts on urban sustainable development. From an environmental perspective, it helps reduce construction waste and improve resource efficiency; from a social perspective, it promotes cultural heritage and community identity; from an economic perspective, it creates new opportunities for development and value growth (Foster, 2021) (Tu, 2024). **Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден..** Guided by the historic urban landscape approach, this reuse model can better balance the relationship between protection and development, providing new momentum for urban sustainable development.

References

1. United Nations General Assembly Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. Available online: <https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/21252030AgendaforSustainableDevelopmentweb.pdf> (accessed on 21 January 2020).
2. Ost, C. Revisiting Heritage Conservation in its Social and Economic Background. In Proceedings of the LDE Heritage Conference on Heritage and the Sustainable Development Goals, Delft, The Netherlands, 26–28 November 2019; Pottgiesser, U., Fatorić, S., Hein, C., de Maaker, E., Pereira Roders, A., Eds.; TU Delft Open: Delft, The Netherlands, 2021; pp. 280–289.
3. Ji X, Shao L, Du Y. Collaborating with local communities to identify improvement priorities for historic urban landscape based on residents' satisfaction: An application of asymmetric impact-performance analysis in Dandong, China[J]. Sustainability, 2020, 12(4): 1463.
4. CHCfE Consortium Cultural Heritage Counts for Europe. Available online: www.encatc.org/culturalheritagecountsforeurope (accessed on 5 September 2018).
5. Winter, T. Climate change and our heritage of low carbon comfort. Int. J. Herit. Stud. 2016, 22, 382–39.
6. Burnham, B. Towards a New Heritage Financing Tool for Sustainable Development. In Proceedings of the Transdisciplinary Multispectral Modeling and Cooperation for the Preservation of Cultural Heritage, Athens, Greece, 10–13 October 2018; Moropoulou, A., Korres, M., Georgopoulos, A., Spyarakos, C., Mouzakis, C., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 20.
7. Mora, L.; Bolici, R. How to Become a Smart City: Learning from Amsterdam. In Proceedings of the Smart and Sustainable Planning for Cities and Regions. SSPCR 2015, Bolzano, Italy, 19–20 November 2015; Bisello, A., Vettorato, D., Stephens, R., Elisei, P., Eds.; Green Energy and Technology. Springer: Cham, Switzerland, 2017; pp. 251–266, ISBN 978-3-319-44898-5.
8. Tweed, C.; Sutherland, M. Built cultural heritage and sustainable urban development. Landsc. Urban Plan. 2007, 83, 62–69.
9. Labadi, S.; Giliberto, F.; Rosetti, I.; Shetabi, L.; Yildirim, E. Heritage and the Sustainable Development Goals: Policy Guidance for Heritage and Development Actors. Available online: https://www.icomos.org/images/DOCUMENTS/Secretariat/2021/SDG/ICOMOS_SDGs_Policy_Guidance_2021.pdf (accessed on 10 May 2021).
10. Fusco Girard, L. The circular economy in transforming a died heritage site into a living ecosystem, to be managed as a complex adaptive organism. Aestimum 2020.
11. ICOMOS International Charter for the Conservation and Restoration of Monuments and Sites (The Venice Charter 1964). Available online: https://www.icomos.org/charters/venice_e.pdf (accessed on 3 November 2020).
12. Heath, T. Adaptive re-use of offices for residential use: The experiences of London and Toronto. Cities 2001, 18, 173–184.

13. Fusco Girard, L. The circular economy in transforming a died heritage site into a living ecosystem, to be managed as a complex adaptive organism. *Aestimum* 2020.
14. Turner M. UNESCO Recommendation on the Historic Urban Landscape¹[J]. *Understanding heritage: Perspectives in heritage studies*, 2013, 1: 77.
15. Hoda Zeayter; Ashraf Mansour Habib Mansour. Heritage conservation ideologies analysis – Historic urban Landscape approach for a Mediterranean historic city case study[J]. *HBRC Journal*, 2017: S168740481730007x.
16. Rey-Pérez J, Avellán D V. Towards the implementation of the historic urban landscape approach in the Guayaquil waterfront (Ecuador): a sco** case study[J]. *The Historic Environment: Policy & Practice*, 2018, 9(3-4): 349-375.
17. Hidalgo-Sánchez F M, Carrascal-Pérez M F, Rey-Pérez J, et al. Cultural heritage, sustainability, conservation, and social welfare. A management plan for the historic municipal buildings of Seville (Andalusia, Spain)[J]. *The Historic Environment: Policy & Practice*, 2022, 13(4): 426-458.
18. 杨滔,李晶,李梦垚,等.苏州古城历史文化遗产保护与活化的数字孪生方法[J].*城市规划学刊*, 2024,(01):82-90.DOI:10.16361/j.upf.202401010.
19. Pintossi N, Ikiz Kaya D, Pereira Roders A. Identifying challenges and solutions in cultural heritage adaptive reuse through the historic urban landscape approach in Amsterdam[J]. *Sustainability*, 2021, 13(10): 5547.
20. Amoruso G. The image of historic urban landscapes: Representation codes[M]//*Geospatial research: Concepts, methodologies, tools, and applications*. IGI Global, 2016: 344-372.
21. Huybrechts E. The historic urban landscape and the Metropolis[J]. *Built Heritage*, 2018, 2(4): 20-30.
22. Sykes, O., and C. Ludwig. 2015. "Defining And Managing The Historic Urban Landscape: Reflections On The English Experience And Some Stories From Liverpool." *European Spatial Research and Policy* 22 (2): 9–35. doi:10.1515/esrp-2015-0023.
23. Francesco Bandarin; Ron van Oers; "Reconnecting The City : The Historic Urban Landscape Approach and The Future of Urban Heritage", 2014. (IF: 4)
24. Gabriel Victor Aves Caballero; "The Role of Natural Resources in The Historic Urban Landscape Approach", *JOURNAL OF CULTURAL HERITAGE MANAGEMENT AND SUSTAINABLE ...*, 2016. (IF: 3)
25. 周详,孙泽仪,刘轩轩.数字足迹支持下的历史性城市景观空间感知与游憩体验研究[J].*新建筑*, 2022,(01):10-15.
26. Zhao X, Marnane K, Greenop K. The role of digital technologies in recording values of human settlements: testing a practical Historic Urban Landscape approach in China and India[J]. *Digital Creativity*, 2021, 32(4): 253-274.
27. Engelhardt R A, Khor N. Community-focused urban regeneration: Preserving and activating the Historic Urban Landscape in Malaysian cities[M]//*The Routledge Handbook on Historic Urban Landscapes in the Asia-Pacific*. Routledge, 2019: 427-444.
28. UNESCO (2016), "Culture urban future. Global report on culture for sustainable urban development", available at: <http://unesdoc.unesco.org/images/0024/002459/245999e.pdf>.
29. Pintossi N, Ikiz Kaya D, Pereira Roders A. Assessing cultural heritage adaptive reuse practices: Multi-scale challenges and solutions in Rijeka[J]. *Sustainability*, 2021, 13(7): 3603.

30. Pintossi N, Kaya D I, Roders A P. Cultural heritage adaptive reuse in Salerno: Challenges and solutions[J]. *City, Culture and Society*, 2023, 33: 100505.
31. Pintossi N, Ikiz Kaya D, Pereira Roders A. Identifying challenges and solutions in cultural heritage adaptive reuse through the historic urban landscape approach in Amsterdam[J]. *Sustainability*, 2021, 13(10): 5547.
32. Pérez A J Y, Verbakel E. The role of adaptive reuse in historic urban landscapes towards cities of inclusion. The case of acre[J]. *Journal of cultural heritage management and sustainable development*, 2022 (ahead-of-print).
33. Bullen P A, Love P. Adaptive reuse of heritage buildings[J]. *Structural Survey*, 2011, 29: 411–421. Mehr S Y.
34. Mehr S Y. Analysis of 19th and 20th Century Conservation Key Theories in Relation to Contemporary Adaptive Reuse of Heritage Buildings[J]. *The Heritage*, 2019.
35. Malathouni C. *UnDoing Buildings: Adaptive Reuse and Cultural Memory*, by Sally Stone. Routledge, New York, 2019. 266pp. ISBN 9781138226616[J]. *Built heritage*, 2022.
36. Rodríguez M D, López D L, Bardón C C. The role of cultural heritage in urban reuse[C]//*Proceedings HERITAGE 2022 - International Conference on Vernacular Heritage: Culture, People and Sustainability*. , 2022.
37. Aiello S H. Exploring Public-Private-Community Partnerships in Governing Cultural Heritage Adaptive Reuse Projects[J]. *Social Science Research Network*, 2024.
38. Ebejer J, Staniewska A, Środulska-Wielgus J, Wielgus K. Values as a base for the viable adaptive reuse of fortified heritage in urban contexts[J]. *Muzeológia a Kultúrne Dedičstvo*, 2023.
39. Baratta A F L, Finucci F, Magarò A. Regenerating Regeneration: augmented reality and new models of minor architectural heritage reuse[J]. *Vitruvio: International Journal of Architectural Technology and Sustainability*, 2018.
40. Sharifi A. Most appropriate time for the adaptive reuse of historic buildings using ARP model[J]. *Property Management*, 2019, 38: 109–123.
41. Ginzarly M, Houbart C, Teller J. The Historic Urban Landscape approach to urban management: a systematic review[J]. *International Journal of Heritage Studies*, 2019, 25(10): 999-1019.
42. Mısırlısoy D, Günçe K. Adaptive reuse strategies for heritage buildings: A holistic approach[J]. *Sustainable cities and society*, 2016, 26: 91-98.
43. De Gregorio S, De Vita M, De Berardinis P, et al. Designing the Sustainable Adaptive Reuse of Industrial Heritage to Enhance the Local Context. *Sustainability* 2020, 12, 9059[EB/OL]. (2020)
44. Arfa F H, Zijlstra H, Lubelli B, et al. Adaptive reuse of heritage buildings: From a literature review to a model of practice[J]. *The Historic Environment: Policy & Practice*, 2022, 13(2): 148-170.
45. Rodwell D. The Historic Urban Landscape and the Geography of Urban Heritage[J]. *The Historic Environment: Policy & Practice*, 2018, 9: 180–206.
46. Pintossi N, Kaya D I, Roders A P. Identifying Challenges and Solutions in Cultural Heritage Adaptive Reuse through the Historic Urban Landscape Approach in Amsterdam[J]. *Sustainability*, 2021, 13: 5547.
47. Gražulevičiūtė-Vileniškė I, Šeduikytė L, Daugėlaitė A, Rudokas K. Links between heritage building, historic urban landscape and sustainable development: systematic approach[J]. *Landscape architecture and art*, 2021.
48. El-Bastawissi I Y, Raslan R, Mohsen H, Zeayter H. Conservation of Beirut's Urban Heritage Values Through the Historic Urban Landscape Approach[J]. *Urban Planning*, 2022.

49. Pérez A J Y, Verbakel E. The role of adaptive reuse in historic urban landscapes towards cities of inclusion. The case of Acre[J]. *Journal of Cultural Heritage Management and Sustainable Development*, 2022.
50. Foster G, Saleh R. The Adaptive Reuse of Cultural Heritage in European Circular City Plans: A Systematic Review[J]. *Sustainability*, 2021.
51. Spina L D. A Prefeasibility Study for the Adaptive Reuse of Cultural Historical Landscapes as Drivers and Enablers of Sustainable Development[J]. *Sustainability*, 2023.
52. Li X, Zhou X, Weng F, Ding F, Wu Y, Yi Z. Evolution of cultural landscape heritage layers and value assessment in urban countryside historic districts: the case of Jiufeng Sheshan, Shanghai, China[J]. *Heritage Science*, 2024, 12: 1–19.
53. Jiang J, Zang T, Xing J, Ikebe K. Spatial Distribution of Urban Heritage and Landscape Approach to Urban Contextual Continuity: The Case of Suzhou[J]. *Land*, 2023.
54. Yin S, Guo X, Jiang J. Extracting the Urban Landscape Features of the Historic District from Street View Images Based on Deep Learning: A Case Study in the Beijing Core Area[J]. *ISPRS Int. J. Geo Inf.*, 2022, 11: 326.
55. Yu J, Safarov B, Yi L, Buzrukova M, Janzakov B. The Adaptive Evolution of Cultural Ecosystems along the Silk Road and Cultural Tourism Heritage: A Case Study of 22 Cultural Sites on the Chinese Section of the Silk Road World Heritage[J]. *Sustainability*, 2023.
56. Tu L. Optimization of Heritage Management Mechanisms through the Prism of Historic Urban Landscape: A Case Study of the Xidi and Hongcun World Heritage Sites[J]. *Sustainability*, 2024.

УДК 616.89-02-082.6

ANALYSIS AND RESEARCH ON INFORMATION SYSTEM BASED ON HOSPITAL SECURITY CONSTRUCTION SECURITY CONSTRUCTION OF NATIONAL THIRD-LEVEL PUBLIC HOSPITALS

Yin Siyi, Medical Management Service Guidance Center, National Health and Wellness Commission, Beijing, 100000, China; **Yin Sinan**, Ph.D., The School of Architecture and Urban Planning, Faculty of Landscape Architecture, Tongji University, Shanghai, China; **Yin Boyue**, Project Leader of ISO 37173, International Organization for Standardization (ISO) Sub-Committee on Assembled Buildings **Wang Kexin**, Beijing Yao Medical Hospital, Beijing, 100000, China; **YU Hongze**, Tsinghua University, postdoctor, Beijing, 100084; **Zhang Zhaotianyi**, School of Energy and Power Engineering, Xi'an JIAOTONG University, Xi'an, 710049

Abstract. Purpose: To analyze the impact of policies related to the introduction of safe hospitals in tertiary public hospitals across the country on the security of medical institutions nationwide. Methods: using interrupted time series analysis method, based on the national hospital security construction information system to collect data and analyze the changes in the national hospital security construction from 202 to the present. RESULTS: Safe hospital-related policies have a significant impact on hospital security construction, and further promotion of the construction of safe hospitals in the normal state is facing challenges. It is recommended to gradually establish a safe hospital hospital security system at the national level.

This work is supported by a grant from the Guoqiang Institute, Tsinghua University(No.2021GQG0001).Supported by Institute for Urban Governance and Sustainable Development, Tsinghua University (No. A-20230217) .

Keyword : Safe Hospital; Security Management; Hospital Safety

АНАЛИЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ СОЗДАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ БОЛЬНИЦЫ. ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ БОЛЬНИЦ ТРЕТЬЕГО УРОВНЯ

Инь Сии, Инь Синан, Инь Боюэ, Ван Кэсинь, Юй Хунцзе, Чжан Чжаотианьи

Аннотация. Цель работы - проанализировать влияние политики, связанной с созданием безопасности в государственных больницах третичного уровня по всей стране, на безопасность медицинских учреждений по всей стране. Методы: использование метода анализа прерывистых временных рядов на основе национальной информационной системы безопасности больниц для сбора данных и анализа изменений в строительстве безопасности национальных больниц с 2022 года по настоящее время. Политика, связанная с безопасными больницами, оказывает значительное влияние на строительство безопасности больниц, и дальнейшее продвижение строительства безопасных больниц в нормальном состоянии сталкивается с трудностями. Рекомендуется постепенно создавать систему безопасности безопасных больниц на национальном уровне.

