ФГБОУ ВО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
ФБУН «УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА
И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

# Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 18, № 4 (106) Июль-Август 2023 г.



**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя, типографии:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
http://mvb-bsmu.ru/

Зав. редакцией - доц. Д.Ю. Рыбалко
Научный редактор - доц. А.Н. Ишмухаметова
Технический редактор - доц. И.М. Насибуллин
Художественный редактор - Н.И. Ровнейко
Корректор - Н.А. Брагина
Корректор-переводчик - Э.Н. Хамматова

Дата выхода: 31.08.2023
Формат 60×84 $^{1}/_{8}$
Условных печатных листов – 11,86
Заказ № 65
Тираж 500 экз.
12+
Цена 800 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017
Подписной индекс в каталоге «Почта России» **ПМ433**
**ISSN 1999-6209**

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEAILTH
OF THE RUSSIAN FEDERATION

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

# BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL
# Scientific Publication

Volume 18, Number 4 (106), July-August, 2023



**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.**

**Editorial Office:**
3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
**Tel.:** (347) 272-73-50
**E-mail:** mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor Assoc. Prof. I.M. Nasibullin
Art Editor N.I. Rovneyko
Russian editing N.A. Bragina
English editing E.N. Khammatova
http://mvb-bsmu.ru/

**ISSN 1999-6209**

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ



## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12


Р.Ф. Рахимова[1], Д.Ф. Гареева[1], Е.А. Бадыкова[1],
М.Р. Плотникова[1], И.А. Лакман[2], В.Л. Каюмова[1],
Л.Ю. Газизова[1], А.М. Еникеева[1], Э.Л. Тулбаев[1], Н.Ш. Загидуллин[1]

## ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЁМОМ СЕГМЕНТА ST И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ОТДАЛЕННЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ

*[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*
*[2]ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» г. Уфа*

*Цель исследования* – изучить влияние COVID-19 на развитие кардиоваскулярных конечных точек (ККТ) в течение 1 года у госпитализированных больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМсST), у которых данное вирусное заболевание было выявлено в госпитальном периоде.

*Материал и методы*. Были изучены истории болезней 179 пациентов, которые поступали в городскую клиническую больницу (ГКБ) № 21 г. Уфы с января 2020 г. по декабрь 2021 г. в отделение кардиологии. Были сформированы 2 группы больных с ИМсST. Опытную группу (ИМсКВИ) составили пациенты, у которых был выявлен COVID-19 во время госпитализации в стационаре (n=20). В контрольную группу вошли пациенты (ИМбКВИ), у которых COVID-19 выявлен не был (n=159). Наличие COVID-19-инфекции было подтверждено с помощью исследований IgM, а также мазков из зева и носоглотки методом ПЦР. Через 1 год наблюдения было проведено исследование кардиоваскулярных конечных точек (ККТ) с использованием системы электронного хранения медицинских данных ПРОМЕД.

*Результаты.* Проведенный нами анализ показал тренд на достоверные неблагоприятные течения и прогноз, а также увеличение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ИМсST на фоне инфекции COVID -19 в сравнении с пациентами, переносящими ИМсST без данной инфекции.

***Ключевые слова***: инфаркт миокарда, COVID-19, смертность, комбинированная конечная точка.

R.F. Rakhimova, D.F. Gareeva, E.A. Badykova,
M.R. Plotnikova, I.A. Lakman, V.L. Kayumova,
L.Yu. Gazizova, A.M. Enikeeva, E.L. Tulbaev, N.Sh. Zagidullin

## EFFECTS OF ACUTE ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND CONCOMITANT COVID-19 INFECTION ON LONG-TERM CARDIOVASCULAR EVENTS

*The aim* of the research was to study the impact of COVID-19 on cardiovascular endpoints development within 1 year in hospitalized patients with acute myocardial infarction (MI) with ST segment elevation (STEMI), in which this viral disease was detected during the hospital period.

*Material and methods.* The case histories of 179 patients who were admitted to the city clinical hospital (CCH) No. 21 in Ufa from January 2020 to December 2021 to the cardiology department were studied. The patients with STEMI were divided into 2 groups. The experimental group of patients (MI-COVID) were diagnosed with COVID-19 during hospitalization (n=20), in control group (MI-nonCOVID) the infection was not detected (n=159). The presence of COVID-19 infection was confirmed using IgM studies, as well as PCR swabs from the throat and nasopharynx. After 1 year of follow-up, cardiovascular endpoints were studied using the PROMED electronic medical data storage system.

*Results.* Our analysis showed a tendency towards significant unfavorable course and prognosis, as well as an increase in cardiovascular mortality in STEMI patients with COVID-19 infection in comparison with patients with STEMI without this infection.

***Key words:*** Myocardial infarction, COVID-19, mortality, composite endpoint.

Об эпидемии нового коронавируса 2019 года (SARS-CoV-2) впервые было сообщено в декабре 2019 года в г. Ухане (Китай) [1]. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, поразила более 400 млн. чел. во всем мире. Пандемия коронавирусной инфекции оказала значительное влияние не только на заболевания респираторного тракта, но и на заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности, на развитие такого неблагоприятного сердечно-сосудистого события как острый инфаркт миокарда. С начала пандемии у пациентов с COVID-19, все чаще выявлялись сердечно-сосудистые осложнения, начиная от повреждения сосудов головного мозга, сердца и заканчивая жизнеугрожающими аритмиями.

Инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, широко известна своими респираторными и воспалительными симптомами, такими как кашель, лихорадка, общая слабость и миалгии [2]. Однако уже ранние исследования показали, что венозные тромбозы могут быть серьезным осложнением COVID-19-инфекции, чаще всего они проявляются в виде легочной эмболии (ТЭЛА), инсульта или венозной тромбоэмболии (ВТЭ), а также острого инфаркта миокарда [3,4,5]. Несмотря на то, что тромботические осложнения наблюдаются реже, чем симптомы верхних дыхательных путей, они часто приводят к худшему прогнозу, инвалидизации, разрушительным долгосрочным последствиям.

Несмотря на обширные клинические данные о тромбозе при инфекции COVID-19, точная его причина всё еще остается предметом активного изучения. Посмертные аутопсии пациентов с COVID-19 продемонстрировали диффузное микротромбирование в лёгких [6]. Известно, что SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), который присутствует на эндотелиальных клетках, что приводит к эндотелииту и микроциркуляторной дисфункции. Раннее исследование, проведенное в г. Ухане (Китай) показало, что у 12% пациентов наблюдалось повреждение миокарда на основании повышения уровня кардиоваскулярных биомаркеров, прежде всего тропонина I [7,8]. Биопсия у 40 пациентов, умерших от COVID-19, показала, что у 35 % этих пациентов были признаки некроза миокарда. Наиболее частой причиной некроза миокарда было наличие микротромбов, которые явно отличались по составу от аспиратов тромбов из эпикардиальных коронарных артерий, содержащих больше фибрина и терминального комплемента [9,10].

Пациенты с COVID-19, у которых развивался инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), были подвержены более высокому риску смерти по сравнению с пациентами с ИМпST того же возраста и пола, но без COVID-19. Считается, что существует несколько механизмов, играющих важную роль в этом процессе, включая воспаление, эндотелиальную дисфункцию и активацию тромбоцитов [11].

С другой стороны, имеются достаточно доказательств осложнений COVID-19 после его окончания со стороны сердечно-сосудистой системы, проявляющихся в виде увеличением частоты инсультов, миокардитов, фибрилляций предсердий, а также увеличением инфаркта миокарда (ИМ) [12]. В нашем предыдущем исследовании было показано, что использование антикоагулянтов после выписки из стационара пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией улучшило прогноз по среднесрочным и долгосрочным сердечно-сосудистым исходам, и смертности от всех причин у выживших [13].

В настоящее время отсутствует информация о последствиях ИМ у пациентов с COVID-19, находящихся как в стационаре, так и после выписки из стационара. С нашей точки зрения также важно, что нет исследований, в которых отслеживались бы отдаленные результаты у пациентов с COVID-19 и ИМ, которым уже была проведена коронароангиография (КАГ), так как в данном случае приоритет отдавался тромболитической терапии. Кроме того, не было исследований по изучению прогнозов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов, у которых COVID-19 развивался уже после проведения чрескожного коронарного вмешательства.

Цель исследования: изучить влияние COVID-19 на развитие кардиоваскулярных конечных точек в течение 1 года у госпитализированных больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), у которых данное вирусное заболевание было выявлено в госпитальном периоде.

**Материал и методы**

В ретроспективном неконтролируемом нерандомизированном исследовании были изучены истории болезней 179 пациентов, которые поступали в городскую клиническую больницу (ГКБ) № 21 г. Уфы с января 2020 г. по декабрь 2021 г. в отделение кардиологии. Всем пациентам данной когорты проводили КАГ.

Критерии включения: острый коронарный синдром (ОКС) (ИМсST); информированное согласие.

Критерии невключения: хроническая сердечная недостаточность III и IV ФК по NYHA; нарушения проводимости сердца: синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II и III степеней; хроническая болезнь почек II Б и более степеней тяжести; злокачественные новообразования в анамнезе; беременность, ранний послеродовой период, период лактации; психические заболевания в анамнезе.

Были сформированы 2 группы пациентов с ИМсST: 1-я группа – пациенты, у которых был выявлен COVID-19 во время госпитализации в стационаре – ИМсКВИ (n=20); 2-я группа – пациенты, у которых COVID-19 выявлен не был - ИМбКВИ (n=159).