Эта работа поддерживается грантом Института Гоцян, Университета Цинхуа (№ 2021GQG0001). Поддерживается Институтом городского управления и устойчивого развития, Университета Цинхуа (№ А-20230217).

Ключевые слова: Безопасная больница; Управление безопасностью; Безопасность больницы

1. Introduction

Hospitals belong to special open public places, usually with a large footprint, dense buildings, dense and complex background and other characteristics, especially large hospitals with many laboratories, the use of hazardous chemicals, the risk of production safety accidents is high. Hospitals as a place where social conflicts are more concentrated, the occurrence of any emergencies are enough to cause a high degree of concern. For public hospitals, safety issues involve various situations including natural disasters, accidents and calamities, public health incidents and social security incidents, etc., while the unique medical violence and medical incidents have increased the complexity of security risks in hospitals.

2. Peaceful hospital construction situation and requirements

The Party Central Committee and the State Council have always attached great importance to the maintenance of normal medical order and the construction of a harmonious doctor-patient relationship work. General Secretary Xi Jinping has repeatedly made important instructions and approvals, requiring care and concern for medical workers, and cracking down on illegal and criminal behaviors related to medicine in accordance with the law. In recent years, the NHSC, together with the Central Political and Law Commission, the Supreme Court, the Supreme Prosecutor's Office, the Ministry of Public Security, the Ministry of Justice and other departments, relying on the platform of the National Working Group on Safe Hospitals Construction, has thoroughly implemented the important instructions of the central leading comrades, and, with the people as the center, has focused on the “construction of the two systems” (perfecting the mechanism and strengthening the rule of law), and insisted on the “two-handed approach”. “two hands” (one hand to crack down on illegal and criminal activities related to medical care, the other hand to grasp the long-term mechanism for the prevention and handling of medical disputes), and has achieved significant results, medical personnel practice environment and patient order has been effectively improved.

At present, the situation of hospital security work is still serious. In order to conscientiously implement the spirit of General Secretary Xi Jinping's important instructions, further safeguard normal medical order, protect the personal safety of medical personnel, and create a good treatment environment for both doctors and patients, the 2021 National Health and Health Commission, in conjunction with the Central Political and Law Commission, the Central Office of Internet Information Office, the Supreme Court, the Supreme Prosecutor's Office, the Ministry of Public Security, the Ministry of Justice, the State Administration of Traditional Chinese Medicine and other departments, issued the “Guidance Opinions on Promoting the Security and Order in Hospitals Guiding Opinions on Promoting Hospital Safety and Order Management (the Opinions). In the working principles of the opinion, it is clearly stated that “prevention and disposal are combined, traditional methods and modern science and technology are combined, the construction of security systems is combined with comprehensive social management, security checks are combined with convenience for the public, the level and emergency are connected, the police and medical personnel are linked, synergy and cooperation are promoted systematically, and categorized policies are applied and focused.” To further maintain medical order, create a favorable diagnosis and treatment environment, and protect the life safety of medical personnel.

This study selected the national tertiary public hospitals as the research object, the use of interrupted time series analysis method, through the national security construction information system to integrate data, analyze the security construction changes in hospitals before and after the release of the policy of safe hospitals, and quantitatively assess the impact of the health policy on hospital security, for the continuation of the introduction of the health management policy to improve the level of management of the hospital security and order and the health care institutions to enhance the hospital's security and prevention capabilities, to Doing a good job of strengthening the hospital security early warning mechanism, protecting the safety of medical staff and patients, and providing a safer environment for medical staff and patients for diagnosis and treatment, as well as the long-term development of hospitals and the harmony of doctor-patient relationship provides a strong guarantee¹.

3. Information and Methods

3.1. Data sources

The data come from the medical data statistical analysis report of the national hospital security information system platform from 2021 to 2024. The system is oriented to the national third-level public hospitals to collect data related to the security construction situation of medical institutions on a monthly basis, which is highly representative of the security construction of medical institutions.

3.2. Selection of Indicators

According to the requirements of the Guiding Opinions on Strengthening the Construction of Security Systems in Hospitals (No. 28 of Medical Development of the State Health Office [2013], hereinafter referred to as the Guiding Opinions), after consulting with the Ministry of Public Security, and in order to alleviate the burden of hospitals to fill in the report, seven indicators are selected among the many indicators of security system construction, which are: "Whether or not to set up a full-time defense department" "Whether the number of security guards meets the standard" "Whether there is a police station in the hospital" "Whether to install a key alarm device" "Whether a key alarm device is connected to the whether the key alarm device is connected to the public security organs", "whether the main entrances and exits are fully covered by security check", and "whether the overall security system of the hospital meets the standard". The relevant data of the seven indicators were extracted from the hospital security information system and analyzed.

3.3. Statistical method

Microsoft Excel2016 was used to filter the data and establish data sets and data graphics.

4. Results

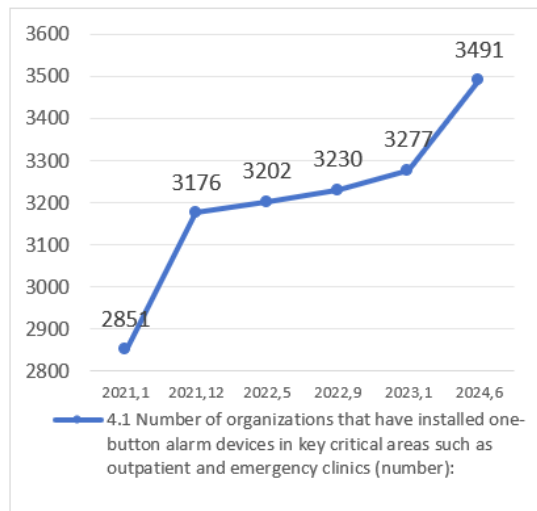
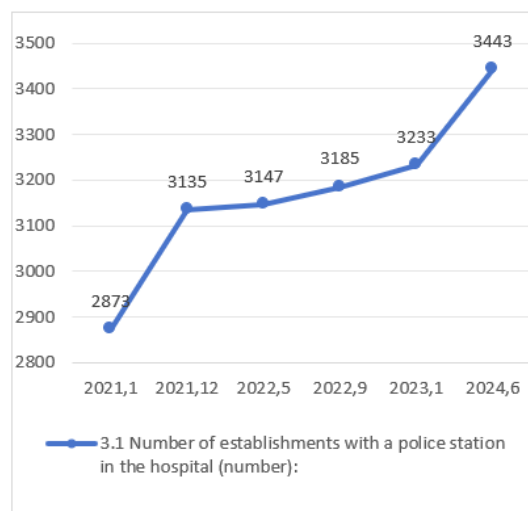
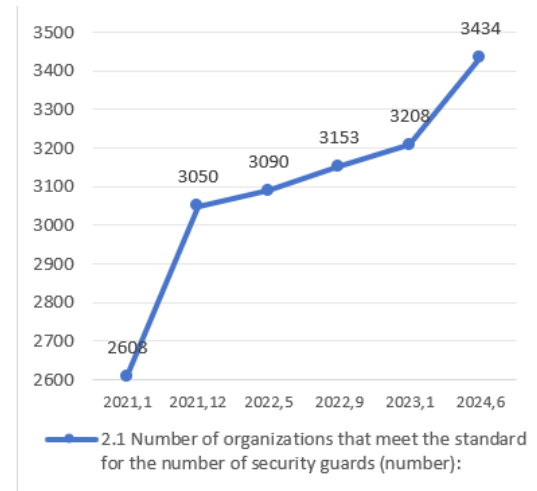
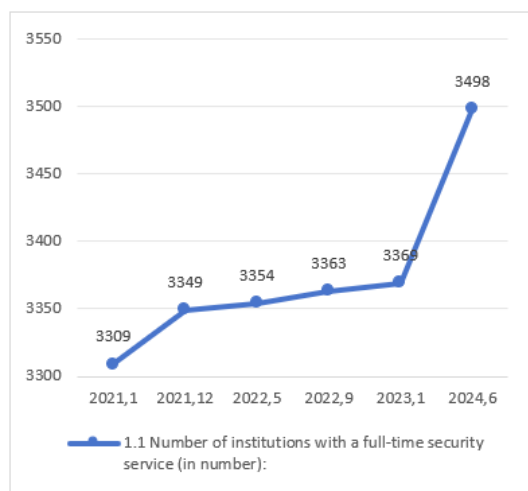
As shown in Table 1 Figure 1, the hospital security information system since 2021, the indicators of the data gradually improved, medical institutions with full-time security department institutions from 3309 to 3498; security personnel to meet the standards of institutions have from 77.21% to 98.11%; set up a police room institutions from 85.05% to 98.37%; the number of institutions installing one-key alarm device from 2851 to 3491; and a key alarm device access to public security organs from 1545 to 3316; the main entrance and exit security check full coverage of the number of institutions from Yuan 1405 to 3211; security system to meet the standard institutions from 2937 political 3438.

One of the key alarm device access to public security rose the most, from the original 45.74% growth to 94.74%, or 53.4%. In addition, the 7 indicators only security system to meet the standard rate in 2021 there is a landing, and then gradually increased, the current security system to meet the standard of medical institutions to reach 98.23%. At present, the medical institutions that can realize the requirements of the 7 indicators have reached more than 90%, and the construction of hospital security system has made some progress in general. Compared with other indicators, the medical institutions that

can realize the full coverage of security check at the main entrances and exits of the hospital are fewer, and only 91.74% of the medical institutions can realize it.

Table 1 Extracted data from the National Hospital Security Construction Information System

date	2021.1	2021.12	2022.5	2022.9	2023.1	2024.6
1.1 Number of institutions with a full-time security service (in number):	3309	3349	3354	3363	3369	3498
2.1 Number of organizations that meet the standard for the number of security guards (number):	2608	3050	3090	3153	3208	3434
3.1 Number of establishments with a police station in the hospital (number):	2873	3135	3147	3185	3233	3443
4.1 Number of organizations that have installed one-button alarm devices in key critical areas such as	2851	3176	3202	3230	3277	3491
5.1 Number of organizations with one-button alarm devices connected to public security organs (number):	1545	2236	2296	2382	2526	3316
6.1 Number of institutions with full security coverage at major hospital entrances and exits (个) :	1405	2305	2437	2697	2927	3211
7.1 Number of institutions with security systems that meet the standards (number):	2973	2914	2968	3044	3125	3438



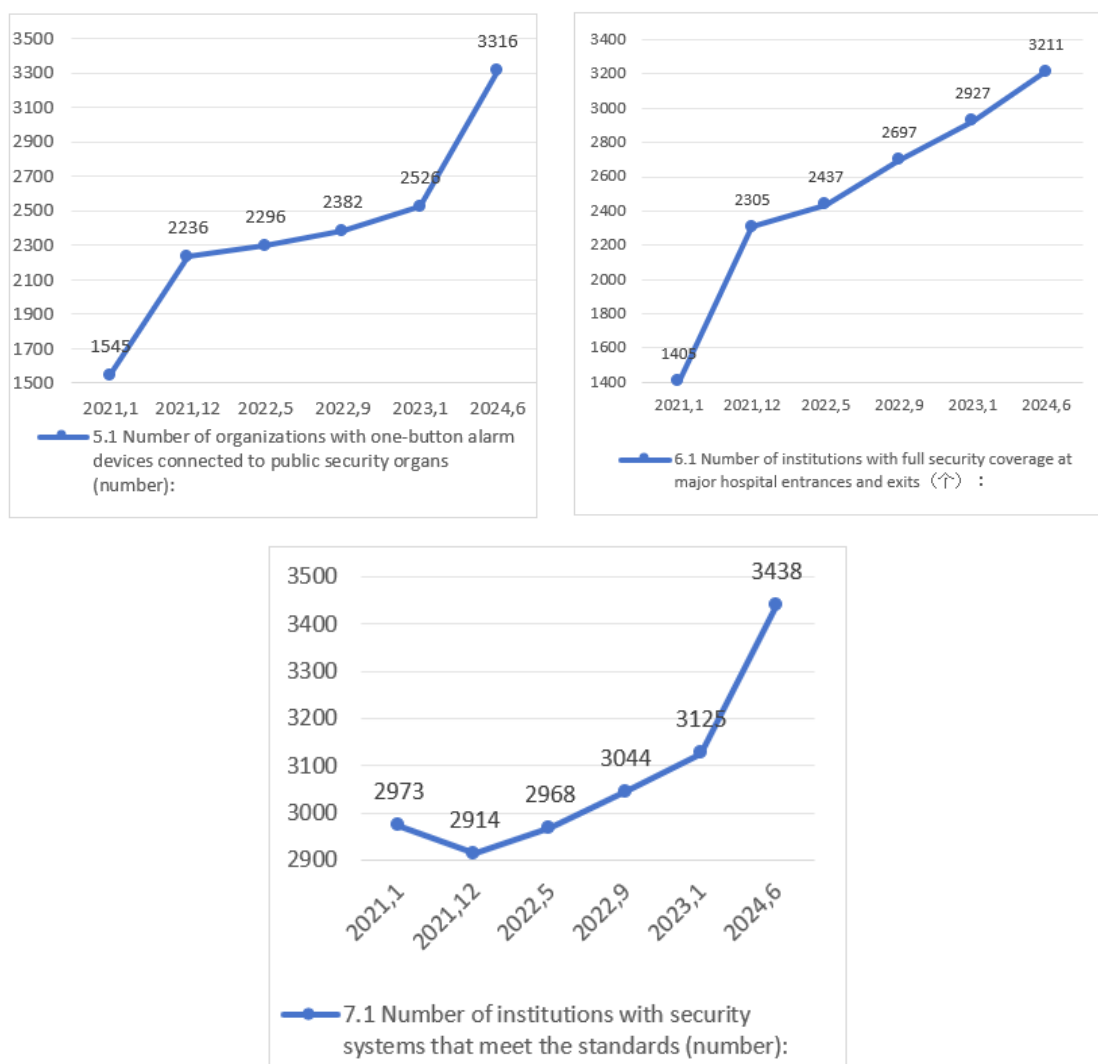


Figure 1 Map of data for the 7 indicators

5. Discussion

5.1 Hospital security construction results

After the completion of the hospital security system, the coordination and supervision of the construction of security in the nation's tertiary public hospitals, from the statistics of recent years, the tertiary public hospitals have made some progress in security construction. First of all, the construction of the hospital police room has been strengthened and equipped with the necessary police force. Secondly, hospital security checks have been carried out in an orderly manner, with large hospitals implementing security checks at major entrances and exits and equipping them with appropriate security equipment, such as metal detector gates and X-ray security checking equipment, in order to prevent dangerous items from entering the hospital. In addition, an information-sharing and early-warning mechanism for high-risk attendees has been established, and intelligent and precise warnings have been realized through the hospital safety and security information platform to maximize the prevention of early-warning risk factors. These developments show that the hospital security system is gradually improving, and the consultation environment is gradually improving, which indirectly improves the quality of medical services, protects the lives and properties of medical staff and the medical public, and maintains the safety and stability of the health and health system.