Наличие COVID-19-инфекции было подтверждено с помощью исследований IgM, а также мазков из зева и носоглотки методом ПЦР. При подтверждении инфекции вышеописанными методами пациенты незамедлительно переводились в другой стационар, специализирующийся на лечении пациентов с COVID-19 и инфарктом миокарда, или при отсутствии согласия пациента выписывались домой с активным вызовом терапевта / инфекциониста по месту жительства. Преемственность лечения пациентов в этом случае сохранялась.

Через 1 год наблюдения было проведено исследование кардиоваскулярных конечных точек: кардиоваскулярная смерть и комбинированной точки: повторный ИМ, инсульт, госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с использованием системы электронного хранения медицинских данных ПРОМЕД.

У части пациентов (n=20) после поступления в стационар с диагнозом ИМ и проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием соответствующей артерии выявлена короно-вирусная инфекция (КВИ). После этого больного либо направляли в соответствующий ковид-центр или по желанию пациента с учетом его состояния выписывали домой для долечивания амбулаторно.

Для оценки распределения признаков в каждой из выборок рассчитывали медиану (Me) и квартили ($Q_1$, $Q_3$). Для анализа номинальных признаков рассчитывали частоту встречаемости в выборках в абсолютных числах и в процентном соотношении. В качестве статистических инструментов для сравнения выборок использовали критерий Манна–Уитни (для числовых непрерывных признаков) и критерий хи-квадрат (для сравнения частот встречаемости номинальных признаков в выборке). Поскольку группы отличались по объёму (более чем в 8 раз), то в тесте сравнения частот событий применялась поправка на правдоподобие. Для оценки наглядности различий в функциях выживаемости были построены кривые выживаемости, оценённые по методу множительных оценок Каплана–Майера. Считали различия доказанными, если p-уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий в тестах не превышал 0,05. Все статистические расчеты проводились с использованием среды статистического анализа R в R Studio.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

| Параметр | Вся когорта, *Me* ($Q_1$; $Q_3$), абс. (%) | ИМ без КВИ *Me* ($Q_1$; $Q_3$), абс. (%) | ИМ с КВИ, *Me* ($Q_1$; $Q_3$), абс. (%) | ***p*** |
|---|---|---|---|---|
| *n* | 179 | 159 | 20 | |
| Возраст, лет | 63 (53,5; 70) | 63 (55,5;70) | 62 (52; 69,5) | 0,472 |
| Рост, см | 170 (166; 174,5) | 170 (165,5; 174) | 172 (170;180) | 0,002** |
| Вес, кг | 78 (71,5; 87,5) | 76 (70,4; 86,5) | 84 (76; 88,3) | 0,015* |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 26,8 (24,2; 30,3) | 26,6 (24,1; 30,4) | 27 (25,6;29,1) | 0,384 |
| Пульс, уд/мин | 74 (65; 85) | 73,5 (69; 80) | 74 (65; 86) | 0,724 |
| САД, мм рт. ст. | 130 (115; 140) | 130 (117,5; 140) | 125 (110; 140) | 0,247 |
| ДАД, мм рт. ст. | 80 (70; 90) | 80 (70; 90) | 70 (70; 82,5) | 0,233 |
| *Сопутствующие заболевания и состояния* | | | | |
| СД, *n* (%) | 38 (21,2) | 34 (21,4) | 4 (20) | 0,886 |
| ХБП, *n* (%) | 29 (16,2) | 24 (15,1) | 5 (25) | 0,283 |
| АГ, *n* (%) | 175 (97,8) | 156 (98,1) | 19 (95) | 0,434 |
| ОНМК в анамнезе, *n* (%) | 19 (10,6) | 14 (8,8) | 5 (25) | 0,049 |
| Дислипидемия, *n* (%) | 179 (100) | 159 (100) | 20 (100) | 1,0 |
| ФП, *n* (%) | 23 (12,8) | 20 (12,6) | 3 (15) | 0,765 |
| ИМ в анамнезе, *n* (%) | 35 (19,6) | 32 (20,1) | 3 (15) | 0,576 |
| *Данные Эхо КГ* | | | | |
| ФВ ЛЖ, % | 54 (49;60) | 55 (50; 60) | 49,5 (43,5;53,2) | 0,002** |
| ФУ ЛЖ % | 28 (25; 32) | 28 (25; 32) | 25,5 (21,5; 28) | 0,003** |
| КДР, мм | 4,8 (4,6; 5,1) | 4,8 (4,6; 5,1) | 4,8 (4,5; 5) | 0,571 |
| КСР, мм | 3,5 (3,15; | 3,5 (3,1; 3,8) | 3,2 (3,1; 3,6) | 0,321 |
| МЖП, мм | 1,15 (1; 1,2) | 1,2 (1; 1, 2) | 1,05 (1; 1,22) | 0,350 |
| СДЛА, мм | 34,5 (27,7; 45) | 34, 5 (27; 45) | 34,5 (32; 49, 2) | 0,440 |
| *Коронарные вмешательства* | | | | |
| ТЛТ, *n* (%) | 10 (5,6) | 6 (3,7) | 4 (20) | 0,015* |
| КАГ | 175 (97,8) | 156 (98,1) | 19 (95) | 0,434 |
| ПМЖА, *n* (%) | 122 (68,2) | 108 (67,9) | 14 (70) | 0,851 |
| ПКА, *n* (%) | 64 (35,8) | 57 (35,8) | 8 (40) | 0,718 |
| ОА, *n* (%) | 87 (48,6) | 14 (8,8) | 4 (20) | 0,154 |
| ВТК, *n* (%) | 4 (2,23) | 4 (2,5) | 0 (0) | 0,933 |
| Стентирование | 117 (65,4) | 103 (64,8) | 14 (70) | 0,641 |

Примечание. *, ** Статистически значимые различия при уровне p<0,05 и p<0,01, соответственно.

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФУ ЛЖ – фракция укорочения левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТЛТ – тромболитическая терапия; КАГ – коронароангиография; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ВТК – ветвь тупого края.

**Результаты и обсуждение**

Были обследованы истории болезней 179 пациентов с ИМ, диагностика и лечение которых проводились в соответствии с имеющимися рекомендациями. Клинико-демографические данные по пациентам представлены в табл. 1.

Наиболее частыми находками у больных были дислипидемия и артериальная гипертензия. Почти всем (175) больным проводили КАГ. Стентирование было проведено у 117 (65%) пациентов. Наиболее часто определялось поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА).

У 20 пациентов после госпитализации появились симптомы новой коронавирусной инфекции (КВИ) (лихорадка, кашель, недомогание, слабость и т.п.), им было проведено соответствующие обследование, в частности, ПЦР-тест, определение антител в сыворотке крови. В частности, всем пациентам проводилась компьютерная томография грудной клетки, и только в 3-х случаях из 20 (15%) поражение лёгких не определялось, а медиана поражения легких составила 13% (4;20). 13 (65%) пациентов были переведены в ковид-госпиталь, специализирующийся на лечении таких пациентов, а 7 (35%) – выписаны домой. Медиана определения КВИ составила 5,5 (2;8) дня.

Также не выявлены различия между группами по биохимическим показателям при поступлении в стационар, за исключением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), который в группе больных ИМсКВИ был значимо выше ($p$=0,02) (табл. 2).

В группе пациентов с ИМсКВИ установлено статистически значимое снижение уровня фракции выброса левого желудочка в сравнительном анализе с группой пациентов ИМбКВИ (p=0,002) (табл. 2).

Таблица 2

Биохимические анализы пациентов исследуемых групп

| Параметр | Вся когорта, *Me* ($Q_1$; $Q_3$) | ИМ без КВИ *Me* ($Q_1$; $Q_3$) | ИМ с КВИ,*Me* ($Q_1$; $Q_3$) | ***p*** |
|---|---|---|---|---|
| *n* | 179 | 159 | 20 | |
| Тропонин, нг/мл | 1039 (509,5; 2414,5) | 1039 (477,5; 2304) | 1113 (568,5; 3657,5) | 0,202 |
| КФК-МВ, ед/л | 35 (21,2; 56) | 34, 6 (20; 56) | 44 (26,5; 83,5) | 0,116 |
| ОХ, ммоль/л | 5,7 (4,6; 6,65) | 5,6 (4,4; 6,5) | 6,35 (4,75; 7,22) | 0,394 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,2 (0,99; 1,7) | 1,2 (0,9; 1,45) | 1,7 (1,6; 2,3) | 0,378 |
| ТАГ, ммоль/л | 1,4 (1,0; 1,7) | 1,3 (1; 1,7) | 1,52 (1,5; 1,8) | 0,474 |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,5 (2,9; 4,1) | 3,4 (2,85; 4,12) | 3,7 (3,15; 4,47) | 0,020* |
| Креатинин, ммоль/л | 87,5 (76,2; 106) | 87 (76; 105,5) | 98 (79,8; 110) | 0,665 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ | 60 (48; 73,5) | 60 (48,5; 72,5) | 55,5 (45,5; 86) | 0,831 |
| Мочевина, ммоль/л | 6 (4,7; 7,9) | 5,7 (4,7; 8,1) | 6,4 (5,8; 6,8) | 0,020* |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,1 (5,3; 9,2) | 6,2 (5,3; 9,1) | 5,3 (5,3; 9,25) | 0,894 |
| АСАТ, ммоль/л | 38,5 (27; 56) | 37,5 (26,2; 55,7) | 44,5 (30,5; 75) | 0,281 |
| АЛАТ, ммоль/л | 65 (41; 94) | 64 (40; 92) | 70 (45; 131,2) | 0,243 |
| ЛДГ, ммоль/л | 605(519,5; 961) | 599 (508,5; 961) | 726,5(561;1056) | 0,249 |