5.2 Challenges facing hospital security construction

From the current data, we can see that fewer medical institutions can be realized in the main entrance and exit of the hospital to cover the security check, exposing the current challenges of hospital security and the future direction of improvement. The reasons for the difficulty of achieving full coverage of the main entrance and exit security checkpoints in public hospitals across the country mainly include the following:

First of all, personnel mobility management is difficult. Public hospitals, especially large hospitals, the environment of open space, large flow of people, frequent entry and exit of personnel, complex identity of personnel. It is difficult to rely only on manual management, and there are security risks. Secondly, the entrance and exit settings are unreasonable. Most hospital entrances and exits are set up to varying degrees of irrationality, and some hospitals still have mixed pedestrian and vehicular traffic, increasing the level of risk and potential danger. Finally, insufficient capital investment. There are problems with the management of funds in public hospitals, a lack of precision in the forecasting of the use of funds, and unscientific budgeting, which leads to a possible lack of sufficient funds to support the full coverage of security checkpoints in the actual implementation.

These factors combine to make full coverage of security checkpoints at major entrances and exits in public hospitals nationwide difficult to achieve. Solving these problems requires multifaceted efforts, including improving the setup of entrances and exits, increasing financial investment, improving security equipment and means, strengthening personnel training and management, establishing effective disposal processes, and strengthening social co-governance and rule of law publicity and education.

5.3 Development direction of security construction in medical institutions

From the national level but also continue to coordinate the strengthening of hospital security system construction, strengthen the hospital security construction of multi-dimensional quantitative assessment, a comprehensive understanding of the effectiveness of the hospital security construction, and for the further development of the improvement of hospital security construction related policies to provide a basis. Implementation of classification and step-by-step promotion: according to the size, type and level of hospitals, classification and promotion of hospital security work, and refinement of the implementation rules and standards for the construction of hospital security systems. Relying on the hospital security information system platform, improve the multi-departmental linkage and coordination work mechanism, summarize and promote the good experience of various places in a timely manner, and solidify it in the form of a system to form a long-term mechanism².

At the same time, medical institutions should strengthen the construction of hospital police offices, equipped with the necessary police force, carry out security checks in an orderly manner, establish a security check system, set up an information-sharing and early warning mechanism for high-risk patients, and maximize the prevention of early warning of dangerous factors, as well as indirectly through the optimization of the process, improvement of the quality of service, and enhancement of emergency response capabilities, which are closely linked to the overall operational efficiency of the hospital and patient satisfaction.

References

1. Yu Yang, Huang Beiqi, Cai Weihua. Hospital security management under the perspective of safe hospital[J]. Modern Occupational Safety, 2024(7):81-82. DOI:10.3969/j.issn.1671-4156.2024.07.031.

2. Yang F.Y.. Challenges and countermeasures of hospital security construction under the new situation of post epidemic[J]. Chinese and foreign exchange, 2021, 28(11): 372.

УДК 615

ADVANCES IN PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF ANTITHROMBOLYTIC DRUGS

Huiliang Liang, Doctorate, Senior Engineer, Chairman, Shandong Luhua Longxin Technology Co., LTD, lianghuiliang999@163.com, Jining Shandong; **Kun Li**, Master, Pharmacist in Charge, Deputy Director, Shandong Luhua Longxin Technology Co., LTD, 1751774088@qq.com, Jining Shandong; **Chengmei Zhou**, Master, Assistant Engineer, Academic Manager, Shandong Luhua Longxin Technology Co., LTD, zcm18340078297@163.com, Jining Shandong.

Abstract: Purpose: To summarize the different types and application scenarios of hemolytic anticoagulant drugs currently used in clinical practice and systematically explain their pharmacological effects. Results: Thrombolytic therapy, also known as clot-dissolving drugs, is a breakthrough treatment method that has saved countless lives. It has been used in the clinical field to treat complaints of venous and arterial thromboembolism, which is the leading cause of death. Currently, there are different types of thrombolytic drugs on the market: alteplase, anti-istreplase, urokinase, streptokinase, tenecteplase, and so on. Conclusion: Alteplase will still be the only thrombolytic drug for ischemic stroke. The development and use of direct oral drugs have changed the model of anticoagulant therapy and completely changed the methods of preventing and treating thromboembolism.

Keywords: Acute ischemic stroke, Drugs, Thrombolysis, Anti-thrombotic, Pharmacological action

ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АНТИТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Хуилян Лян, Кунь Ли, Чэнмэй Чжоу

Аннотация: Цель работы - обобщить различные типы и сценарии применения гемолитических антикоагулянтных препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике, и систематически объяснить их фармакологические эффекты. Показано, что тромболитическая терапия, также известная как препараты, растворяющие тромбы, является прорывным методом лечения, который спас бесчисленное количество жизней. Он использовался в клинической области для лечения жалоб на венозную и артериальную тромбоэмболию, которая является основной причиной смерти. В настоящее время на рынке представлены различные типы тромболитических препаратов: альтеплаза, анти-истреплаза, урокиназа, стрептокиназа, тенектеплаза и т. д. Вывод: альтеплаза по-прежнему будет единственным тромболитическим препаратом при ишемическом инсульте. Разработка и использование прямых пероральных препаратов изменили модель антикоагулянтной терапии и полностью изменили методы профилактики и лечения тромбоэмболии.

Ключевые слова: Острый ишемический инсульт, Лекарственные средства, Тромболизис, Антитромболитический, Фармакологическое действие

1. Intruduction

Cerebral infarction accounts for about 75% of cerebrovascular diseases. It refers to the edema and necrosis of nerve cells due to local ischemia and hypoxia of brain tissue, and then clinical neurological deficit symptoms appear^[1]. On the basis of atherosclerosis (AS), the blood coagulability is increased. At the same time, due to metabolic disorders and cardiovascular dysfunction, hemodynamic changes occur, and thrombosis is easy to form. Thus, two pathogenesis of cerebral infarction, thrombus-embolism and hemodynamic peripheral hypoperfusion, are produced. Preventing the progression of thrombosis mainly includes two therapies: hemolysis and anticoagulation. These two treatment methods have been widely used in the clinical field to treat venous and arterial thromboembolism. This article reviews the pharmacological effects of hemolytic and anticoagulant drugs.

2. Thrombolytic therapy

Thrombolytic therapy is a treatment carried out to eliminate problems caused by blood clots or thrombi and restore the function of the affected area^[2]. Thrombolytic agents, also known as blood clotting agents, provide long-term benefits for survivors, and their mortality rate within one year is only 5%^[3]. Thrombolytic agents are commonly used in (1) venous thrombosis, (2) pulmonary embolism, (3) myocardial infarction, (4) arterial thromboembolism, and (5) acute ischemic stroke. Thrombolytic drugs rapidly dissolve blood clots by catalyzing the formation of serine protease plasmin.

2.1 Thrombolytic activators

Plasminogen activators are related to the fibrinolytic system. There are two types of endogenous plasminogen activators, tissue-type and urokinase-type. Both of these plasminogen activators can cleave plasminogen to form active plasmin. Then, plasmin, as a serine protease, decomposes fibrin into fibrin degradation products and finally dissolves blood clots.

2.1.1 First-generation thrombolytic drugs

First-generation fibrinolytic agents such as streptokinase (SK) and urokinase are not fibrin-specific. They induce fibrinolysis by cleaving plasminogen to form active plasmin, which in turn decomposes fibrin. These thrombolytic drugs can also reduce the levels of fibrinogen, coagulation factors, and von Willebrand factor in the blood^[4,5]. Although these two drugs have been tested in intravenous thrombolysis and intraluminal thrombolysis trials, they have been withdrawn from the market.

2.1.1.1 Streptokinase

Streptokinase is an enzyme isolated and purified from various streptococci. Its molar mass is 47 kDa and it is composed of 414 amino acid residues. This protein shows maximum activity at a pH of about 7.5 and its isoelectric point pH is 4.7^[6]. It can induce fibrinolysis by activating plasminogen^[5]. This protein is a single-chain polypeptide that binds to plasminogen. This enzyme complex promotes the transformation of inactive plasminogen into active plasmin, thus exhibiting fibrinolytic activity. Streptokinase is non-fibrin-specific and has a very narrow therapeutic window. Its half-life is 16-90 minutes and it is degraded by enzymes in the circulation.

Streptokinase is significantly associated with the incidence of intracerebral hemorrhage (ICH) and systemic bleeding^[7]. Therefore, it is no longer used for intravenous or intra-arterial perfusion stroke treatment^[4,7]. Another complication is that SK triggers an immune response and antibody production in patients, rendering it inactive^[8], so its application in clinical practice is limited.

2.1.1.2 Urokinase

Urokinase is a serine protease isolated from urine or embryonic kidney cells. It has low fibrin specificity and can directly convert plasminogen into active plasmin^[9]. Urokinase has a molecular weight

as high as 5400 Da. It consists of three domains: serine protease domain, kringle domain, and growth factor domain of a protein containing 411 residues^[10,11]. Its plasma half-life is 14 minutes and it is excreted through urine. Urokinase induces anticoagulant effects due to the production of high levels of fibrin degradation products^[4,12]. An early report showed the safety and efficacy of studying carotid artery infusion of urokinase in treating 22 patients with cerebral infarction developed due to acute thrombotic embolic middle cerebral artery (MCA) occlusion. Immediately after urokinase treatment, 10 patients (45%) had recanalization. Thrombolytic recanalization was associated with a significant reduction in infarct volume, a reduction in neurological deficit, and an improvement in functional prognosis. Four patients had hemorrhagic transformation, and three patients had controllable extracranial bleeding^[13]. Hackke et al. were the first to report a series of patients who successfully achieved basilar artery recanalization by injecting urokinase into the occluded basilar artery. Among them, 44% of the patients had recanalization, 50% of the patients recovered well, and the patients without recanalization died^[14]. Urokinase was then used for intravenous thrombolysis and arterial thrombolysis, but there was no significant improvement in clinical results^[15-17]. The Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT), which aimed to determine the safety and clinical efficacy of intra-arterial infusion of urokinase within 6 hours after the onset of stroke, was prematurely terminated, and the primary endpoint did not reach statistical significance. However, secondary analysis showed that intra-arterial fibrinolysis may increase the possibility of improving functional outcomes^[17].

2.1.2 Second-generation thrombolytic drugs

Compared with first-generation thrombolytic drugs, second-generation drugs have stronger fibrin specificity and no immune side effects. Examples of second-generation fibrinolytic drugs include alteplase and prourokinase.

2.1.2.1 Alteplase

Alteplase is a serine protease with a short plasma half-life (4-6 minutes). It has similar characteristics to natural plasminogen activators and acts by converting plasminogen proenzyme into plasmin activity. It has a high affinity and specificity for fibrin and is metabolized during the first passage through the liver^[12]. Intravenous alteplase thrombolysis is the only approved thrombolytic treatment for acute ischemic stroke (AIS)^[17,18] and is approved in most countries. When alteplase reaches the brain parenchyma, it seems to have some neurotoxic properties. The neurotoxic effects have been consistently confirmed in animal models of stroke^[19,20]. Many mechanisms for producing alteplase-induced neurotoxicity have been proposed, including activating matrix metalloproteinases^[21], which in turn regulates blood-brain barrier permeability, leading to an increased risk of ICH and cerebral edema^[22].

2.1.2.2 Prourokinase

Prourokinase is the proenzyme precursor of urokinase. It has high fibrin specificity, a plasma half-life of 7 minutes, and is metabolized in the liver. Heparin can enhance its thrombolytic effect^[12]. The benefits of prourokinase in the treatment of AIS have been demonstrated in clinical trials including the Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) I and II trials^[23,24]. PROACT-1 is a phase I trial evaluating the safety and recanalization efficacy of intra-arterial administration of recombinant prourokinase combined with heparin versus heparin alone in AIS. It recruited 40 patients with proximal MCA occlusion confirmed by angiography within 6 hours after symptom onset^[23].

2.1.3 Third-generation thrombolytic drugs

Third-generation thrombolytic drugs, such as reteplase and tenecteplase, are structurally modified forms of alteplase and have thrombolytic potency and a longer half-life than alteplase^[4].

2.1.3.1 Reteplase

Reteplase is a recombinant peptide that contains only the Kringle 2 and protease domains of tissue plasminogen activator (t-PA)^[25]. Reteplase has a longer half-life (15-19 minutes) than alteplase and can therefore be administered as a single injection^[26]. Reteplase does not contain the fibrin-affinity fibronectin-like finger domain in t-PA^[27], which enables reteplase to penetrate thrombi and activate plasminogen from within the thrombus, resulting in more rapid and complete recanalization of occluded vessels^[28].

2.1.3.2 Tenecteplase

Tenecteplase (TNK) is another modified form of alteplase. In which t-PA undergoes multiple point mutations to produce a glycosylated protein with a longer half-life (17-18 minutes), higher fibrin specificity, and stronger resistance to plasminogen activator inhibitor-1 than alteplase^[29]. TNK has been approved for myocardial infarction and has fewer systemic bleeding complications compared to alteplase^[30]. An experimental dose-escalation safety study in patients with AIS showed that no symptomatic intracerebral hemorrhage was observed in the safety and tolerability of TNK in 75 patients treated with doses from 0.1 mg/kg to 0.4 mg/kg within 3 hours after symptom onset^[31].

2.1.4 New generation of thrombolytic drugs

New generation of plasminogen activator fibrinolytics are currently being studied for clinical application in AIS.

2.1.4.1 Desmoteplase

Desmoteplase is a recombinant rotavirus hard tick salivary plasminogen activator extracted from the saliva of vampire bats. As a protease, desmoteplase has 72% homology with human t-PA^[32]. Compared with alteplase, desmoteplase is not activated by fibrinogen or β -amyloid^[33,34], and these factors may exacerbate the risk of cerebral hemorrhage. Desmoteplase is considered to be more fibrin-specific than Recombinant tPA (rt-PA) and can have an extended time window of up to 9 hours after symptom onset^[35]. Unlike alteplase, desmoteplase does not produce NMDA-dependent neurotoxicity^[36], making desmoteplase a promising thrombolytic drug. Desmoteplase is also more effective and selective for fibrin-bound plasminogen than other known plasminogen activators. Desmoteplase showed encouraging results in two phase II trials, Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS) and Dose Escalation of Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DEDAS)^[37,38].

2.2 Other thrombolytic agents

Traditional plasminogen activator thrombolytic drugs require plasminogen to produce plasmin so that the fibrin network of blood clots can be decomposed. While new components that circumvent plasminogen activation compounds and therefore do not depend on the availability of plasminogen are currently being evaluated for the treatment of AIS.