Примечание. * Статистически значимые различия при уровне p<0,05.
КФК МВ – креатининкиназа МВ; ОХ – общий холестерин; ЛПВП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТАГ – триацилглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛАТ – аланинаминотрансфераза; АСАТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Таблица 3

Осложнения инфаркта миокарда у пациентов исследуемых групп

| Параметр | Вся когорта, абс. (%) | ИМ без КВИ, абс. (%) | ИМ с КВИ, абс. (%) | p |
|---|---|---|---|---|
| n | 179 | 159 | 20 | |
| Кардиогенный шок, n (%) | 22(12,3) | 19 (11,9) | 3 (15) | 0,703 |
| ОЛЖН, n (%) | 7 (3,9) | 6 (3,7) | 1(5) | 0,797 |
| Рецидив ИМ, n (%) | 0 | 0 | 0 | 1,0 |
| Аритмии, n (%) | 173 (96,6) | 157 (98,7) | 16 (80) | <0,001* |
| Аневризмы, n (%) | 22 (12,3) | 18 (11,3) | 4 (20) | 0,296 |
| Тромб в левом желудочке, n (%) | 12 (6,7) | 10 (6,3) | 2 (10) | 0,555 |
| Синдром Дресслера, n (%) | 1 (0,56) | 1 (0,63) | 0 (0) | 0,217 |
| ТЭЛА, n (%) | 2 (1,1) | 2 (1,26) | 0 (0) | 0,533 |

Примечание. * Статистически значимые различия при уровне p<0,001. ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии.

На стационарном этапе у больных определялись такие осложнения, как аритмии, рецидив ИМ, тромб в полости левого желудочка и др. Достоверных различий между группами не наблюдалось, за исключением частоты аритмии (в группе больных ИМбКВИ она встречалась чаще, $p$ <0,001) (табл. 3).

Лекарственная терапия между группами в стационаре также не отличалась, за исключением назначений ингибиторов натрийзависимого переносчика 2 типа (ИНПГ-2), которых было больше в группе ИМсКВИ p=0,009 (табл. 4).

Повторный мониторинг за данными группами пациентов, проводился через 1,5 года (548 (523;558) дней) после выписки с помощью телефонных звонков или получением сведений из электронной базы данных (табл. 5). За это время в группах произошло сопоставимое количество ИМ (7,4% в группе ИМбКВИ против 10% в группе ИМсКВИ, p=0710), госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (СС госпитализаций) (40,7% против 35%, p=0,574). Значительно больше было госпитализаций, связанных с COVID-19 (9,2% против 35,0%, p=0,005), однако число смертей, связанных с COVID-19, достоверно не различалось (3,08 % против 5,0%, p=0.62). Несмотря на то, что имелся тренд на увеличение количества смертей от ССЗ (15,7% против 25,0%), достоверности достичь не удалось (p=0,397) вследствие малой выборки пациентов с ИМсКВИ.

Таблица 4

Лекарственная терапия больных с ИМсST в стационаре

| Параметр | Вся когорта, абс. (%) | ИМ без КВИ, абс. (%) | ИМ с КВИ, абс. (%) | p |
|---|---|---|---|---|
| n | 179 | 159 | 20 | |
| Антиагрегант (ацекардол) | 179 (100) | 159 (100) | 20 (100) | 1,0 |
| Антиагрегант (клопидогрел) | 48 (26,8) | 46 (28,9) | 2 (10) | 0,050 |
| Антиагрегант (брилинта) | 133 (74,3) | 115 (64,2) | 18 (90) | 0,064 |
| Антикоагулянт (гепарин) | 175 (97,8) | 155 (97,5) | 20 (100) | 0,933 |
| Антикоагулянт (эликвис) | 7 (3,9) | 6 (3,8) | 1 (5) | 0,797 |
| Антикоагулянт (ксарелто) | 20 (11,2) | 20 (12,6) | 0 (0) | 0,192 |
| БАБ | 178 (99,4) | 158 (99,4) | 20 (100) | 0,217 |
| АКМР | 167 (93,3) | 147 (92,5) | 20 (100) | 0,387 |
| иАПФ | 125 (69,8) | 109 (68,5) | 16 (80) | 0,277 |
| БРА | 56 (31,3) | 50 (31,4) | 6 (30) | 0,896 |
| Диуретики | 38 (21,2) | 33 (20,8) | 5(25) | 0,668 |
| Нитраты | 114 (63,7) | 100 (62,9) | 14 (70) | 0,529 |
| БКК | 55 (30,7) | 52 (32,7) | 3(15) | 0,087 |
| ИПП | 164 (91,6) | 145 (91,2) | 19 (95) | 0,538 |
| ИНПГ-2 | 9 (5) | 5 (3,1) | 4 (20) | 0,009* |

Примечание. * Статистически значимые различия при уровне p<0,01. БАБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АКМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иАПФ – *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;* БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II**,** ИПП – ингибиторы протоновой помпы, ИНПГ – 2-ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

Таблица 5

Отдаленные неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных инфарктом миокарда

| Параметр | Вся когорта, абс. (%) | ИМ без КВИ, абс. (%) | ИМ с КВИ, абс. (%) | ***p*** |
|---|---|---|---|---|
| *n* | 179 | 159 | 20 | |
| ИМ, *n* (%) | 14 (7,7) | 12 (7,4) | 2 (10,0) | 0,710 |
| СС госпитализации, *n* (%) | 74 (41,1) | 66 (40,7) | 7 (35,0) | 0,574 |
| COVID-19 госпитализация, *n* (%) | 22 (12,2) | 15 (9,2) | 7 (35,0) | 0,005* |
| Смерть от COVID-19, *n* (%) | 6 (3,3) | 5 (3,08) | 1(5,0) | 0,620 |
| Смерть от ССС, *n* (%) | 30 (16,7) | 25 (15,7) | 5 (25,0) | 0,397 |
| ОНМК, *n* (%) | 11 (6,11) | 11 (6,7) | 0 (0) | 0,472 |

Примечание. * Статистически значимые различия при уровне p<0,01.

На рисунке представлены кривые выживаемости Каплана–Майера у пациентов с ОКС с и без COVID-19 после выписки из стационара, где можно заметить расхождение кривых выживаемости между группами только в первые 30 дней, затем в период до 550 дней наблюдения статистически значимых различий не выявляется.

Во время пандемии COVID-19 выявлено, что данная вирусная инфекция является независимым фактором риска, связанным с внутрибольничной летальностью пациентов с ОИМ в дополнение к хорошо зарекомендовавшей себя шкале GRACE. COVID-19 был независимо связан с более высокой внутрибольничной смертностью пациентов с ИМ. Многие мультивариантные прогностические модели были разработаны для популяций пациентов с ИМпST [14] и ИМбST, но ни одна из них не применялась во время пандемии COVID-19 для оценки риска внутрибольничной смерти. У пациентов с COVID-19 чаще наблюдались атипичные симптомы, характерные для респираторной инфекции (лихорадка и кашель), которые приводили к задержке диагностики и лечения заболевания, что неизбежно увеличило внутрибольничную летальность [14].

В нашем исследовании при сопоставимой частоте встречаемости сердечно-сосудистых конечных точек (ИМ, СС госпитализаций) в обеих исследуемых группах в течение 1,5 года после первичного ОИМ наблюдалась более частая повторная COVID-19 – госпитализация в группе ИМсКВИ (35 % vs 9,2%, p=0,005). В то же время, вследствие малой выборки пациентов с ИМсКВИ не удалось достичь достоверности (p=0,397) по увеличению количества смертей от ССС (15,7% против 25,0%).

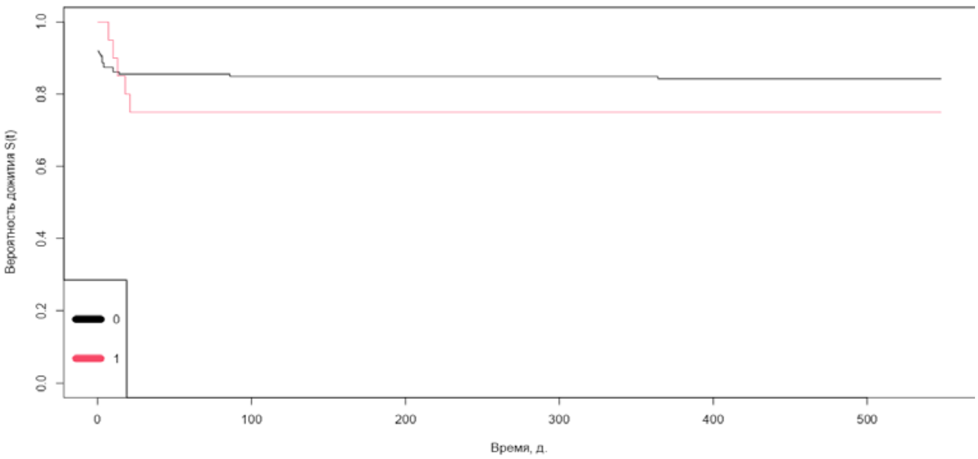



Рис. Расхождение кривых Каплана–Майера между группами с COVID-19 (1) и без COVID-19 (0)

В исследовании S. Bangalore et al. [15] было показано, что у половины пациентов с сочетанием COVID-19 + ИМ проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и у примерно 1/3 этих пациентов определялось отсутствие обструкции коронарных артерий. В исследовании J. Solano-Lopez et al. [16] у пациентов с ИМ, перенесших ЧКВ, доля ИМ с необструктивными коронарными артериями была аналогичной. Повреждение миокарда у пациентов с COVID-19 может быть многофакторным, включая разрыв коронарных бляшек и микротромбы, цитокиновый шторм, коронарный спазм, повреждение эндотелия и миокардит или Такоцубо-кардиомиопатию. Учитывая, что более двух третей больных COVID-19 с ОИМ умирали от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или молниеносного миокардита, то исходы у этих больных определялись тяжестью COVID-19-пневмонии и прямым поражением миокарда, а коронарный тромбоз был вероятно вторичен.