Fibrinolytic protein and microfibrinolytic protein are direct-acting thrombolytic drugs, and their mode of action is significantly different from that of plasminogen activators^[39]. Plasminogen activator drugs rely on the local availability of plasminogen to produce active fibrin-digesting plasmin, while direct-acting thrombolytic drugs such as microfibrinolytic protein and plasmin act directly on degrading fibrin. Plasmin is not suitable as an intravenous therapeutic drug but is suitable as a therapeutic drug for local intra-arterial application because human plasmin is rapidly inactivated by circulating antifibrinolysin^[40]. Preclinical studies have shown that catheter-delivered plasmin achieves thrombolytic effects without causing bleeding^[41]. Plasminogen activators have a risk of bleeding at any effective thrombolytic dose. In contrast, plasminogen can be tolerated without bleeding even at several times higher doses than those required for thrombolysis^[41]. A current trial shows that plasmin is safe for patients with peripheral artery or graft occlusion^[42]. Currently, efforts are being made to use plasmin to

treat stroke caused by cerebral artery occlusion. Compared with plasmin, microfibrinolytic protein is suitable for use as an intravenous drug because it retains the protease domain of plasminogen and is rapidly inactivated by antifibrinolysin^[43]. In a rabbit stroke model, intravenous infusion of microfibrinolytic protein led to a high clot dissolution rate without increasing the rate of cerebral hemorrhage and significantly improved behavioral scores, suggesting a neuroprotective effect^[44].

Alfimeprase (ALF) is a directly acting recombinant fibrinolytic zinc metalloprotease isolated from the venom of the southern copperhead snake. ALF has direct proteolytic activity on the fibrin α chain and does not depend on the formation of fibrinolysin. It can be rapidly inactivated by α 2-macroglobulin (a common mammalian protease inhibitor) as it leaves the delivery site and enters the bloodstream^[45,46].

V10153 is a recombinant variant of human plasminogen that can be activated by thrombin rather than natural plasminogen activators into plasmin after genetic modification. The half-life of V10153 is 3-4 hours, which enables it to persist in circulation as an inactive prodrug. It can be selectively activated by thrombin in newly formed blood clots where thrombin is located, which may help prevent early vascular reocclusion.

Anicrod (an anticoagulant drug) is purified from the venom of the Malayan pit viper. It indirectly promotes anticoagulation by directly cleaving and inactivating fibrinogen^[47]. The reduction of fibrinogen levels in the blood also leads to a reduction in blood viscosity, which may improve blood flow in the affected area of the brain. In addition, anicrod promotes the indirect activation of the plasminogen-plasmin pathway.

3. Anticoagulant therapy

Low molecular weight heparins (LMWH) and fondaparinux have replaced UFH. Their efficacy is at least equivalent to that of VKA and they have higher safety and convenience. DOAC is replacing VKA for more indications.

3.1 Heparin anticoagulant drugs

After the enzyme and AT-heparin form a complex, heparin is immediately released like a catalyst and then can bind to another AT molecule. However, this mechanism depends on the presence of a specific pentasaccharide in the heparin molecule that binds to AT. Therefore, only about 30% to 50% of the molecules in heparin preparations, the so-called "high-affinity substances", have this effect^[48]. The heparin-AT complex can inactivate multiple coagulation factors, including thrombin, FXa, IXa, XIa, and XIIa. Heparin also exerts antithrombotic effects through several mechanisms that do not depend on AT binding sites, such as thrombin inhibition catalyzed by heparin cofactor II^[49] and mobilization of endogenous tissue factor pathway inhibitor from the endothelium^[50]. In addition, heparin also has many other biological activities: fibrinolysis, anti-complement effects, anti-atherosclerosis, anti-proliferation, anti-metastasis, anti-adhesion, and in addition, anti-inflammatory and antiviral effects^[48].

In addition, different preparation methods lead to diversification of chemical structures^[51]. Therefore, each LMWH represents a unique set of biochemical and pharmacological characteristics, and clinically different LMWHs cannot be simply used interchangeably. The chemical composition of fondaparinux is a completely synthetic pentasaccharide that specifically binds AT with high affinity and selectively inhibits FXa in this way^[52].

3.2 Vitamin K antagonists

VKA, such as warfarin, is the most commonly used oral anticoagulant. By antagonizing vitamin K, warfarin disrupts the formation of vitamin K-dependent coagulation proteins (including factors II,

VII, IX, and X, as well as protein C and protein S). The inactivation and metabolism of this drug occur through enzymes including CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4^[53].

3.3 Direct oral anticoagulant drugs

This is followed by a rapid distribution/elimination phase. The estimated half-lives after single and multiple doses are 8-10 hours and 14-17 hours, respectively^[54]. Food does not affect the bioavailability of dabigatran but delays the time to reach peak plasma concentration by 2 hours. Dabigatran is mainly excreted by the kidneys^[55]. Therefore, the plasma peak concentration and elimination half-life of patients with impaired renal function will increase significantly. The pharmacokinetic characteristics of dabigatran are not affected by factors such as gender, weight, ethnicity, or moderate liver damage.

Rivaroxaban must be taken with food to increase its absorption, while other DOACs can be taken without food. Approximately 95% of the drug is bound to proteins, making dialysis ineffective in reversing the drug's effects. In patients with normal renal function, the elimination half-life of this drug is 5-13 hours^[56]. One-third of the active drug is excreted through the renal system. For patients with moderate renal insufficiency, a reduced dose is recommended.

Apixaban is an effective, reversible, direct, and highly selective active site inhibitor of FXa. It takes effect rapidly 3 hours after administration, and about 87% of it is bound to plasma proteins. Its plasma elimination half-life is 12 hours, so it must be administered twice a day. Its elimination characteristics are similar to those of rivaroxaban (70% liver and 30% kidney)^[57]. As an FXa inhibitor, apixaban may prolong prothrombin time, international normalized ratio, and activated partial thromboplastin time. However, for patients taking apixaban, these test results are usually within the normal range.

Edoxaban is a highly selective, direct, and reversible direct FXa inhibitor. Edoxaban is rapidly absorbed (1-3 hours) and has a half-life of approximately 10-14 hours^[58]. 35% of the administered dose is cleared by the kidneys, and the remainder is metabolized and excreted by the bile/intestine. The absolute bioavailability is about 62%. It depends only minimally on the metabolism of CYP3A4, so it has different drug metabolism from other FXa inhibitors of the same kind.

4. Conclusion

AIS seriously threatens human life and health. Although the number of available thrombolytic therapies has increased significantly in recent years, alteplase remains the only thrombolytic therapy approved for AIS. Evidence from late-stage thrombolytic drugs suggests that they have better efficacy, longer half-lives, can be administered intravenously, and have a lower risk of bleeding complications, but they are still not routinely used in ischemic stroke. Until multicenter phase III clinical trials of new generation thrombolytic drugs are completed and show improved functional prognosis compared to alteplase, alteplase will remain the only thrombolytic treatment for ischemic stroke. In fact, the most promising drugs may be direct fibrinolytic agents such as fibrinolytic protein, which acts by decomposing fibrin without depending on the activation of plasminogen. Thrombolysis will still be the main strategy for treating acute stroke because restoring blood flow will always be the best neuroprotective agent, but alteplase will continue to be used until we establish evidence for using alternative thrombolytic agents with better efficacy and safety.

In the past 20 years, anticoagulant therapy has seen revolutionary progress. LMWH and fondaparinux are used for the prevention and treatment of thrombosis in outpatient settings, bivalirudin is used for PCI, and direct oral anticoagulants (DOACs) replace vitamin K antagonists (VKA). The current direction of work is to ensure that the doses of DOACs are correct and more widely used to

reduce the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. The future lies in identifying new indications for DOACs such as rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, and exploring FXI and FXII as targets for anticoagulants, which may even be safer than currently available products. The development and use of direct oral drugs have changed the paradigm of anticoagulant therapy and revolutionized the methods of preventing and treating thromboembolism. The main advantages of these drugs include rapid onset and rapid clearance, stable and predictable pharmacokinetics, fixed-dose administration, and no need for routine monitoring. However, perioperative management of direct oral drugs remains a challenge.

References

1. Mendelson S J, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. *Jama*, 2021; 325(11): 1088-1098.
2. Perler B. Thrombolytic therapies: the current state of affairs[J]. *Journal of Endovascular Therapy*, 2005; 12(2): 224-232.
3. Delude C. ClotBusters!! Discovery of Thrombolytic Therapy for Treating Heart Attack# Stroke[J]. *FASEB journal*, 2005.
4. Nogueira R G, Schwamm L H, Hirsch J A. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2009; 30(4): 649-661.
5. Tillett W S, Garner R L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci[J]. *The Journal of experimental medicine*, 1933; 58(4): 485-502.
6. Banerjee A, Chisti Y, Banerjee U. Streptokinase—a clinically useful thrombolytic agent[J]. *Biotechnology advances*, 2004; 22(4): 287-307.
7. Cornu C, Boutitie F, Candelise L, et al. Streptokinase in acute ischemic stroke: an individual patient data meta-analysis: The Thrombolysis in Acute Stroke Pooling Project[J]. *Stroke*, 2000; 31(7): 1555-1560.
8. Regnault V, Helft G, Wahl D, et al. Antistreptokinase platelet-activating antibodies are common and heterogeneous[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003; 1(5): 1055-1061.
9. Mateen F J, Nasser M, Spencer B R, et al. Outcomes of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 90 years or older[C]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2009: 334-338.
10. Jankun J, Skrzypczak-Jankun E. Molecular basis of specific inhibition of urokinase plasminogen activator by amiloride[J]. *Cancer biochemistry biophysics*, 1999; 17(1-2): 109-123.
11. Matthews H, Ranson M, Kelso M J. Anti-tumour/metastasis effects of the potassium-sparing diuretic amiloride: an orally active anti-cancer drug waiting for its call-of-duty?[J]. *International journal of cancer*, 2011; 129(9): 2051-2061.
12. Murray V, Norrving B, Sandercock P, et al. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke[J]. *Journal of internal medicine*, 2010; 267(2): 191-208.
13. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, et al. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery[J]. *Stroke*, 1988; 19(7): 802-812.
14. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease[J]. *Stroke*, 1988; 19(10): 1216-1222.
15. Chen O, He M. Intravenous thrombolysis with urokinase for acute cerebral infarctions[J]. *Chin J Neurol*, 2002; 35: 210-213.

16. Macleod M, Davis S, Mitchell P J, et al. Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke[J]. *Cerebrovascular diseases*, 2005; 20(1): 12-17.
17. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan[J]. *Stroke*, 2007; 38(10): 2633-2639.
18. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *New England journal of medicine*, 2008; 359(13): 1317-1329.
19. Harston G W, Sutherland B A, Kennedy J, et al. The contribution of L-arginine to the neurotoxicity of recombinant tissue plasminogen activator following cerebral ischemia: a review of rtPA neurotoxicity[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2010; 30(11): 1804-1816.
20. Wang Y F, Tsirka S E, Strickland S, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) increase neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and tPA-deficient mice[J]. *Nature medicine*, 1998; 4(2): 228-231.
21. Sumii T, Lo E H. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2002; 33(3): 831-836.
22. Yepes M, Roussel B D, Ali C, et al. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic[J]. *Trends in neurosciences*, 2009; 32(1): 48-55.
23. Del Zoppo G J, Higashida R T, Furlan A J, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke[J]. *Stroke*, 1998; 29(1): 4-11.
24. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial[J]. *Jama*, 1999; 282(21): 2003-2011.
25. Kohnert U, Rudolph R, Verheijen J H, et al. Biochemical properties of the kringle 2 and protease domains are maintained in the refolded t-PA deletion variant BM 06.022[J]. *Protein Engineering, Design and Selection*, 1992; 5(1): 93-100.
26. Seifried E, Müller M, Martin U, et al. Bolus application of a novel recombinant plasminogen activator in acute myocardial infarction patients: pharmacokinetics and effects on the hemostatic system[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992; 667(1): 417-420.
27. Van Zonneveld A-J, Veerman H, Pannekoek H. Autonomous functions of structural domains on human tissue-type plasminogen activator[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1986; 83(13): 4670-4674.
28. Fischer S, Kohnert U. Major mechanistic differences explain the higher clot lysis potency of reteplase over alteplase: lack of fibrin binding is an advantage for bolus application of fibrin-specific thrombolytics[J]. *Fibrinolysis and proteolysis*, 1997; 11(3): 129-135.
29. Davydov L, Cheng J W. Tenecteplase: a review[J]. *Clinical therapeutics*, 2001; 23(7): 982-997.
30. Van De Werf F. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial[J]. *The Lancet*, 1999; 354(9180): 716-722.
31. Haley Jr E C, Lyden P D, Johnston K C, et al. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005; 36(3): 607-612.
32. Saver J. Improving reperfusion therapy for acute ischaemic stroke[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011; 9: 333-343.

33. Ellis V, Daniels M, Misra R, et al. Plasminogen activation is stimulated by prion protein and regulated in a copper-dependent manner[J]. *Biochemistry*, 2002; 41(22): 6891-6896.
34. Kinston I B, Castro M J M, Anderson S. In vitro stimulation of tissue-type plasminogen activator by Alzheimer amyloid β -peptide analogues[J]. *Nature medicine*, 1995; 1(2): 138-142.
35. Paciaroni M, Medeiros E, Bogousslavsky J. Desmoteplase[J]. *Expert opinion on biological therapy*, 2009; 9(6): 773-778.
36. Liberatore G T, Samson A, Bladin C, et al. Vampire bat salivary plasminogen activator (desmoteplase) a unique fibrinolytic enzyme that does not promote neurodegeneration[J]. *Stroke*, 2003; 34(2): 537-543.
37. Furlan A J, Eyding D, Albers G W, et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (DEDAS) evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset[J]. *Stroke*, 2006; 37(5): 1227-1231.
38. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS) a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase[J]. *Stroke*, 2005; 36(1): 66-73.
39. Marder V, Novokhatny V. Direct fibrinolytic agents: biochemical attributes, preclinical foundation and clinical potential[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010; 8(3): 433-444.
40. Marder V J, Stewart D. Towards safer thrombolytic therapy[C]. *Seminars in hematology*, 2002: 206-216.
41. Marder V J, Landskroner K, Novokhatny V, et al. Plasmin induces local thrombolysis without causing hemorrhage: a comparison with tissue plasminogen activator in the rabbit[J]. *Thrombosis and haemostasis*, 2001; 86(09): 739-745.
42. Marder V, Comerota A, Shlansky-Goldberg R, et al. Safety of catheter-delivered plasmin in patients with acute lower extremity arterial or bypass graft occlusion: phase I results[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012; 10(6): 985-991.
43. Molina C A, Saver J L. Extending reperfusion therapy for acute ischemic stroke: emerging pharmacological, mechanical, and imaging strategies[J]. *Stroke*, 2005; 36(10): 2311-2320.
44. Lapchak P A, Araujo D M, Pakola S, et al. Microplasmin: a novel thrombolytic that improves behavioral outcome after embolic strokes in rabbits[J]. *Stroke*, 2002; 33(9): 2279-2284.
45. Deitcher S R, Funk W D, Buchanan J, et al. Alfimeprase: a novel recombinant direct-acting fibrinolytic[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2006; 6(12): 1361-1369.
46. Deitcher S R, Toombs C F. Non-clinical and clinical characterization of a novel acting thrombolytic: alfimeprase[J]. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 2006; 34(4-5): 215-220.
47. Atkinson R P. Ancrod in the treatment of acute ischaemic stroke[J]. *Drugs*, 1997; 54: 100-108.
48. Beguin S, Welzel D, Al Dieri R, et al. Conjectures and refutations on the mode of action of heparins[J]. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 1999; 29(2-3): 170-178.
49. Tollefsen D M, Majerus D W, Blank M K. Heparin cofactor II. Purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1982; 257(5): 2162-2169.
50. Abildgaard U. Heparin/Low Molecular Weight Heparin Tissue factor Pathway Inhibitor[J]. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 1993; 23(Suppl. 1): 103-106.