**Выводы**

Инфекция COVID-19 является важным и независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с инфарктом миокарда.

Течение острого инфаркта миокарда, осложнившееся присоединением инфекции COVID-19, сопровождалось статистически значимым снижением уровня фракции выброса левого желудочка в сравнении с пациентами, переносящими ОИМ без вирусного отягощения.

Проведенный нами анализ показал достоверное неблагоприятное течение, прогноз и увеличение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ОИМ на фоне инфекции COVID-19 в сравнении с пациентами, переносящими ОИМ без данной инфекции.

Можно предположить, что пациенты, перенесшие вирусную инфекцию COVID -19, имеют большую вероятность повторного заражения данной инфекцией в силу предрасположенности к вирусу SARS-CoV-2.

**Ограничения исследования**

Исследование было проведено в одном центре. Пациенты заражались COVID-19 в разное время от момента госпитализации, что также могло повлиять на исходы заболевания. Нами также не рассматривалось лечение в COVID-19-стационаре и амбулаторно при выписке.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-18-20123 «Методика оценки глобального экономического бремени болезни с учетом отдалённых последствий для здоровья и качества жизни населения (на примере новой коронавирусной инфекции)»*

***Сведения об авторах статьи:***

**Рахимова Розана Фанисовна –** аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rakhimova_rozana@mail.ru.

**Гареева Диана Фирдависовна** – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина ,3. E-mail: d.f.gareeva@mail.ru.

**Бадыкова Елена Альбертовна** – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lnurova@mail.ru.

**Плотникова Марина Раилевна** – к.м.н., зав. отделением кардиологии клиники БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Plotnikova.r@yandex.ru.

**Лакман Ирина Александровна** – к.т.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО УУНиТ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. З.Валиди, 32. E-mail: lackmania@mail.ru.

**Каюмова Валерия Леонидовна** – ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: al_val_leon@mail.ru.

**Газизова Люция Юлаевна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gazizoval89@mail.ru.

**Еникеева Алина Мухаматдаутовна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина,. 3. E-mail: a.zalaldinovamd@yandex.ru.

**Тулбаев Эдуард Лябибович** – д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tulbaev@gmail.ru.
**Загидуллин Науфаль Шамилевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: z.naufal@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Матузов, Г.Л. Обеспечение безопасности медицинских работников в чрезвычайных ситуациях в условиях распространения COVID-19 / Г.Л. Матузов, Р.М. Гумеров // Безопасность жизнедеятельности. – 2021. – № 9. – С. 24-27.
2. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223, – P. 507-513.
3. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok // Thromb Res. – 2020. – Vol. 191, – P. 145-147.
4. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. Vol. 46, № 6, – P. 1089-1098.
5. COVID-19 and the cardiovascular system / Y-Y. Zheng [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2020. Vol. 17, № 5. – P. 259-260.
6. Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients / S. De Michele [et al.] // Am J Clin Pathol. – 2020. Vol. 154, № 6. – P. 748-760.
7. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient / I-C. Kim [et al.] // Eur Heart J. – 2020. Vol. 41, № 19. – P. 1859.
8. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019 / Н.Ш. Загидуллин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. Т. 26, № 3. – С. 240-247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
9. Micro-thrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study / D. Pellegrini [et al.] // Circulation. – 2021. Vol. 143, № 10. – P. 1031-1042.
10. Acute myocardial infarction in the Covid-19 era: Incidence, clinical characteristics and in-hospital outcomes-A multicenter registry / A. Fardman [et al.] // PLoS One. – 2021. Vol. 16, № 6.
11. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19 / N. Ghasemzadeh [et al.] //. – 2022. Vol. 40, № 3. – P. 321-328.
12. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga [et al.] // Lancet. – 2020. Vol. 395, № 10234. – P. 1417-1418.
13. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors / L.J. Motloch [et al.] / L.J. Motloch [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2022. № 7. – P. 1-13.
14. Interhospital Variability in Acute Coronary Syndrome Management in the ATHOS Study / I. Subirana [et al.] // Rev Esp Cardiol. – 2019. Vol. 72, № 8. – P. 691-693.
15. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series / S.Bangalore [et al.] // N Engl J Med. – 2020. Vol. 282, № 25. – P. 2478-2480.
16. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak / J. Solano- Lopez [et al.] // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2020. Vol. 73, № 12. – P. 985-993.

## REFERENCES

1. Matuzov G.L., Gumerov R.M. Ensuring safety of the medical workers in emergency situations in the context of proliferation covid-19. Life safety. 2021; (9): 24-27. (In Russ)
2. Chen N. [et al.] Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507-513. (In Engl)
3. Klok F.A. [et al.] Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020; 191: 145-147. (In Engl)
4. Helms J. [et al.] High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020; 46(6): 1089-1098. (In Engl)
5. Zheng Y-Y. [et al.] COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020; 17(5): 259-260. (In Engl)
6. Michele S. De [et al.] Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients. Am J Clin Pathol. 2020. 154(6): 748-760. (In Engl)
7. Kim I-C. [et al.] COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. Eur Heart J. 2020; 41(19): 1859. (In Engl)
8. Zagidullin N.SH., Gareeva D.F., Ishmetov V.SH., Pavlov A.V., Plotnikova M.R., Pushkareva A.E., Pavlov V.N. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. Arterial hypertension. 2020; 26(3): 240-247. doi:10.18705/-2020-26-3-240-247. (In Russ)
9. Pellegrini D. [et al.] Micro-thrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. Circulation. 2021; 1031-1042. (In Engl)
10. Fardman A. [et al.] Acute myocardial infarction in the Covid-19 era: Incidence, clinical characteristics and in-hospital outcomes-A multicenter registry. PLoS One. 2021; 16(6). (In Engl)
11. Ghasemzadeh N. [et al.] A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. Cardiol Clin. 2022; 40(3): 321-328. (In Engl)
12. Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417-1418. (In Engl)
13. Motloch L.J. [et al.] Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors. Front. Cardiovasc. Med. 2022; (7): 1-13. (In Engl)
14. Subirana I. [et al.] Interhospital Variability in Acute Coronary Syndrome Management in the ATHOS Study. Rev Esp Cardiol. 2019; 72(8). (In Engl)
15. Bangalore S. [et al.] ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. N Engl J Med. 2020; 282(25): 2478-2480. (In Engl)
16. Solano- Lopez J. [et al.] Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020; 73(12): 985-993. (In Engl)

УДК 616.151:616-002-02:578.834.11


Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина, Э.А. Салахова

# ВОСПАЛЕНИЕ И ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань*

*Цель исследования*. Оценка прогностического значения выраженности воспалительной реакции и уровня ключевых маркеров коагулограммы у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

*Материал исследования*. Проведен анализ 110 историй болезни пациентов в возрасте от 20 до 95 лет с тяжелой формой коронавирусной инфекции. Пациенты разделены на 2 группы: первую составили 56 выздоровевших пациентов, вторую –

54 больных, заболевание у которых закончилось летальным исходом. Выраженность воспалительной реакции оценивали по числу лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина. Оценка системы гемостаза проводилась по содержанию в крови количества тромбоцитов, показателю уровня D-димера, значениям протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени(АЧТВ). Анализ изучаемых параметров проводился в день госпитализации и перед исходом заболевания.

*Результаты*. Было установлено, что в день госпитализации в группе умерших пациентов число нейтрофилов крови было достоверно выше показателей выживших. Достоверных статистических различий в значениях СРБ и ферритина не выявлено. В день госпитализации различались показатели протромбинового времени и D-димера: медиана D-димера, в частности, в группе умерших была в 3 раза выше показателя группы сравнения.

Анализ маркеров воспаления в финале болезни показал, что медианы значений ключевых маркеров воспаления – лейкоцитов, нейтрофилов и СРБ – в группе умерших пациентов были достоверно выше, чем в группе сравнения. Наиболее заметным было различие в уровне СРБ, медиана которого у умерших по сравнению с выжившими была в 16,7 раза выше. Средние значения показателей гемостаза в группе умерших были самыми высокими. Наиболее значимые различия демонстрировал D-димер, медиана которого у умерших была в 7,8 раза выше, чем у лиц группы сравнения (p<0,001). Уровень D-димера выше 1000 нг/мл ассоциируется с высоким риском летального исхода (p<0,05).

*Заключение*. Проведенные исследования показали, что в группе умерших пациентов на протяжении болезни сохранялась выраженная воспалительная активность крови, что создавало условия для длительной эндотелиальной дисфункции и реализации протромботического потенциала.

***Ключевые слова*:** COVID-19, воспаление, D-димер, тромбообразование.

Kh.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina, E.A. Salakhova

## INFLAMMATION AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH SEVERE CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

*The objective of the research.* To assess the prognostic value of the severity of the inflammatory response and the level of key coagulogram markers in patients with severe COVID-19.

*Material of the research.* We analyzed 110 case histories of patients aged 20 to 95 years with a severe form of coronavirus infection. The patients were divided into 2 groups: the first group consisted of 56 patients who recovered, the second group consisted of 54 patients whose disease had lethal outcome. The severity of inflammatory reaction was assessed by the number of leukocytes, peripheral blood neutrophils, C-reactive protein (CRP) and ferritin. Hemostasis system was assessed by blood platelet count, D-dimer level, prothrombin time and activated partial thromboplastin time (APTT). Analysis of the studied parameters was performed on the day of hospitalization and before the disease outcome.

*Results.* It was found that on the day of hospitalization in the group of deceased patients the number of neutrophils in the blood was significantly higher than in the group of survivors. There were no statistically significant differences in the values of CRP and ferritin. Prothrombin time and D-dimer values differed on the day of hospitalization: median D-dimer, in particular, in the deceased group was 3 times higher than in the comparison group.

Analysis of inflammatory markers at the end of the disease showed that median values of the key inflammatory markers - leukocytes, neutrophils and CRP - in the group of deceased patients were significantly higher than in the comparison group. The most notable difference was in the level of CRP, the median of which was 16.7 times higher among the deceased compared to the survivors. The mean values of hemostasis indices in the group of the deceased were the highest. The most significant difference was demonstrated by D-dimer, the median of which was 7.8 times higher in the deceased than in the comparison group (p<0.001). D-dimer level above 1000 ng/ml is associated with a high risk of mortality (p<0.05).

*Conclusions.* The studies showed that in the group of deceased patients a pronounced inflammatory activity of the blood remained throughout the disease, which created conditions for long-term endothelial dysfunction and implementation of the prothrombotic potential.

***Key words*:** COVID-19, inflammation, D-dimer, thrombosis.

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 ассоциируется с иммуновоспалительным тромбообразованием, которое становится основой формирования целого комплекса проявлений и осложнений COVID-19 [1,2]. Уже в начале пандемии был установлен факт значимого удлинения протромбинового времени, повышения уровней фибриногена, фактора фон Виллебранда (ФФБ) и D-димера в группе именно тяжелых больных [2]. При этом высокий уровень D-димера ассоциировался с риском неблагоприятного исхода COVID-19 [3,4]. Механизмы коагулопатии при этом заболевании связаны, как предполагают, с прямым вирусиндуцированным повреждением эндотелия, а также с высокой активностью клеток врожденного иммунитета, способствующей неконтролируемому синтезу провоспалительных цитокинов [5,6]. Именно индуцированное воспалительной реакцией тромбообразование стало основой появления в медицинской практике терминов «тромбовоспаление» и «иммунотромбоз» [7,8].

### Материал и методы

Проведено ретроспективное обсервационное исследование, включавшее анализ 110 историй болезни пациентов в возрасте от 20 до 95 лет с тяжелой формой COVID-19, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф.Агафонова» в период с 28 августа 2021 г. по 12 декабря 2021 г. Диагноз COVID-19 устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, подтверждался в смывах из носоглотки РНК SARS-CoV2 и выявлением в легких на компьютерной томографии (КТ) типичных затенений в виде «матового стекла». РНК SARS-CoV2 из носоглотки была выделена у 102 (92,7%) пациентов. Тяжесть состояния оценивалась по шкале NEWS (National Early Warning Score). Больные были разделены на 2 группы: первую составили

56 пациентов, у которых заболевание завершилось выздоровлением, вторую – 54 пациента с летальным исходом. У выживших пациентов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки объем поражения легких в 54 из 56 случаев (96%) соответствовал критериям КТ-3, в двух (4%) – КТ-4. В группе умерших в 27 из 54 случаев (50%) диагностирована картина КТ-4, в 17 (31,5%) – КТ-3 и в 10 (18,5%) – КТ-2. Коморбидные состояния среди умерших пациентов регистрировали в 2 раза чаще, чем у выживших – в 87% и 37% случаев соответственно (p<0,001). У умерших пациентов наблюдали чаще гипертоническую болезнь (57%) и ожирение (27%), реже – сахарный диабет (11%). В группе выживших основными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (25%) и ожирение (18%). У двух умерших диагностирован сепсис, подтвержденный выделением патогена из гемокультуры: в одном случае это *Klebsiella pneumoniae*, во втором – *Acinetobacter baumanni*. Пациенты обеих групп получали противовирусную, противовоспалительную и антикоагулянтную терапию. Всем пациентам осуществлялась респираторная поддержка. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов с COVID-19

| Параметры | Выжившие (n=56) | Умершие (n=54) | p* |
|---|---|---|---|
| Возраст (лет), абс. (%): | | | |
| 18-30 | 0 | 2 (4) | |
| 30-50 | 11 (20) | 14 (26) | |
| 50-70 | 21 (37) | 20 (37) | |
| >70 | 24 (43) | 18 (33) | |
| Возраст (лет) Me [МКР] | 64,5 [50,5-76] | 65,5 [49-77] | 0,9 |
| Женский пол, абс. (%) | 33 (59) | 33 (61) | |
| Выделение РНК SARS-COV2, абс. (%) | 55 (98) | 47 (87) | 0,025 |
| Объем поражения легких по данным КТ, абс. (%): | | | |
| КТ-2; | 0 | 10 (18,5) | |
| КТ-3 | 54 (96) | 17 (31,5) | |
| КТ-4 | 2 (4) | 27 (50) | <0,001 |
| День госпитализации, Me [МКР] | 8,5 [4,5-11] | 6 [3-10] | 0,2 |
| Коморбидные состояния, абс. (%): | 21 (37) | 47 (87) | <0,001 |
| гипертоническая болезнь; | 14 (25) | 31 (57) | <0,001 |
| ожирение; | 10 (18) | 15 (27) | |
| сахарный диабет; | 2 (3) | 6 (11) | |
| хроническая болезнь почек | – | 6 (11) | |
| нарушения ритма сердца; | – | 5 (9) | |
| онкологические заболевания | – | 4 (7) | |
| Терапия глюкокортикостероидами, абс.(%) | 56 (100) | 52 (96) | |
| Терапия антицитокиновыми препаратами, абс.(%) | 15 (27) | 21 (39) | |
| Респираторная поддержка: | | | |
| низкопоточная оксигенация (НПО) | 52 | – | |
| высокопоточная оксигенация (ВПО); | 4 | – | |
| неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ); | – | – | |
| искусственная вентиляция легких (ИВЛ) | – | 54 (100) | |
| Антикоагулянтная терапия, абс.(%) | 56 (100) | 54 (100) | |
| Продолжительность выделения SARS-COV2 из ротоглотки, день | 7 [6,5-9] | 7 [4-10] | 0,8 |
| Продолжительность госпитализации, день Me [МКР] | 14,5 [11-17] | 7,5 [5-11] | 0,00001 |

* p – уровень статистической значимости; представлены только статистически значимые различия.

Выраженность воспалительной реакции у пациентов оценивалась по содержанию в крови лейкоцитов, нейтрофилов, C-реактивного белка (СРБ) и ферритина. Оценка системы гемостаза проводилась по количеству тромбоцитов, показателю уровня D-димера, значениям протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Анализ изучаемых параметров проводился в день госпитализации и перед исходом заболевания.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистической программы Statistica for Windows 6,1 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с помощью теста Шапиро–Уилка. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости p= 0,05. В случае невыполнения данного условия использовали непараметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличного от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния – межквартильный размах (МКР, значения 25-го и 75-го процентилей). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами использовали критерий Манна–Уитни (для порядковых переменных) и критерий $\chi^2$ Пирсона (для номинальных данных). Для оценки связи двух признаков (r) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Используя таблицы сопряженности, рассчитывали чувствительность (Se); специфичность (Sp); прогностическую ценность положительного результата теста (PV+); прогностическую ценность отрицательного результата теста (PV-); показатели отношения правдоподобия (LR) для положительного и отрицательного результатов; относительный риск.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского ГМУ (протокол №2 от 14.02. 2023).

**Результаты**

Было установлено, что в день госпитализации в группе умерших пациентов число нейтрофилов в крови были достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Коэффициент нейтрофилы/лимфоциты у умерших был в среднем в 2,8 раза выше, чем у выживших. Несмотря на более высокий уровень в крови СРБ в группе умерших пациентов, достоверной разницы с аналогичным показателем группы сравнения нами не установлено. Не было выявлено и статистической разницы между значениями ферритина в сравниваемых группах.

Анализ показателей системы гемостаза в день госпитализации в сравниваемых группах выявил достоверные различия в значениях протромбинового времени и D-димера (табл. 3).

При этом медиана D-димера у умерших была в 3 раза выше, чем в группе выживших пациентов. Медианы значений тромбоцитов и АЧТВ при сравнении между группами не имели статистически значимых различий.

Корреляции между значением D-димера и маркерами воспаления (СРБ, нейтрофилами и ферритином) не выявлено.

Следует отметить, что средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре в группе умерших практически в 2 раза меньше по сравнению с выжившими ($p<0,001$).

Было установлено, что в финале заболевания, за исключением ферритина, медианы значений ключевых маркеров воспаления – лейкоцитов, нейтрофилов и СРБ – в группе умерших пациентов были статистически значимо выше по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения (табл. 4). Наиболее заметным было различие по показателю СРБ, медиана которого среди умерших была в 16,7 раза выше.

Медианы значений большинства показателей гемостаза в группе умерших пациентов были достоверно выше, чем у выживших (табл. 5).

При этом наиболее значимые различия демонстрировал показатель D-димера, медиана которого в группе умерших больных была в 7,8 раза выше ($p<0,001$). Тем не менее, в группе умерших перед смертью достоверной корреляционной связи маркеров воспаления с показателем D-димера не установлено.