51. Alban S, Gastpar R. Plasma levels of total and free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as individual pharmacological parameters of various heparins[J]. *Thrombosis and haemostasis*, 2001; 85(05): 824-829.
52. Bauer K A, Hawkins D W, Peters P C, et al. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents—the selective factor Xa inhibitors[J]. *Cardiovascular drug reviews*, 2002; 20(1): 37-52.
53. Mega J L, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments[J]. *The Lancet*, 2015; 386(9990): 281-291.
54. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects[J]. *British journal of clinical pharmacology*, 2007; 64(3): 292-303.
55. [55] Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans[J]. *Drug metabolism and disposition*, 2008; 36(2): 386-399.
56. [56] Weinz C, Buetehorn U, Daehler H-P, et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—in rats and dogs[J]. *Xenobiotica*, 2005; 35(9): 891-910.
57. Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2010; 38(3): 448-458.
58. Acharya T, Deedwania P. An evidence-based review of edoxaban and its role in stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Core Evidence*, 2015: 63-73.

УДК 615.12

IN VITRO TRANSDERMAL COMPARISON FOR FRUITS OF *CAPPARIS SPINOSA* L. OINTMENT AND GEL

Wenwen Zhou, Master degree, junior pharmacist, The First People's Hospital of Aksu Prefecture, Aksu 843000, China, E-mail: 1713359580@qq.com; **Jiang He**, Doctor degree, researcher, Key Laboratory of Xinjiang Uygur Medicine, Xinjiang Institute of Materia Medica, Xinjiang Urumqi 830004, China, E-mail: hj_1211@163.com; **Yuqin Luo**, Doctor degree, associate researcher, Key Laboratory of Plant Resource Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Urumqi 830011, China, E-mail: luoyq@ms.xjb.ac.cn; **Yinji Shi**, Master degree, senior experimentalist, Key Laboratory of Xinjiang Uygur Medicine, Xinjiang Institute of Materia Medica, Xinjiang Urumqi 830004, China, E-mail: 57920863@qq.com; **Jing Ma**, Master degree, medium-grade professional title, Xinjiang Elexin Biotechnology AG, Xinjiang Urumqi 830004, China, E-mail: 741791148@qq.com; **Weijun Yang**, Doctor degree, researcher, Xinjiang Rongcheng Haque Academician Collaborative Innovation Center, Xinjiang Haba River 836700, China, E-mail: wilfred3106@163.com

Abstract: The in vitro transdermal pattern of stachydrine hydrochloride in ointment and gel were both conformed to the first-order kinetic equation. The cumulative permeability per unit area and cumulative permeability of stachydrine hydrochloride in the gel were higher than those of the ointment. According to UPLC-MS/MS chemical components analysis, stachydrine, rutin and other chemical components can be detected in skin penetrating receptor solution of ointment and gel. Conclusions Using stachydrine hydrochloride as an index, the transdermal properties in vitro for fruits of *Capparis Spinosa* L. gel is

better than ointment. The chemical components such as stachydrine, rutin, etc. in two transdermal drug delivery preparations may play an anti-inflammatory role through the skin.

Funding: Major Science and Technology Project for the Creation of Major New Drugs (2019ZX09731-002-009) of Weijun Yang

Keywords: *Capparis Spinosa* L., Transdermal drug delivery system, In vitro permeation test, UPLC-MS/MS, anti-inflammatory

СРАВНЕНИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ СВОЙСТВ IN VITRO ПЛОДОВ CAPPARIS SPINOSA L. МАЗИ И ГЕЛЯ

Вэньвэнь Чжоу, Цзян Хэ, Юйцин Ло, Иньци Ши, Цзин Ма, Вэйцзюнь Ян

Аннотация. Показано, что трансдермальная картина in vitro стагидрина гидрохлорида в мази и геле соответствовала кинетическому уравнению первого порядка. Кумулятивная проницаемость на единицу площади и кумулятивная проницаемость стагидрина гидрохлорида в геле были выше, чем у мази. Согласно анализу химических компонентов UPLC-MS/MS, стагидрин, рутин и другие химические компоненты могут быть обнаружены в растворе рецепторов кожи мази и геля. Выводы Используя стагидрина гидрохлорид в качестве индекса, трансдермальные свойства in vitro для плодов *Capparis Spinosa* L. гель лучше, чем мазь. Химические компоненты, такие как стагидрина, рутин и т. д. в двух препаратах для трансдермальной доставки лекарств, могут играть противовоспалительную роль через кожу.

Финансирование: Крупный научно-технический проект по созданию крупных новых лекарств (2019ZX09731-002-009) Вэйцзюня Янга

Ключевые слова: *Capparis Spinosa* L., трансдермальная система доставки лекарств, тест на проникновение in vitro, UPLC-MS/MS, противовоспалительное.

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic autoimmune disease with a global prevalence of up to 1% [1]. RA is characterized by progressive joint destruction, bone erosion and synovial hyperplasia, accompanied by severe joint pain. It is associated with mild and severe disability, it seriously affects the quality of life of patients [2], and may eventually lead to disability and even death. RA is prevalent worldwide, and the incidence of women is 2 to 3 times that of men [3]. The incidence of RA in China is about 0.34%-0.36%, the 3-year disability rate is up to 70%, the survival time is generally shortened by 3-18 years, and the overall risk of death increases by 1.3-2 times every 10 years [4]. Therefore, it is urgent to find safe and effective treatment strategies for RA. NSAIDs, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and glucocorticoids can effectively relieve the pain of RA patients and inhibit the inflammatory response in the body, but their severe liver and kidney toxicity, cardiovascular disease and other side effects limit the clinical application and marketing. In recent years, drug targeted therapy has played a crucial role in RA, which has promoted the development of interleukin-1 β (IL-1 β) inhibitors, tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors, interleukin-6 (IL-6) inhibitors and other biological drugs. However, it still cannot get rid of the toxic side effects (making the human body vulnerable to serious infection and excessive activation of immune effects in vivo) and the disadvantages of high price, so that the use of RA is limited [5].

Capparis Spinosa L. is a plant of *Capparis* L. in the *capparidaceae* family. Its fruit is also known as “wild watermelon”, “mouse melon”, and “polic fruit” in Uyghur language. In China, it is mainly

distributed in Xinjiang, Gansu, Tibet and other places. It is mainly distributed in the Mediterranean region and surrounding countries abroad, and is mostly used as food ingredients [6]. At present, the earliest medicinal evidence for fruits of *Capparis Spinosa* L. found in China can be traced back to the Yanghai people in Turpan 2800 years ago. The earliest burial object of medicinal fruits of *Capparis Spinosa* L. in the world was unearthed there [7]. According to the *Annals of Medicinal Plants in Xinjiang*, the leaves, fruits and root bark of *Capparis Spinosa* L. can be used as medicine, mainly with the functions of eliminating wind and dampness, relieving pain and swelling, and external application can treat rheumatoid arthritis and ulcers. It is commonly used in the treatment of arthritis and scapulohumeral peri-arthritis in China [8]. Researchers established rat models of RA by orally administering the powder, decoction and alcohol extract of *Capparis Spinosa* L.. The results showed that a single administration of *Capparis Spinosa* L. extract could significantly relieve the pain of RA in rats [9].

Today, more and more arthritis patients are gradually receiving traditional Chinese medicine for the treatment of arthritis. In our research, we found that the people in Xinjiang mostly padded the fruit or root peel of *Capparis Spinosa* L. to treat acute and chronic arthritis, peri-arthritis of shoulder and rheumatica [10], which gave us a great inspiration. It has been reported that rheumatoid arthritis can be treated by external application of *Capparis Spinosa* L. [11]. The total effective rate of fresh fruits of *Capparis Spinosa* L. in the treatment of gout is 90%, and that of rheumatoid arthritis is 60%. In addition, the treatment of rheumatoid arthritis by external application of fresh urticaria and fruits of *Capparis Spinosa* L. was effective in more than 20 cases [12]. In fact, the fruit of *Capparis Spinosa* L. has a large number of clinical application history in Xinjiang hospitals, and it is mainly used for the treatment of rheumatism, arthritis and other diseases.

With the emergence of more and more drug-loaded biomaterials, some nanobiological materials such as gels, liposomes and chitosan polymers have been used as carriers for the treatment of RA drugs, which have the advantages of reducing adverse drug reactions and enhancing drug effects [13]. Among them, gel materials have good application prospects in drug delivery systems for the treatment of RA due to their excellent drug loading capacity and good biocompatibility [14]. Aqueous gel is a rapidly developing and widely used dosage form, and it has good extensibility and comfort, high bioavailability, and does not contaminate clothing. Gels are three-dimensional networks of hydrophilic polymers capable of absorbing large amounts of biological fluids or water [15,16]. In recent years, many scholars at home and abroad have studied gels for the treatment of arthritis, such as gel microspheres [17,18] and injectable gels [19,20].

In summary, fruit of *Capparis Spinosa* L. is widely used in the treatment of arthritis, scapulohumeral peri-arthritis, gout rheumatica and other diseases in folk and clinical practice, and its curative effect is exact. Previous research by our research group has also proved its unique value in rheumatoid arthritis [21]. In recent years, the treatment of arthritis at home and abroad has been transferred from oral to percutaneous approach, or oral combined with topical treatment. Transdermal drug delivery systems (TDDS) can not only improve drug penetration, but also improve patient compliance and overall treatment effect [22]. TDDS exhibit many advantages over the oral route, such as bypassing the first-pass effect and efflux transporters, improving patient compliance, avoiding the harsh gastrointestinal environment, ease of self-administration, reduced frequency of administration, more uniform peak plasma levels of drugs, prolonged duration of action, and low system cost [23]. In this study, two kinds of transdermal drug delivery preparations for fruits of *Capparis Spinosa* L. were prepared, fruits of *Capparis Spinosa* L. ointment and fruits of *Capparis Spinosa* L. gel, which are made from a single drug for fruits of *Capparis Spinosa* L.. and the main active ingredients are alkaloids and

flavonoids, among which stachydrine hydrochloride has significant anti-inflammatory activity [24]. stachydrine hydrochloride was used as the index component for content determination in the quality standard for fruits of *Capparis Spinosa* L. established earlier by our research group. In order to explore the in vitro transdermal mechanism of two kinds of transdermal drug delivery preparations in the treatment of arthritis, this study used stachydrine hydrochloride as the indicator component, and used UPLC-MS/MS technology combined with in vitro permeation test to study and compare the chemical components of the two preparations before and after transdermal delivery, and to reveal the in vitro transdermal performance of the two transdermal drug delivery preparations for fruits of *Capparis Spinosa* L.. This study provides a theoretical basis for further elucidation of the pharmacodynamic material basis and mechanism for fruits of *Capparis Spinosa* L. in anti-arthritis.

2. Materials and methods

2.1 Materials

1260 Infinity HPLC instrument (Agilent, USA); Vanquish Ultra high performance liquid chromatograph (Thermo Fisher Scientific, China); Orbitrap Exploris 120 High resolution mass Spectrometer (Thermo Fisher Scientific, China); Q Exactive Focus High resolution mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, China).

fruits of *Capparis Spinosa* L.; Sprague Dawley rats, half male and half female, weighing (250±10g), were provided by Beijing Hufukang Biotechnology Co., LTD., China. License number: SCXK (Beijing) 2019-0008.

2.2 Preparation for ointment

Add propylene glycol and fruits of *Capparis Spinosa* L. concentrated solution in a dry beaker, stir until the concentrated solution is completely dissolved, then add RH40 (60 °C) to it, and set aside. White vanillin, stearic acid, glycerin monostearate, and liquid paraffin were placed in the same drying beaker and heated to 80 °C to melt as the oil phase. Triethanolamine, sodium dodecyl sulfate, sodium nipogold methyl ester, lauroazem, and water were added to the other drying beaker and heated to 80 °C as the water phase. After the oil phase and water phase were melted completely, the oil phase was slowly added to the water phase while stirring. After the blank matrix is formed, the oil phase is slowly added to the water phase, and then the advanced dissolved extract is slowly added, and the edge is stirred, and the heating is stopped after the emulsification is completely stirred at 80 °C, and the extraction is taken out, and the cooling is continuously stirred to room temperature.

2.3 Preparation for gel

Carbomer 980NF was weighed in a beaker, and 70% of the total amount of gel was added to the purified water overnight to make it fully swollen. Triethanolamine was added to stir and mix to make it a transparent gel matrix. Take the concentrated solution for fruits of *Capparis Spinosa* L., add propylene glycol and laurazone, stir to completely dissolve it, add it to the prepared gel matrix, stir while adding, finally add the purified water to the full amount of 200 g, and finally adjust the pH with triethanolamine, so that the gel pH is 6.0~7.0.

2.4 In vitro permeation test

2.4.1 Establishment of the method for determination of drug content in transdermal receptor solution

2.4.1.1 Chromatographic conditions: X Bridge® BEH Amide (250×4.6mm, 5 μm), mobile phase: acetonitrile-water (87:13), flow rate 1.0 mL/min, column temperature: 25 °C, detection wavelength: 202 nm, injection volume: 5 μL.

2.4.1.2 Preparation of test solution Each transdermal receptor solution sampled at regular time was filtered through 0.45 μm filter membrane, and the filtrate was refilled.

2.4.1.3 Specific test Study whether the receptor solution interferes with the determination of the sample in the HPLC chromatogram of a negative solution. 1

2.4.1.4 Linear relationship inspection Precisely Weigh 7.3 mg of stachydrine hydrochloride reference substance, place it in a 10 mL volumetric flask, dilute it with methanol to the scale, and shake well to make reserve solution. 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 mL of the above storage solution were precisely sucked into a 5 mL volumetric flask, diluted to the scale with methanol, and shaken well to prepare a series of solutions with mass concentration of 73, 146, 292, 584 $\mu\text{g/mL}$, respectively. An appropriate amount of the series solution and the reserve solution were injected into the samples for analysis according to the chromatographic conditions described above.