Далее проведена оценка операционных характеристик диагностического теста «D-димер» в оценке риска летального исхода. Данные представлены в табл. 6.

Как видно из представленной таблицы, уровень D-димера выше 1000 нг/мл у пациентов с COVID-19 ассоциируется с высоким риском летального исхода ($p<0,05$). Причем, наибольшее значение показателя мы наблюдали перед неблагоприятным исходом заболевания. При этом положительный результат теста на D-димер был максимально правдоподобен (LR+=21), что позволяет рассматривать его как достаточно надежный.

Таблица 2

Показатели воспаления у пациентов с COVID-19 при госпитализации (Me, МКР)

| Параметры (в день госпитализации) | Выжившие (n=56) | Умершие (n=54) | p* |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 65 [49-77] | 66 [51-76] | 0,72 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$/л | 6 [4,6-9,3] | 7,2 [4,3-10] | 1,0 |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$/л | 3,64 [2,65-4,6] | 7,2 [4,6-10,2] | <0,001 |
| Лимфоциты, $\times 10^9$/л | 0,95 [0,56-1,03] | 0,67 [0,45-0,97] | 0,04 |
| Нейтрофилы/лимфоциты | 3,83 | 10,7 | |
| С-реактивный белок, мг/л | 77,7 [50-96,5] | 89,8 [36,6-164] | 0,12 |
| Ферритин, нг/мл | 511 [363-698] | 507 [301-1001] | 1,0 |

* p – уровень статистической значимости

Таблица 3

Показатели гемостаза у пациентов с COVID-19 при госпитализации (Me, МКР)

| Параметры (в день госпитализации) | Выжившие (n=56) | Умершие (n=54) | p* |
|---|---|---|---|
| Протромбиновое время, с | 11,3 [10,3-12,3] | 12,3 [11-15,3] | 0,03 |
| Д-димер, нг/мл | 364 [252-696] | 1111 [752-1710] | 0,03 |
| АЧТВ, с | 26,5 [24,9-36,3] | 30,9 [24-37,3] | 0,29 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$/л | 229 [207-262] | 211,5 [156-255] | 0,1 |

* p – уровень статистической значимости.

Таблица 4

Показатели воспаления у пациентов с COVID-19 перед исходом заболевания (Me, МКР)

| Параметры (перед исходом заболевания) | Выжившие (n=56) | Умершие (n=54) | p* |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 65 [49-77] | 66 [51-76] | 0,72 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$/л | 5,46 [4,5-6,4] | 11,4 [8,2-14,6] | 0,000001 |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$/л | 5,23 [3,96-6,3] | 11,2 [7,4-13,9] | 0,000001 |
| Лимфоциты, $\times 10^9$/л | 1,02 [0,8-1,2] | 0,6 [0,36-0,8] | 0,00001 |
| Нейтрофилы/лимфоциты | 5,12 | 18,6 | |
| С-реактивный белок, мг/л | 3,2 [1,37-5,2] | 53,4 [23,6-120] | 0,00001 |
| Ферритин, нг/мл | 560 [363-700] | 510 [301-1010] | 1,0 |

* p – уровень статистической значимости.

Таблица 5

Показатели гемостаза у пациентов с COVID-19 перед исходом заболевания (Me, МКР)

| Параметры (перед исходом заболевания) | Выжившие (n=56) | Умершие (n=54) | p* |
|---|---|---|---|
| Протромбиновое время, с | 19 [15,2-21,2] | 22 [21-24] | 0,01 |
| Д-димер, нг/мл | 569 [453-900] | 4448 [1522-20923] | 0,0002 |
| АЧТВ, с | 22,2 [19,8-24,6] | 24,9 [20,8-34,4] | 0,01 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$/л | 265 [238,5-301,5] | 167,5 [110-230] | <0,001 |

* p – уровень статистической значимости.

Таблица 6

Уровень D-димера и риск летальности при коронавирусной инфекции COVID-19 (порог отсечения в обоих случаях 1000 нг/мл)

| Период заболевания | Se | Sp | PPV | NPV | LR+ | LR- | RR95% ДИ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| При госпитализации | 55 | 86 | 60 | 17 | 3,8 | 0,5 | 3,3 [1,2-10,1] | <0,05 |
| Перед исходом заболевания | 84 | 95 | 94 | 13 | 21 | 0,1 | 7,2 [2,5-20,8] | <0,05 |

Примечание. RR – относительный риск; PPV –прогностическое значение положительного результата теста; NPV – прогностическое значение отрицательного результата теста; Se – чувствительность теста; Sp – специфичность теста; LR+ –отношение правдоподобия положительного результата теста; LR- – отношение правдоподобия отрицательного результата теста; p – уровень статистической значимости.

**Обсуждение**

В основе развития тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19, как известно, лежат два взаимосвязанных механизма: феномены гипервоспаления и тромбообразования. Был установлен факт значимого удлинения протромбинового времени, повышения уровней фибриногена, фактора фон Виллебранда (ФФБ) и D-димера в группе именно тяжелых больных [3,4]. Развивающийся на этом фоне «цитокиновый шторм» на фоне явной дисфункции эндотелия становится причиной полиорганной недостаточности, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома [6,9]. Одним из часто регистрируемых гематологических «сдвигов» у пациентов с COVID-19 является нейтрофилез. В исследовании Wang X. и соавт. было показано, что повышенный уровень нейтрофилов прямо коррелирует с массивностью поражения легких и поэтому может служить надежным прогностическим показателем [10]. В нашем исследовании как среди умерших, так и у выживших пациентов в день госпитализации регистрировались высокие значения ключевых маркеров воспаления – СРБ, ферритина и нейтрофилов крови. Однако достоверные различия в показателях у выживших и умерших пациентов были установлены только по числу нейтрофилов: в группе умерших количество этих клеток в крови было достоверно высоким. Дополнительным лабораторным критерием тяжести COVID-19 считается также высокий показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам [11]. В нашем исследовании данный показатель при госпитализации в группе умерших было в среднем в 2,8 раза выше по сравнению с выжившими. При этом признаков бактериальной инфекции при госпитализации ни у одного из пациентов выявлено не было. Очевидно, что рост в крови числа нейтрофилов связан с иными причинами. Рядом авторов показано, что у пациентов с тяжелым COVID-19 имеется явная активация самих нейтрофилов, проявляющаяся, в том числе, образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [12]. Роль НВЛ при инфекционном процессе неоднозначна: с одной стороны, они способствуют элиминации микроба из организма [13], с другой – являются одним из ключевых триггеров тромбообразования [14]. Вероятно, выраженный нейтрофилез начальной стадии COVID-19 в нашем исследовании был ассоциирован с участием этих клеток в инициации процессов тромбообразования.

Известно, что одним из ключевых изменений в коагулограмме у пациентов с тяжелым COVID-19 является рост уровня D-димера [2], а высокие значения его ассоциируются с тяжестью заболевания и риском неблагоприятного исхода [3,4]. В нашем исследовании медиана D-димера при госпитализации в группе умерших пациентов была в 3 раза выше, чем в группе выживших. При этом относительный риск летального исхода, оцененный нами при госпитализации, был в 3,3 раза выше при уровне D-димера более 1000 нг/мл.

Инициирующую роль в тромбообразовании выполняют тромбоциты, первыми из клеток крови, реагирующими на повреждение эндотелия сосудов [2]. Взаимодействуя с лейкоцитами и эндотелием, тромбоциты выполняют роль своего рода моста между клетками иммунной системы и процессом тромбообразования [15]. Взаимодействие активированных тромбоцитов с нейтрофилами сопровождается образованием тромбоцитарно-нейтрофильных комплексов и «прилипанием» их к эндотелию сосуда, что играет решающую роль в инициировании иммунотромбоза [15,16]. Потребление тромбоцитов в процессе тромбообразования, апоптоз тромбоцитов, прямое действие вируса, нарушение процессов образования тромбоцитов мегакариоцитами лежат в основе динамично развивающейся тромбоцитопении [2]. Однако её частота даже при тяжелой форме COVID-19 не превышает 35% [17]. В нашем исследовании, несмотря на высокие значения D-димера, число тромбоцитов при госпитализации оставалось в пределах референсных значений у большинства выживших и умерших пациентов. Только у одного пациента уровень тромбоцитов в крови был ниже $100\times10^9$/л. Вероятно, отсутствие тромбоцитопении на начальных стадиях COVID-19 связано с компенсаторной продукцией тромбоцитов мегакариоцитами.

Итак, наши исследования показали, что начальные стадии тяжелых форм COVID-19 сопровождаются развитием системного воспаления и гиперкоагуляции, однако существенные различия в двух изучаемых группах были выявлены только в показателях уровня D-димера в крови, рост которого, как известно, является независимым предиктором неблагоприятного исхода [18], что подтвердили и наши исследования.

Заметные различия в показателях как воспаления, так и гиперкоагуляции в группах, выживших и умерших от COVID-19 пациентов нами были выявлены перед наступлением исхода заболевания. Так в группе умерших пациентов показатели числа лейкоцитов, нейтрофилов и уровня СРБ в крови были достоверно выше по сравнению с выжившими пациентами. Медиана отношения нейтрофилов к лимфоцитам в сравнении с выжившими у умерших пациентов также была в 3,6 выше. При этом в 4-х случаях у пациентов этой группы (7,4%) воспалительные изменения в крови ассоциировались с бактериальным процессом, тем не менее, сепсис был диагностирован только у двух пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении воспалительной активности в группе умерших на протяжении всей болезни, что создает условия для пролонгации тромбовоспаления.