2.4.1.5 Precision test The above stachydrine hydrochloride reserve solution was continuously injected for 6 times, and the chromatographic peak area of stachydrine hydrochloride was recorded.

2.4.1.6 Stability test Take the receptor solution samples of transdermal diffusion for 24 h, inject and analyze according to chromatographic conditions at 0, 4, 8, 12, 16, 20, and 24 h after sampling.

2.4.1.7 Repeatability test The same transdermal receptor solution was used for 6 parallel injection analyses according to chromatographic conditions.

2.4.1.8 Sample recovery test Take the receptor solution sample of transdermal diffusion for 24 h, and determine the content of stacholine hydrochloride in the known test solution. 0.5 mL of the test solution was added to a 5 mL volumetric flask, and 1.50 mL of the reference solution of 146 $\mu\text{g/mL}$ of stachydrine hydrochloride was added to the test solution according to the ratio of the content of stachydrine hydrochloride about 1:1, mixed well, and methanol was added to a constant volume of 5 mL.

2.4.2 In vitro permeation test for ointment and gel

2.4.2.1 Preparation of in vitro skin The rats were taken and anesthetized intraperitoneally. After 10 to 15 minutes, the abdominal villi of the rats were shaved with a hair shaving device, and then an appropriate amount of depilating cream was applied to the shaving area. After 5 minutes, the removed villi were wiped with gauze (attention should not be taken too long, otherwise the skin would be damaged), and the abdominal skin was quickly stripped by tissue scissors. The removed skin was rinsed with normal saline, and the fat and mucosal tissue were cut off with ophthalmic scissors. After washing with normal saline several times, the skin was wrapped in plastic wrap and sealed in a ziplock bag, which was stored in the refrigerator at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ until later. The skin was thawed before use to check the integrity of the skin.

2.4.2.2 In vitro permeation test method The diffusion cell volume of the transdermal diffuser was 12.5 mL, and the effective diffusion area was 1.766 cm^2 . The abdominal skin of rats was fixed on the receiving cell of Franz diffusion cell, and the cuticle was oriented towards the supply cell. After adding a magnetic rotor to the receiving cell, the receptor solution was added to the scale, and the bubbles were drained away, so that the liquid was close to the skin. The parameters were set as follows: the temperature of the water bath was $(32 \pm 0.2)\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the speed was $(300.0 \pm 1.0)\text{ rpm}$. After 30 minutes of equilibration, 0.5 g of the preparation was placed in the supply cell. The interval sampling time was set at 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 h, respectively. Each time 1.0 mL of transdermal receptor solution was sucked from the receiving cell, and 1.0 mL of the same receptor solution at the same temperature was added to the receiving cell [25]. The absorbed receptor solution was filtered by 0.45 μm microporous filter membrane, and then injected for detection according to the chromatographic conditions under

“2.4.1”. The cumulative permeability per unit area (Q_n) and cumulative permeability (Q) of stachydrine hydrochloride were calculated according to the following formula.

$$Q_n = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i}{A}$$

In the formula, C_n is the mass concentration of the index component in the receptor solution measured at the n th sampling point ($\mu\text{g/mL}$), V is the volume of the diffusion cell receiving cell (12.5 mL), C_i is the mass concentration of the index component in the receptor solution measured at the $n-1$ sampling point ($\mu\text{g/mL}$), V_i is the sampling volume (1 mL), A is the effective penetration area (1.766 cm^2) [26].

$$Q = Q_n \times A / W \times 100\%$$

In the formula, Q_n is the cumulative permeability per unit area, and W is the content of the index component in the drug administered.

The cumulative permeability per unit area Q_n was regressed on the penetration time t to obtain the regression equation, and the slope of the equation is the transdermal rate (J).

2.4.2.3 Comparison of in vitro transdermal properties for ointment and gel Compare Q_n , J and Q for ointment and gel, draw in vitro permeation curve for ointment and gel, and fit the curve with kinetic equation.

2.4.2.4 Determination of stachydrine hydrochloride residue rate and intradermal retention rate in ointment and gel

(1) Experimental methods for determination of stachydrine hydrochloride content in preparations: Take 1.0 g of preparation, weigh precisely, put it in a conical bottle with stopper, add 25 mL of methanol precisely, weigh, ultrasonic 30 min, remove, let cool, weigh again, make up the weight loss with methanol, filter, take the filtrate (0.45 μm) to obtain, according to the above chromatographic conditions injection detection.

(2) Determination of the residual rate of the preparation: After the transdermal test in vitro (24 hours), the preparation left on the rat skin was gently scraped off, placed in a centrifuge tube containing 2 mL methanol, sonicated for 30 minutes, filtered, took the refill filtrate, filtered with 0.45 μm filter membrane, took the refill filtrate, and then injected and tested according to the above chromatographic conditions. The formula was as follows: residue rate = content of stachydrine hydrochloride in the preparation remaining on the skin of mice/content of stachydrine hydrochloride in the preparation $\times 100\%$

(3) Determination of intradermal retention rate: At the end of the in vitro permeation test (24 h), the skin was removed from the diffusion pool, and the rat skin of the transdermal area was cut off. The surface of the rat skin was wiped three times with a cotton ball soaked in normal saline to remove the residual drug on the surface. After centrifugation at 12000 r/min for 10 min, the supernatant was taken, filtered through a 0.45 μm filter membrane, and the filtrate was refilled. The sample was injected and tested according to the above chromatographic conditions. The formula was as follows: intradermal retention = amount of stachydrine hydrochloride in the skin sample/amount of stachydrine hydrochloride in the preparation $\times 100\%$

(4) Calculation formula of loss rate: calculation formula of loss rate: loss rate = $100\% - (\text{cumulative permeability} + \text{residual rate of preparation} + \text{intradermal retention rate})$

2.5 UPLC-MS/MS chemical components analysis

2.5.1 Chemical components for fruits of *Capparis Spinosa* L. concentrated solution

2.5.1.1 Preparation of test solution Weigh 100 mg sample, add 500 μ L extract (methanol: water =4:1, internal standard concentration of 10 μ g/mL), vortex for 30 s, homogenize for 4 min at 45 Hz, ultrasound for 1 h in ice water bath, rest for 1 h at -40 °C, then place the sample at 4 °C, After centrifugation at 12000 rpm for 15 min, the supernatant was filtered through a 0.22 μ m microporous filter membrane, and 60 μ L of each sample was mixed into QC samples, which were injected into 2 mL injection bottles for detection [27,28].

2.5.1.2 UPLC-MS/MS analysis conditions

(1) Chromatographic conditions: Waters UPLC BEH C₁₈ chromatographic column (2.1 \times 100 mm, 1.7 μ m), the mobile phase parameters are shown in Table 1. 0.1% formic acid was added to both phases A and B. The flow rate was 0.4 mL/min, injection volume: 5 μ L.

Table 1. Liquid chromatography mobile phase condition 1

Time /min	A% -water	B% -acetonitrile
0	95	5
3.5	85	15
6	70	30
6.5	70	30
12	30	70
12.5	30	70
18	0	100
22	0	100
25	0	100
26	95	5
30	95	5

A(water) and B(acetonitrile) are both liquid chromatography mobile phase

(2) Mass spectrometry conditions: Orbitrap Exploris 120 mass spectrometer combined with Xcalibur software was used to collect primary and secondary mass spectrometry data based on information dependent acquisition (IDA) function. In each data acquisition cycle, molecular ions with the highest intensity and greater than 100 and less than 1500 were screened for secondary mass spectrometry data corresponding to acquisition, and positive and negative ions were scanned. Electrospray ion source, gas flow rate: 30 Arb, auxiliary gas flow rate: 10 Arb, ion transfer tube temperature: 350 °C, evaporator temperature: 350 °C, collision energy: 16, 38, 42 in standardized collision energy mode, source injection voltage -4000/5500 V [29,30].

2.5.1.3 Chemical components in the concentrated solution for fruits of *Capparis Spinosa* L.

The determination of chemical components in the preparations before the in vitro permeation test was the determination of chemical components in the concentrated solution for fruits of *Capparis Spinosa* L.. The samples were analyzed by UPLC-MS/MS as described above. The retention time of the quasimolecular ion peak, the relative analytical mass of the parent ion and the fragment ion were compared with the compound database [31], and the chemical components with relevant anti-inflammatory pharmacological effects reported in the literature were combined to screen the chemical components with anti-inflammatory activity in the concentrated solution for fruits of *Capparis Spinosa* L..

22.5.2 Chemical components in the transdermal receptor solution of two transdermal delivery preparations

2.5.2.1 Preparation of test solution The receptor solution sample was vortexed for 30 s, and 1500 μL sample was freeze-dried and then ground (40 Hz, 30 s). Add 100 μL 80% methanol (internal standard concentration of 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and redissolve. The mixture was vortexed for 30 s and sonicated in an ice water bath for 15 min. Centrifugation at 12000 rpm (centrifugal force 13800 ($\times g$), radius 8.6 cm) for 5 min at 4

$^{\circ}\text{C}$, 65 μL of supernatant was taken into the injection bottle for machine detection.

2.5.2.2 UPLC-MS/MS analysis conditions

(1) Chromatographic conditions: Waters UPLC BEH C_{18} chromatographic column (2.1 \times 100 mm, 1.7 μm), the mobile phase parameters are shown in Table 2. 0.1% formic acid was added to both phases A and B. The flow rate is 0.5 mL/min, injection volume: 5 μL .

Table 2. Liquid chromatography mobile phase condition2

Time /min	A% -water	B% -acetonitrile
0	85	15
11	25	75
12	2	98
14	2	98
14.1	85	15
15	85	15
16	85	15

A(water) and B(acetonitrile) are both liquid chromatography mobile phase

(2) Mass spectrometry conditions: The Q Exactive Focus mass spectrometer was able to collect primary and secondary mass spectrometry data based on the full scan function under the control of software (Xcalibur software). Electrospray ion source, gas flow rate: 45 Arb, auxiliary gas flow rate: 15 Arb, ion transfer tube temperature: 400 $^{\circ}\text{C}$, evaporator temperature: 350 $^{\circ}\text{C}$, collision energy: 15, 30, 45 in normalized collision energy (NCE) mode, source injection voltage -4000/4000 V.

2.5.2.3 Chemical components in the transdermal receptor solution of ointment and gel The sample solution was analyzed by UPLC-MS/MS according to the above methods.

2.5.3 Chemical components in rat skin after in vitro permeation test of two transdermal delivery preparations

2.5.3.1 Preparation of test solution The rat skin samples were cut into pieces and then 2 mL methanol was added. The cells were vortexed for 30 s, homogenized for 4 min (multiple homogenization) at 35 Hz, and sonicated in an ice water bath for 15 min. The samples were centrifuged at 12000 rpm (centrifugal force 13800 ($\times g$), radius 8.6 cm) for 15 min at 4 $^{\circ}\text{C}$. The supernatant in 1500 μL nitrogen was taken and dried by blow. Add 100 μL 80% methanol (internal standard concentration of 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and redissolve. The mixture was vortexed for 30 s and sonicated in an ice water bath for 15 min. Centrifugation at 12000 rpm (centrifugal force 13800 ($\times g$), radius 8.6 cm) for 5 min at 4 $^{\circ}\text{C}$, a total of 75 μL of the supernatant was taken into the injection bottle for detection.

2.5.3.2 UPLC-MS/MS analysis conditions are the same as those under “2.5.2.2”.

2.5.3.3 Chemical components retained in the skin of two transdermal drug delivery preparations The sample solution was analyzed by UPLC-MS/MS according to the above methods.

3. Results

3.1 Preparation for ointment

The ointment had uniform and delicate appearance, easy to coat, good stability.

3.2 Preparation for gel

The surface of the prepared gel was smooth and shiny, easy to coat, delicate and with moderate viscosity.

3.3 In vitro permeation test

3.3.1 Establishment of the method for determination of drug content in transdermal receptor solution

3.3.1.1 Specific test In the HPLC chromatogram of the negative solution, there was no chromatographic peak at the peak position of the control substance, indicating that the receptor solution had no interference with the determination of stachydrine hydrochloride. Theoretical plate number > 5000, separation > 1.5, this method has good specificity, HPLC chromatogram is shown in Figure 1.

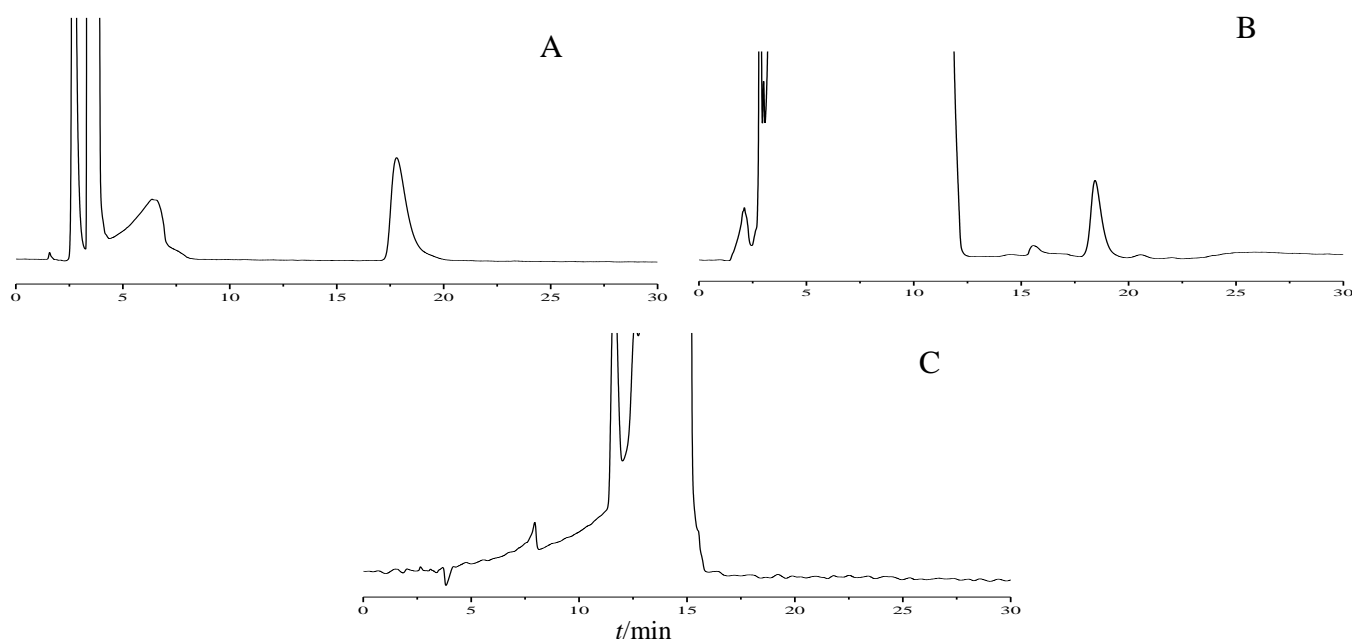


Figure 1. HPLC chromatogram exposed to (A) Stachydrine hydrochloride control; (B) test solution; (C) Negative control solution (receptor solution)

3.3.1.2 Linear relationship inspection The linear regression equation $Y = 2.0322X + 0.8217$ ($r^2=0.9997$) was obtained by using the mass concentration of stachydrine hydrochloride as the abscission (X) and the peak area as the ordinate (Y). The results showed that the mass concentration of stachydrine hydrochloride had a good linear relationship in the range of 73 to 730 $\mu\text{g/mL}$.

3.3.1.3 Precision test The RSD of the peak area was 0.50%, indicating that the precision of the method was good.

3.3.1.4 Stability test Record the peak area integral value of stachydrine hydrochloride to calculate the RSD value of 2.65%, indicating that the test solution is stable within 24 h at room temperature.

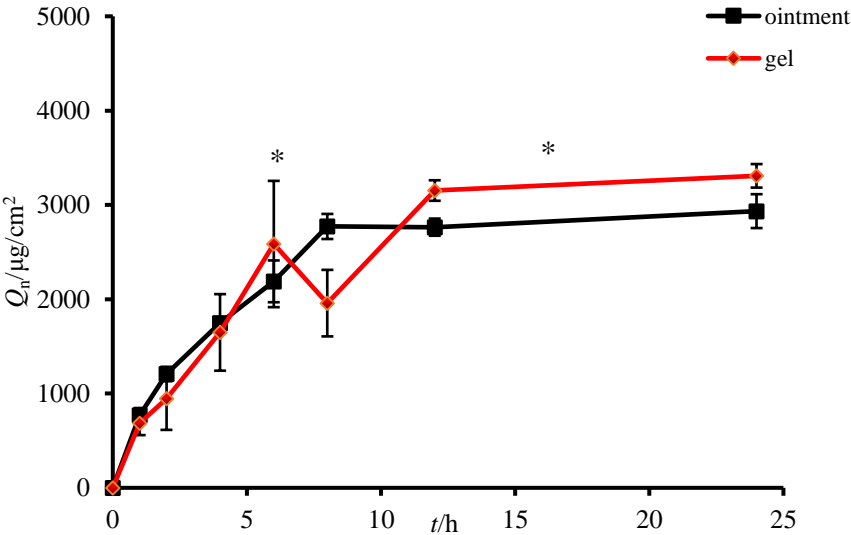
3.3.1.5 Repeatability test RSD value was 0.80% calculated by the peak area integral value of stachydrine hydrochloride, which indicated that the method had good repeatability.

3.3.1.6 Sample recovery test According to the chromatographic conditions, the recovery rate of stachydrine hydrochloride was 97.83%, and the RSD value was 3.85%.

3.3.2 In vitro permeation test for fruits of *Capparis Spinosa* L. ointment and gel

3.3.2.1 Comparison of in vitro transdermal properties for ointment and gel The in vitro penetration curves for fruits of *Capparis Spinosa* L. ointment and gel are shown in Figure 2.

In vitro permeation test results showed that the Q_{24} , J , and Q of stachydrine hydrochloride were 2934.1192 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 0.2516 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, and 79.0425% in ointment, 3308.4727 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 0.1746 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ and 90.1289% in gel, respectively. The Q_{24} and Q of stachromatine hydrochloride in the gel were larger than those of the ointment, and J was smaller than that of the ointment, indicating that the gel had better sustained release effect than that of the ointment. In order to study the permeation mechanism of stachroine hydrochloride in gels and ointment, Origin 9.1 software was used to fit the in vitro permeation curves for ointment and gel. The results are shown in Table 3, and the in vitro permeation curves of the two preparations were in accordance with the first-order kinetic equation. The results show that the mass concentration of stachydrine hydrochloride in the preparation plays a key role in the transdermal rate and is the driving force in the process of transdermal diffusion. With the increase of penetration time, the cumulative penetration of stachydrine hydrochloride in the receptor solution increases rapidly at first and then slowly [32]. SPSS 25.0 software was used to analyze the variance of the Q_n and Q of stachydrine hydrochloride in the two preparations, as shown in Table 4. The results showed that the Q_{12} and Q_{24} of stachydrine hydrochloride in the gel and the Q at 12 h and 24 h were significantly higher than those in the ointment.



* $P < 0.05$, showed significant

Figure 2. Permeation curves of stachydrine hydrochloride in two transdermal drug delivery preparations for fruits of *Capparis Spinosa* L.3

Table 3. In vitro permeability curve equation fitting of stachydrine hydrochloride in two transdermal drug delivery preparations for fruits of *Capparis Spinosa* L.3

Preparations	Kinetic equation model	Fitting equations	r^2
ointment	Zero-order	$Q_n = 107.1223 t + 1034.7456$	0.5642
	First-order	$\ln(1-Q_n) = -0.2516t + 2954.1674$	0.9868
	Higuchi	$Q_n = 655.9632 t_{1/2} + 317.5477$	0.8575
gel	Zero-order	$Q_n = 128.3193 t + 871.4124$	0.6705
	First-order	$\ln(1-Q_n) = -0.1746t + 3361.0506$	0.9350
	Higuchi	$Q_n = 743.4168 t_{1/2} + 107.8692$	0.8834

Table 4. $4Q_n$ and Q results of stachydrine hydrochloride in two transdermal drug delivery preparations for fruits of *Capparis Spinosa* L. ($\bar{x} \pm s, n=3$)

t/h	$Q_n/(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$		$Q/\%$	
	ointment	gel	ointment	gel
1	770.8261 \pm 75.4886	685.6565 \pm 126.7392	20.7654 \pm 2.0336	18.6786 \pm 3.4526
2	1206.5676 \pm 76.1231	946.6687 \pm 332.2703	32.5038 \pm 2.0507	25.7890 \pm 9.0517
4	1747.1990 \pm 54.4423	1648.2010 \pm 405.9576	47.0680 \pm 1.4666	44.9000 \pm 11.0590
6	2189.6742 \pm 221.6979	2585.3800 \pm 669.6670	58.9878 \pm 5.9723	70.4305 \pm 18.2430
8	2771.4760 \pm 132.9666	1958.4554 \pm 352.8268	74.6611 \pm 3.5820	53.3520 \pm 9.6117
12	2764.0743 \pm 90.8276	3152.6669 \pm 108.6460*	74.4617 \pm 2.4468	85.8845 \pm 2.9597*
24	2934.1192 \pm 179.6801	3308.4727 \pm 124.7249*	79.0425 \pm 4.8404	90.1289 \pm 3.3977*

* $P < 0.05$, showed significant

3.3.2.2 Determination of stachydrine hydrochloride residue rate and intradermal retention rate in ointment and gel The calculated rates of residual, intradermal retention, and loss of the preparations are shown in Table 5. The results showed that most of stacholine hydrochloride in the two preparations could enter the receptor solution through the skin of the rat, and there was a small amount of preparation residue and intradermal retention. The formulation residue rate, intradermal retention rate, and loss rate of the gel were lower than those of the ointment, and among them, the formulation residue rate of the gel was significantly lower than that of the ointment.

Table 5. Preparation residual rate of stachydrine hydrochloride in two transdermal delivery preparations for fruits of *Capparis Spinosa* L. ($5\bar{x} \pm s, n=3$)

Preparations	parameters			
	$Q/\%$	Residual rate of the preparation /%	Intradermal retention rate /%	Rate of loss /%
ointment	79.0425 \pm 4.8404	4.4696 \pm 0.1828*	0.2653 \pm 0.0301	16.2727 \pm 4.9193
gel	90.1289 \pm 3.3977*	0.5483 \pm 0.1076	0.2380 \pm 0.0824	9.0847 \pm 3.5280

* $P < 0.05$, showed significant

3.4 UPLC-MS/MS chemical components analysis

3.4.1 Chemical components for fruits of *Capparis Spinosa* L. concentrated solution

The results showed that there were 99 chemical components with anti-inflammatory activity in the concentrated solution for fruits of *Capparis Spinosa* L., including 26 flavonoids, 12 alkaloids, 25 terpenoids, 15 phenylpropanoids, 8 phenols and 13 other compounds. The summary of chemical components information is shown in Table 6, which lists the chemical components with anti-inflammatory activity in the concentrated solution.

Table 6. Results of UPLC-MS/MS chemical components analysis6

No.	English name	Classification	m/z	ointment		gel	
				receptor solution	Intradermal retention	receptor solution	Intradermal retention
1	Farrerol	Flavonoids	301.1071	√	√	√	√
2	Corylin	Flavonoids	321.1115				
3	kaempferol-3-O-rutinoside	Flavonoids	595.1667				
4	Rutin	Flavonoids	611.1595	√	√	√	√
5	Hyperoside	Flavonoids	465.1032	√	√	√	√
6	Quercitrin	Flavonoids	449.1088				
7	Kaempferol	Flavonoids	287.0551				√
8	Kaempferol-3-O-glucoside	Flavonoids	449.1088				

No.	English name	Classification	m/z	ointment		gel	
				receptor solution	Intradermal retention	receptor solution	Intradermal retention
9	Wogonin	Flavonoids	285.0760				
10	Liquiritigenin	Flavonoids	257.0808				
11	Baicalin	Flavonoids	445.0802				
12	Sec-O-Glucosylhamaudol	Flavonoids	437.1439				
13	Neobavaisoflavone	Flavonoids	321.1091				
14	Epigallocatechin-3-gallate	Flavonoids	457.0812				
15	Dihydrokaempferol	Flavonoids	287.0557	√	√	√	√
16	Phloretin-2'-O-glucoside	Flavonoids	435.1292				
17	Quercetin	Flavonoids	301.0349	√	√	√	√
18	Hesperetin	Flavonoids	301.0711	√	√		√
19	Naringenin	Flavonoids	271.0611	√	√	√	√
20	Fisetin	Flavonoids	285.0401				
21	Diosmetin	Flavonoids	299.0558				
22	Isorhamnetin	Flavonoids	315.0507	√	√	√	√
23	Isosakuranetin-7-O-neohesperidoside	Flavonoids	593.1885				
24	Pectolarigenin	Flavonoids	313.0715	√	√		
25	Tectorigenin	Flavonoids	299.0557	√	√	√	√
26	Isoxanthohumol	Flavonoids	353.1424				√
27	cordycepin	Alkaloids	290.0632				
28	Nicotinic acid	Alkaloids	124.0392	√	√	√	√
29	Arecoline	Alkaloids	156.1020				
30	Tetramethylpyrazine	Alkaloids	137.1074	√		√	
31	(+)-Magnoflorine	Alkaloids	342.1700				
32	Palmatine	Alkaloids	352.1542			√	√
33	Dihydrocapsaicin	Alkaloids	308.2222			√	√
34	Berberine	Alkaloids	336.1227		√		
35	Stachydrine	Alkaloids	144.1021	√	√	√	√
36	Betaine	Alkaloids	118.0863	√	√	√	√
37	Deoxyadenosine	Alkaloids	250.0927				
38	Panax notoginseng	Alkaloids	174.9560				
39	Paeoniflorin	Terpenes	498.1956				
40	Poricoic acid A	Terpenes	499.3382				
41	Glycyrrhetic Acid	Terpenes	471.3436		√	√	√
42	Glycocholic acid	Terpenes	466.3146				
43	Andrographolide	Terpenes	351.2137				
44	Atractylenolide I	Terpenes	231.1381				
45	dehydroandrographolide	Terpenes	333.2037				
46	Deoxyandrographolide	Terpenes	335.2200				
47	Glycyrrhetic acid	Terpenes	485.3579				
48	Periplogenin	Terpenes	391.2450				
49	poricoic acid B	Terpenes	485.3581				
50	Atractylenolide II	Terpenes	233.1539				
51	Isosteviol	Terpenes	319.2272	√	√	√	√
52	Cyclopamine	Terpenes	412.3042	√	√	√	√
53	Lindenenol	Terpenes	231.1381				
54	Curcumenol	Terpenes	235.1691			√	
55	Celastrol	Terpenes	473.2668				
56	Steviol	Terpenes	319.2271				
57	Ursolic acid	Terpenes	439.3575				
58	Pristimerin	Terpenes	487.2790				
59	sweroside	Terpenes	357.1188				
60	Cucurbitacin B	Terpenes	603.3222				
61	Dihydroartemisinin	Terpenes	283.1546				
62	Ginsenoside F1	Terpenes	637.4325				

No.	English name	Classification	m/z	ointment		gel	
				receptor solution	Intrader-mal retention	receptor solution	Intrader-mal retention
63	Corosolic acid	Terpenes	517.3536		√		√
64	Coniferyl aldehyde	Phenylpropanoids	179.0702			√	√
65	Sinapic acid	Phenylpropanoids	225.0760	√	√	√	√
66	Rosmarinic acid	Phenylpropanoids	361.0896				
67	Eugenol	Phenylpropanoids	165.0910				
68	Paclitaxel	Phenylpropanoids	243.1010				
69	Dimethoxycoumarin	Phenylpropanoids	207.0653	√	√	√	√
70	Osthole	Phenylpropanoids	245.1172	√		√	√
71	Scopoletin	Phenylpropanoids	193.0495	√	√	√	√
72	Coniferin	Phenylpropanoids	387.1323				
73	Ferulic acid	Phenylpropanoids	193.0508				
74	Eleutheroside E	Phenylpropanoids	787.2659				
75	Caffeic acid	Phenylpropanoids	181.0495		√		√
76	Isoferulic acid	Phenylpropanoids	193.0507	√	√	√	√
77	Cinnamic acid	Phenylpropanoids	193.0507	√	√	√	√
78	Syringaresinol	Phenylpropanoids	417.1582				
79	Salicylic acid	Phenols	139.0355	√	√	√	√
80	rhodiolside	Phenols	301.1264				
81	Shikimic acid	phenols	173.0455	√	√	√	√
82	Syringic acid	phenols	197.0492	√	√	√	√
83	Protocatechualdehyde	Phenols	137.0243				
84	Propyl gallate	Phenols	211.0609				
85	Ethyl gallate	Phenols	197.0453	√	√	√	√
86	6-Gingerol	Phenols	293.1786	√	√	√	√
87	Aconitic acid	Organic acids	157.0132	√	√	√	√
88	Vanillic acid	Organic acids	167.0348	√	√	√	√
89	γ-Linolenic acid	Organic acids	277.2175				
90	Potassium sorbate	Other categories	113.0597				
91	Senkyunolide A	Other categories	193.1223				
92	α-Linolenic acid	Fatty acids	279.2316	√	√	√	√
93	Linoleic acid	Fatty acids	281.2475	√	√	√	√
94	glucosamine	Organic oxygen compound	180.0868				
95	Arginine	Amino acid derivatives	175.1187	√	√	√	√
96	Paederoside	Iridoid glycosides	447.0961				
97	Coumarin	Coumarin and its derivatives	147.0440				
98	Ligustilide	Dihydrofurans	191.1067				
99	Thioctic acid	Thioctic acid and its derivatives	205.0350				

In table, the chemical components under the “√” in the column refers to the chemical components were detected, and the chemical components without “√” means that the chemical components weren’t detected.