Оценка состояния гемостаза в сравниваемых группах в исходе заболевания была наиболее показательна. Она выявила статистически значимые различия по всем изученным лабораторным данным. Медиана числа тромбоцитов на фоне явной тромбофилии в группе умерших пациентов была достоверно ниже, чем у выживших. Тромбоцитопения у погибших больных наблюдалась в 37% случаев, причем у 22% больных уровень тромбоцитов был менее $100\times10^9$/л. Данный феномен мог быть связан как с потреблением тромбоцитов в процессе тромбообразования, так и с апоптозом [2]. Другими возможными причинами этого явления могли быть и мегакариоцитопатия, и так называемая гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) [19]. Частота ГИТ у пациентов, получающих лечебную дозу гепарина по данным статистики колеблется от 0,1 до 5% [19]. В мета-анализе, проведенном Uaprasert N. И соавт., сообщается о развития ГИТ у 0,8% госпитализированных пациентов с COVID-19 [20]. Наиболее выраженные количественные изменения демонстрировал показатель D-димера, медиана которого в группе умерших пациентов была в 7,8 раза выше, чем у выживших. При этом уровень D-димера выше 1000 нг/мл у пациентов с COVID-19 перед исходом заболевания ассоциировался с фактом летального исхода, что указывает на высокую прогностическую ценность данного показателя.

**Заключение**

Проведенные нами исследования показали, что в группе умерших от COVID-19 пациентов воспалительная активность крови сохранялась на протяжении всей болезни, что создавало условия для длительной эндотелиальной дисфункции и реализации протромботического потенциала. Уровень D-димера выше 1000 нг/мл у пациентов с COVID-19 ассоциировался с летальным исходом.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ России (Грант № 2/22-1 от 01.08.2022)*

***Сведения об авторах статьи:***

**Хаертынов Халит Саубанович** – д.м.н., доцент кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: khalit65@yandex.ru.

**Анохин Владимир Алексеевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: anokhin56@mail.ru.

**Халиуллина Светлана Викторовна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: svekhal@mail.ru.

**Салахова Эльвина Айратовна** – ординатор кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: elvina-salahova1997@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений / А.Д. Макацария [и др.] // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 57. – №4. – С. 306-317.
2. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation / SX Gu [et al.] // Nat. Rev.Cardiol. – 2021.– Vol. 18, № 3. – P. 194-209.
3. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang [et al.] // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18. – № 4. – P. 844–847.
4. Clinical course and risk factors for mortality of adults inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // F. Zhou [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395 (102229). – P.1054-1062.
5. Undestanding COVID-19 associated coagulopathy / E.M. Conway [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2022. – Vol. 22. – №10. – P. 639-649.
6. Castelli, V. Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won’t Be the Same Person Who Walked in» / V. Castelli, A. Cimini, C. Ferri // Front. Immunol. – 2020. – №. 11. – P. 2132.
7. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura [et al.] Nat Rev Immunol. – 2021. – Vol. 21. – №5. – P. 319-329.
8. Engelmann, B. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity / B. Engelmann, S. Massberg // Nat. Rev. Immunol. – 2013.– Vol. 13. – № 1. – P. 34-45.
9. Fajgenbaum, D.C. Cytokine Storm / D.C. Fajgenbaum, C.H. June // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 2255-73.
10. Correlation between lung infection severity and clinical laboratory indicators in patients with COVID-19: a cross-sectional study based on machine learning. X. Wang[et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2021.– Vol. 21. – P. 192
11. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19 / X. Xia [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2020.– Vol. 40. – № 3.P. 333-336.
12. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 / Y. Zuo [et al.] // JCI Insight. – 2020. – Vol. 5. – №11. – e138999.
13. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1532-1535.
14. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B.J. Barnes [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2020. – Vol. 217. – No 6. – e20200652
15. Koupenova, M. Platelets and Immunity: Going Viral /M. Koupenova, J.E. Freedman // Arterioscler. Thromb.Vasc. Biol. – 2020.– Vol. 40. – №7.– P.1605-1607.
16. Zarbock, A. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation /A. Zarbock, R.K. Polanowska-Grabowska, K. // Ley Blood Rev. – 2007. – Vol. 21. – № 2. – P. 99-111.
17. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 // J. Maquet [et al.] // British Journal of Haematology. – 2020. – Vol. 190. – e268–e288.
18. Clinical Significance of plasma D-dimer in COVID-19 Mortality / Y. Li [et al.] // Front. Med. – 2021. – № 8. – P. 638097
19. Hogan, M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management /M. Hogan, J.S. Berger // Vascular Medicine. – 2020. – Vol. 25. – № 2.– P. 160173
20. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / N. Uaprasert [et al.] // Blood Advances. – 2021.– Vol. 5. – №21.– P. 4521-4534.

## REFERENCES

1. Makatsaria A.D. [et al.] COVID-19, narusheniya gemostaza i risk tromboticheskikh oslozhnenii. Bulletin of RAMN. 2020; 57(4): 306-317. (in Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vramn1368
2. Gu S.X. [et al.] Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021; 18 (3): 194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.
3. Tang N.[et al.] Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844–847. doi: https://doi.org/10.1111/jth.14768
4. Zhou F. [et al.] Clinical course and risk factors for mortality of adults in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020. 395 (102229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
5. Conway E.M. [et al.] Undestanding COVID-19 associated coagulopathy. Nat Rev Immunol. 2022; 22(10):639-649. doi: 10.1038/s41577-022-00762-9.
6. Castelli V. [et al.] Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won’t Be the Same Person Who Walked in». Front. Immunol. 2020; 11: 2132. doi: 10.3389/fimmu.2020.02132
7. Bonaventura A. [et al.] Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat. Rev. Immunol. 2021; 21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
8. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat. Rev. Immunol. 2013; 13(1):34-45. doi: 10.1038/nri3345.
9. Castelli V., Cimini A., Ferri C. Cytokine Storm in COVID-19: «When You Come Out of the Storm, You Won’t Be the Same Person Who Walked in». Front. Immunol. 2020; 11: 2132. doi: 10.3389/fimmu.2020.02132
10. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020; 383: 2255-73. doi: 10.1056/NEJMra2026131
11. Wang X. [et al.] Correlation between lung infection severity and clinical laboratory indicators in patients with COVID-19: a cross-sectional study based on machine learning. BMC Infectious Diseases. 2021; 21:192 doi: 10.1186/s12879-021-05839-9.
12. XiaX. [et al.] An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2020; 40(3): 333-336. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06. (in Chinese)
13. .ZuoY. [et al.] Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight. 2020;5 (11): e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
14. Brinkmann V. [et al.] Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004; 303: 1532–1535.doi: 10.1126/science.1092385
15. Barnes B.J. [et al.] Journal of Experimental Medicine. 2020; 217: 6. e20200652. doi:10.1084/jem.20200652
16. Koupenova M., Freedman J.E. Platelets and Immunity: Going Viral. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020; 40(7): 1605–1607. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314620.
17. Zarbock A., Polanowska-Grabowska R.K., Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation. Blood Rev. 2007; 21(2):99-111. doi: 10.1016/j.blre.2006.06.001.
18. MaquetJ. [et al.] Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. British Journal of Haematology. 2020; 190: e268–e288.doi: 10.1111/bjh.16950.
19. Hogan M., Berger J.S. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. Vascular Medicine. 2020; 25(2): 160–173. doi: 10.1177/1358863X19898253
20. Uaprasert N. [et al.] Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Blood Advances. 2021; 5(21): 4521-4534. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005314.

УДК 618.19-006.089-06:616-001.4-084-089:615.33


А.Б. Ларичев, М.М. Рябов, А.В. Смирнова, Н.А. Слободская,
В.Б. Крючков, А.А. Васильев, Э.М. Букин, И.К. Габибов

# ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕАЛИИ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ярославль*

*Цель.* Оценить риски развития раневой инфекции с учётом особенностей фармакокинетики цефтриаксона, используемого в качестве средства периоперационной антибиотикопрофилактики при операции на молочной железе

*Материал и методы.* Обследованы 53 пациентки, оперированные по поводу рака молочной железы. Верификацию цефтриаксона в биологических средах осуществляли методом капиллярного электрофореза (КАПЕЛЬ-105М; «Люмэкс», Санкт-Петербург). Для оценки микроциркуляции использован метод лазерно-допплеровской флоуметрии (ЛАКК-02; Россия).

*Результаты и обсуждение.* В первые сутки после операции в раневой зоне возрастал показатель микроциркуляции за счет увеличения максимальной амплитуды эндотелиального (p=0,049) и миогенного (p=0,037) факторов контроля. На этом фоне через час после введения цефтриаксона наибольшее его содержание было в мышечной ткани (50,5±9,52 мкг/0,1 г). Минимум же препарата выявлялся в подкожной клетчатке, что определяло риск развития в ней раневой инфекции.

*Заключение.* После операции по поводу рака молочной железы локальный статус нутритивного русла обеспечивает устойчивую концентрацию в вульнарной зоне цефтриаксона, вводимого с целью периоперационной антибиотикопрофилактики. Возникающие при этом местные осложнения (инфильтрат, «серома») клинически минимально значимы.

***Ключевые слова***: рак молочной железы, мастэктомия, раневая инфекция, периоперационная антибиотикопрофилактика, цефтриаксон, капиллярный электрофорез, микроциркуляция, лазерно-допплеровская флоуметрия.