3.4.2 Chemical components in the transdermal receptor solution of two transdermal delivery preparations

There were 32 chemical components with anti-inflammatory activity in the transdermal receptor solution for ointment, including 10 flavonoids, 4 alkaloids, 2 terpenoids, 6 phenylpropanoids, 5 phenols and 5 other compounds.

There were 35 chemical components with anti-inflammatory activity in the transdermal receptor solution for gel, including 8 flavonoids, 6 alkaloids, 4 terpenoids, 7 phenylpropanoids, 5 phenols and 5 other compounds.

3.4.3 Chemical components in rat skin after in vitro permeation test of two transdermal delivery preparations

There were 34 chemical compounds with anti-inflammatory activity in the intradermally retained for ointments, including 10 flavonoids, 4 alkaloids, 4 terpenoids, 6 phenylpropanoids, 5 phenols and 5 other compounds.

There were 38 chemical components with anti-inflammatory activity in the intradermally retained chemical components for gel, including 11 flavonoids, 5 alkaloids, 4 terpenoids, 8 phenylpropanoids, 5 phenols and 5 other compounds.

4. Conclusion

The basic principle of in vitro permeation test is to use in vitro skin (animal, human or artificial skin), combined with specific analytical methods, to dynamically measure the amount and penetration rate of drug through the skin for a certain period of time, and to investigate the skin penetration behavior of drug. Vertical Franz diffusion cell method is the mainstream method at present, and the transdermal rate-time curve of drugs can be obtained by using this method [33,34]. In the previous study, the optimal receptor solution for ointment was PBS (pH 7.2-7.4) and the dosage of azone was 2% by in vitro permeation test. The optimal receptor solution for gel was 30% ethanol-PBS (pH 7.2-7.4), and the amount of azone was 3%.

In the preparation for fruits of *Capparis Spinosa* L. ointment, laurazepine was added as an osmotic agent, which can promote the penetration of the drug. In the process of the experiment, it was found that the ointment group without the osmotic agent also had a certain permeability, which may be related to the addition of propylene glycol and RH40 in the prescription, both of which also have a certain osmosis effect [35,36]. In addition, the fruits of *Capparis Spinosa* L. contains a variety of volatile oil components. May play a certain role in promoting osmosis [37,38]. The residual rate and intradermal retention rate of the preparation after the transdermal test were investigated. The loss rate of the preparation was calculated by the conservation of material. Drug loss due to volatilization of the receptor solution during the experiment. In addition, it was found that the higher the cumulative permeability of the formulation, the lower the residual rate and intradermal retention rate of the formulation. Conversely, the higher the residual rate and intradermal retention rate of the formulation.

A total of 99 chemical components with anti-inflammatory activity in the concentrated solution for fruits of *Capparis Spinosa* L. were detected. A total of 32 chemical components, such as stachydrine, rutin and quercetin, were detected in the ointment transdermal receptor solution, 34 chemical components were retained in the mouse skin, and 67 chemical components were not detected in the receptor solution. A total of 35 chemical components, including stachydrine, rutin and quercetin, were detected in the receptor solution of the gel, 38 chemical components were retained in the skin, and 64 chemical components were not detected in the receptor solution. The possible reasons for the presence of chemical components in the concentrated solution for fruits of *Capparis Spinosa* L. that were not detected in the transdermal receptor solution include: (1) the molecular weight of these chemicals is too large to penetrate the stratum corneum of the rat skin, e.g.; Cucurbitacin B, ginsenoside F1, corosolic acid and other macromolecular compounds. Secondly, the chemical components were transformed into other metabolites through metabolic pathways. For example, kaempferol-3-O-rutinoside was not detected in the receptor solution, which might be transformed into quercetin or quercettin. Thirdly, it is lost in the process of chemical components data analysis. In addition, some chemicals detected in the ointment transdermal receiver solution but not in the gel receiver solution may be due to their lipophilic properties, such as thexin, which are more likely to be released from the ointment and enter the receiver

solution through the skin. Similarly, the chemical components detected in the gel transdermal receiver solution but not in the ointment receiver solution may be due to the fact that these chemical components, such as lutein, are more likely to be released from the gel and enter the receiver solution through the skin due to their hydrophilic nature. Therefore, the inconsistent chemical components in the transdermal receptor solution of the two transdermal drug delivery preparations for fruits of *Capparis Spinosa* L. may be the result of the different physicochemical properties of the preparation matrix. In addition, the results showed that almost all the chemical components detected in the receptor solution were retained in the skin, and some chemical components were retained in the skin but not detected in the receptor solution, such as caffeic acid and corosolic acid. It also confirmed that the stratum corneum is the main barrier of the skin. For drug molecules, crossing the stratum corneum is the most difficult and the limiting step of drug absorption, which will form drug retention [39].

In conclusion, the transdermal properties for fruits of *Capparis Spinosa* L. gel are better than those ointment, and the chemical components such as stachydrine hydrochloride, rutin and quercetin in the two preparations may penetrate through the skin to play an anti-inflammatory role.

The authors report no conflict of interest.

References

1. Myasoedova, E.; Davis, J.; Matteson, E. L.; Crowson, C. S. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? results from a population-based incidence study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020, 79, 4, 440-444.
2. Machin, A. R.; Babatunde, O.; Haththotuwa, R.; Scott, I.; Hider, S. L. The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2020, 39, 5, 1-12.
3. Sourav, T.; Bushra, R.; Akshay, P.; Amanjot, K.; Bhupinder, K.; Vijay, M. Novel drug delivery systems for nsoids in management of rheumatoid arthritis: an overview. *Biomed Pharmacother*. 2018, 106, 1011-1023.
4. Ding, Y.; Zhou, L.; Hao, D. Research progress in tcm treatment of rheumatoid arthritis. *Medicinal Plant*. 2022, 13, 6, 81-84.
5. Lin, Y. J.; Anzaghe, M.; Stefan Schülke. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020, 9, 4, 880.
6. Mao, Z. M. *Flora of Xinjiang*. Urumqi, Xinjiang Sci-Tech and Public Health Press, 1999.
7. Jiang, H. E.; Li, X.; Ferguson, D. K. The discovery of *Capparis Spinosa* L. (Ca pparidaceae) in the Yanghai Tombs (2800 years b.p.), NW China, and its medicinal implications. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007, 113, 409-420.
8. Chen, X. J. The characteristic plant Capers of Xinjiang. *Journal of Rural Information*. 2017, 12, 24.
9. Maresca, M.; Micheli, L.; Mannelli, L. D. C.; Tenci, B.; Innocenti, M.; Khatib, M.; et al. Acute effect of *Capparis Spinosa* root extracts on rat articular pain. *J Ethnopharmacol. Journal of Ethnopharmacology*. 2016, 193, 456-465.
10. Maemaitjiang, T.; Aishajiang, A.; Amanguli, I. Study on the medicinal value of *Capparis Spinosa* L. in the Uyghur folk in the Turpan region. *Journal of Yunnan Nationalities University (Natural Science Edition)*. 2015, 24, 156-159.
11. Luo, J.; Xie, Y. Treatment of 15 cases of gouty rheumatics with fruits of *Capparis Spinosa* L. *Chinese Journal of Ethnic Medicine*. 1999, 5, 2, 3.

12. Zhu, J. L. Treatment of rheumatism with urticaria and mouse melon. *Journal of Chinese Ethnic Folk Medicine*. 1996, 20, 24.
13. Bryant, S. J. SP0088Hydrogels for Osteoarthritis Treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016, 75, 22.1-22.
14. Raza, F.; Zafar, H.; Zhu, Y.; Ren, Y.; Aftab -Ullah; Khan, A. U.; et al. A review on recent advances in stabilizing peptides/proteins upon fabrication in hydrogels from biodegradable polymers. *Pharmaceutics*. 2018, 10, 1, 16.
15. Calo, E.; Khutoryanskiy, V. V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products-ScienceDirect. *European Polymer Journal*. 2015, 65, 252-267.
16. Qinyuan, C.; Yang, J.; Xinjun, Y. Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms behind Them. *Gels*. 2017, 3, 1, 6.
17. Ying H A, Jy B, Wz A, et al. Biomimetic injectable hydrogel microspheres with enhanced lubrication and controllable drug release for the treatment of osteoarthritis[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(10): 3596-3607.
18. Shahi, P.; Kumari, N.; Pathak, K. Microspheres and tablet in capsule system: a novel chronotherapeutic system of ketorolac tromethamine for site and time specific delivery. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2015, 5, 3, 161-170.
19. Von Lospichl, B.; Hemmati-Sadeghi, S.; Dey, P.; Dehne, T.; Haag, R.; Sittering, M.; et al. Injectable hydrogels for treatment of osteoarthritis – a rheological study. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*. 2017, 159, 477.
20. Lu, K. Y.; Lin, Y. C.; Lu, H. T.; Ho, Y. C.; Weng, S. C.; Tsai, M. L.; et al. A novel injectable in situ forming gel based on carboxymethyl hexanoyl chitosan/hyaluronic acid polymer blending for sustained release of berberine. *Carbohydrate Polymers*. 2019, 206, 664-673.
21. Wang, L. L.; Liu, Y.; Wang, X.; Ma, X. P.; Shi, Y. Z.; Yang, Q. L.; Yao, H.; Yang, W. J. Effect for fruits of *Capparis Spinosa* L. Fengshi Zhitong gel plaster on rheumatoid arthritis. *Xinjiang Medicine*. 2017, 47, 8, 831-834+895.
22. Prausnitz, M. R.; Langer, R. Transdermal drug delivery. *nat biotechnol. Nature Biotechnology*. 2008, 26, 1, 1261-1268.
23. Ahlam, A.; Mccrudden, M. T.; D, Ryan. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*. 2015, 7, 4, 438-470.
24. Wang, F.; Wang, C. Study on the anti-inflammatory activity of stachydrine. *China Pharmacy*. 2012, 23, 03, 212-214.
25. Li, L.; Zhou, J. M.; Yang, Y. F.; Wang, Y. X.; Wu, Y.; Wang, Z. Z.; Xiao, W. Comparison of transdermal diffusion behavior of active ingredients of compound Nanxing Zhitong ointment in different receiving media. *Chinese Journal of Experimental Formulary*. 2018, 24, 03, 1-7.
26. Chen, J. Pharmaceutical research on Sanqi Fall Injury ointment. *Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*. 2017.
27. Liu, Y. T.; Hu, Y. H.; Qin, X. M. Metabonomics study on interventions of Huangqi Jianzhong Decoction against chronic atrophic gastritis in rats. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2018, 49, 10, 2312-2319.
28. Zhao, S. Y.; Liu, Z. L.; Shu, Y. S.; Wang, M. L.; He, D.; Song, Z. Q.; Zeng, H. L.; Ning, Z. C.; Lu, C.; Lu, A. P. Liu, Y. Y. Chemotaxonomic classification applied to the identification of two

- closely-related citrus tcms using uplc-q-tof-ms-based metabolomics. *Molecules*. 2017, 22, 10, 1721.
29. Huang, R. Y.; Tang, R. X.; Li, Y.; Ju, J. X.; Wang, L. J.; Qi, J. L. Simultaneous determination of 11 components in Lianhua Qingwen capsules by UPLC-MS/MS. *Chinese Patent Medicine*. 2023, 45, 01, 24-28.
30. Hou, J. J.; Zhang, J. Q.; Yao, C. L.; Bauer, R.; Akhan, I.; Wu, W. Y.; et al. Deeper chemical perceptions for better traditional chinese medicine standards. *Engineering*. 2019, 5, 1, 15.
31. Cheng, Y.; Bi, Y. L.; Feng, X.; Wang, J. Q.; Xu, H. R.; Zhang, T. H.; et al. Screening of potential quality markers of bitter almond “Linfang mashing” based on UPLC-MS/MS technology and metabolomics method. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2022, 57, 10, 3195-3202.
32. Huang, K.; Xu, K. J.; Chen, K.; Liang, M.; Yang, J. C.; Zhang, J. S. Analysis of limonene release behavior from orange peel based on P&T-GC/MS. *Acta Food Sinica*. 2022, 22, 05, 309-319.
33. Wang, H.; Zhao, X. Q.; Liu, X. X.; Zhu, C. L.; Wang, L. Research progress on commonly used optimization methods of ointments. *Chinese National and Folk Medicine*. 2021, 30, 03, 54-59.
34. Ma, H.; Zhao, J.; Ge, Q. H.; Guo, X. D.; Wen, P. In vitro permeation test of skin preparations and application examples. *China Pharmaceutical Industry*. 2021, 52, 08, 1010-1018+1036.
35. Tran, T.; Rades, T.; Mullertz, A. Formulation of self-nanoemulsifying drug delivery systems containing monoacyl phosphatidylcholine and Kolliphor® RH40 using experimental design-ScienceDirect. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018, 13, 6, 536-545.
36. Zhu, Y. Y.; Liang, J.; Xiao, W. Q.; Ren, Z. Y.; Zhong, W. L. et al. Effect of propylene glycol and ultrasound on the transdermal permeability of Bai Mai ointment. *Chin J Materia Medica*. 2022, 47, 24, 6607-6614.
37. Shi, Y. J.; Cheng, Bo., Li, Min.; He, J. Advances in the research of the traditional Chinese medicine Capers. *China Journal of Traditional Chinese Medicine Information*. 2022, 29, 04, 148-152.
38. Zhang, J. L. The transdermal absorption effect of essential oil of traditional Chinese Medicine and analysis of problems in the research of topical preparations. *Chinese Materia Medica*. 2017, 48, 24, 7.
39. Qindeel, M.; Ullah, M. H.; Fakhar, U. D.; Ahmed, N.; Rehman, A. Recent trends, challenges and future outlook of transdermal drug delivery systems for rheumatoid arthritis therapy. *Journal of Controlled Release*. 2020, 327, 595-615.

Учредитель и издатель журнала:

Международная академия наук экологии безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ)

Издательство «БЕЗОПАСНОСТЬ»

Адрес редакции:

194021, Санкт-Петербург, Институтский пер., 5

тел./факс: (812) 670-93-76, e-mail: vestnik_maneb@mail.ru.

Технический редактор: кандидат технических наук Н.Г. Занько

Отпечатано в цифровой типографии ИП Павлушкина В.Н.

Санкт-Петербург, Греческий проспект, 25

Свидетельство о регистрации 78 № 006844118 от 06.06.2008

Сдано в набор 20.12.2024. Подписано в печать 25.12.2024

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс»

Формат обрезной 205x290. Усл.изд.л.-8,350. Усл.печ.л.-7,810

Заказ 12/24. Тираж 500 экз.

Цена договорная