A.B. Larichev, M.M. Ryabov, A.V. Smirnova, N.A. Slobodskaya,
V.B. Kryuchkov, A.A. Vasiliev, E.M. Bukin, I.K. Gabibov

# PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS: PATHOGENETIC REALITIES OF BREAST SURGERY

*The objective of the study* was to assess the risks of developing wound infection, taking into account the pharmacokinetics of ceftriaxone used as a means of perioperative antibiotic prophylaxis during breast surgery.

*Material and methods.* 53 patients who had undergone surgery for breast cancer were examined. Verification of ceftriaxone in biological media was performed by capillary electrophoresis (KAPEL-105M; Lumex, St. Petersburg). Laser-Doppler flowmetry (LAKK-02; Russia) was used for microcirculation assessment.

*Results and discussion.* On the first day after surgery, the wound area had increased microcirculation by rising the maximum amplitude of the endothelial (p=0.049) and myogenic (p=0.037) control factors. On this background, an hour after the administration of ceftriaxone, its maximum content was in the muscle tissue (50,5±9,52 μg/0.1 g). A minimum of the drug was detected in the subcutaneous tissue, which determined the risk of developing a wound infection there.

*Conclusion.* After a breast cancer surgery, the local status of nutritive channel provides a stable concentration of ceftriaxone in the vulnar zone administered for perioperative antibiotic prophylaxis. The resulting complications (infiltrate, "seroma") have minimal clinical significance.

***Key words:*** breast cancer, mastectomy, wound infection, perioperative antibiotic prophylaxis, ceftriaxone, capillary electrophoresis, microcirculation, laser-Doppler flowmetry.

Успех любого хирургического вмешательства справедливо связывают с вероятностью развития раневых осложнений. Это особенно важно для пациенток, оперированных по поводу рака молочной железы. У них частота инфекционных проблем со стороны послеоперационной раны варьирует от 3 до 15% и на протяжении десятилетий не имеет тенденции к сокращению [1,2]. Помимо прочих негативных нюансов их наличие обусловливает отсрочку начала адъювантной терапии, что негативно сказывается на возможности контролировать онкопатологический процесс в целом и на выживаемость в частности [3]. Наиболее распространённым способом предупреждения раневой инфекции является периоперационная антибиотикопрофилактика. В соответствии с клиническими рекомендациями при её реализации предпочтение отдают средствам из группы цефалоспоринов [4-6]. Вместе с тем полезность их использования с этой целью подвергается сомнению вплоть до критического отрицания –введение антибиотиков не влияет на частоту инфекционных осложнений [7,8]. Вероятной причиной таких представлений служит недопонимание клиницистов тонкостей патогенетической обоснованности предлагаемых превентивных мер.

Цель исследования – оценить риски развития раневой инфекции с учётом особенностей фармакокинетики цефтриаксона, используемого в качестве средства периоперационной антибиотикопрофилактики при операции на молочной железе.

## Материал и методы

Анализированы результаты лечения и обследования 53 больных, оперированных в ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница» в 2021-2022 гг. по поводу рака молочной железы. В структуре выборки преобладали пациентки пожилого возраста (47,2%), имевшие карциному I (26,4%) и II-A (35,8%) стадий. Гистологически во всех наблюдениях имелась инвазивная аденокарцинома, чаще с особенностями неоплазии люминального подтипа B, Her2-негативного (45,3%). В числе сопутствующей патологии были гипертоническая болезнь (47,2%) и ожирение (35,8%). Всем больным выполнена радикальная мастэктомия по Маддену с мобилизацией молочной железы до фасции большой грудной мышцы. Вместе с ней удаляли клетчатку подключичной, подмышечной, подлопаточной и парастернальной областей с пораженной стороны. Использовали комбинированное обезболивание (сочетание тотальной внутривенной анестезии с эндотрахеальным наркозом).

Основу превентивных мер по предупреждению раневой инфекции составляла периоперационная антибиотикопрофилактика с болюсным внутривенным введением 1 г цефтриаксон за 20 минут до операции.

Особенности фармакокинетики цефтриаксона оценивали с помощью оригинальной методики его верификации в биологических средах капиллярным электрофорезом с помощью аппарата КАПЕЛЬ-105М («Люмэкс», Санкт-Петербург) [9,10]. Исследовали биожидкости (кровь, моча) и ткани раны (кожа, подкожная клетчатка, мышца, фасция), взятые через 30 и 60 минут после введения антибиотика.

Специфику локальной и системной микроциркуляции оценивали методом лазерно-допплеровской флоуметрии на анализаторе ЛАКК-02 (Россия). Результаты обрабатывали с помощью оригинальной компьютерной программы (ООО «ЛАЗМА»). Изучали такие критерии, как базальный компонент и переменная составляющая, обеспечивающие качество перфузии с верификацией активных механизмов регуляции тонуса сосудов (миогенный, эндотелиальный и нейрогенный факторы). Наряду с этим оценивали пассивный контроль микроциркуляции, включая артериальную (пульсовая волна) и венозную («дыхательный насос») составляющие. Системные характеристики микроциркуляции изучали в контрольной точке (в средней трети предплечья со стороны ладонной поверхности в зоне Захарьина–Геда для сердца), а уровень локального кровотока верифицировали на коже паравульнарной области. Исследование выполняли накануне операции, на 1- и 7-й день после неё при комнатной температуре в одно время суток больная была в состоянии покоя в течение 15 минут до измерений, натощак, не употребляя жидкость.

Полученные данные подвергали статистической обработке в программе Statistica 10.0. Значения исследуемых показателей не соответствовало законам нормального распределения, для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Корреляционные взаимоотношения величин анализировали посредством коэффициента Спирмена. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

**Результаты и их обсуждение**

В ближайшее время после операции состояние большинства пациенток характеризовалось как удовлетворительное. Основной жалобой была боль в области вмешательства, парестезии в верхней конечности со стороны поражения. У 32 (59,3%) больных в ближайшие двое суток после операции регистрировали повышение температуры тела до субфебрильных значений. На этом фоне у 36 (66,7%) пациенток отмечена гипотония, которая была обусловлена интраоперационной кровопотерей, поскольку имелся средний уровень корреляции (0,431) с величиной снижения гемоглобина и высокий (0,931) со снижением гематокрита.

В это же время у 12 (22,2%) пациенток в общем анализе крови лейкоцитоз превышал $12\times10^9$/л. У 2-х из них на фоне высоких значений этого показателя (более $14\times10^9$/л) на протяжении 5-7 суток в вульнарной области пальпировался болезненный инфильтрат. У остальных 10 пациенток имела место серома, которую ликвидировали путём инструментальной ревизии раны. При этом отмечена высокая корреляционная зависимость между лейкоцитозом и уровнем гемоглобина в крови (0,944) (см. рисунок). Оценка содержание цефтриаксона в сыворотке крови показала, что через 30 минут после введения препарата его величина соответствовала 0,408±0,21 мкг/0,1 мл. Концентрация же данного антибиотика в моче оказалась в 197 раз выше. Непосредственно в зоне операции наибольший уровень цефтриаксона определялся в мышечной ткани (21,07±11,2 мкг/0,1 г). В других тканевых структурах (фасция и подкожная клетчатка) его содержание было значимо меньше ($p<0,05$), хотя между собой эти показателя были статистически сопоставимы ($p=0,39$) (табл. 1).

На втором этапе исследования концентрация цефтриаксона в изучаемых биологических средах возрастала. В крови она увеличивалась более чем в 3 раза, в моче – полуторакратно. При этом между собой их величины отличались практически в 200 раз. Динамика содержания цефтриаксона в тканях вульнарной области характеризовалась аналогичными изменениями. Максимальный уровень антибиотика по-прежнему приходился на мышечную ткань (50,5±9,52 мкг/0,1 г). Его концентрация в фасции и подкожной жировой клетчатке увеличивалась двукратно, в коже – в 3,4 раза и была значимо выше только по отношению к фасции (p=0,02) (табл. 1).

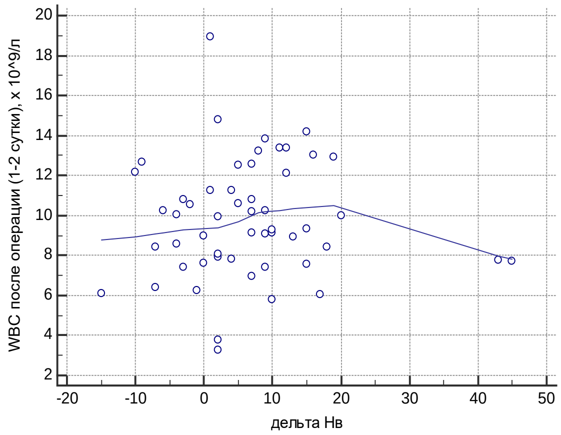



Рис. Дисперсионная диаграмма корреляционной зависимости интраоперационной кровопотери и уровня лейкоцитоза после операции

При сопоставлении динамики изменений содержания цефтриаксона в биологических средах с характером заживления послеоперационной раны напрашивается вывод о том, что фармакокинетика цефтриаксона может вносить значимую лепту в развитие локальной раневой инфекции. Об этом свидетельствует тот факт, что на протяжении всего исследования концентрация антибиотика была минимальной в подкожной клетчатке, которая клинически остаётся наиболее уязвимой относительно возникновения проблем воспалительного происхождения.

Результаты исследования микроциркуляторного кровообращения свидетельствуют о том, что в первые сутки после операции в области раны показатель микроциркуляции возрастал до 5,38±0,39 перфузионных единиц (p=0,0008) за счет достоверного увеличения максимальных амплитуд сразу двух активных факторов контроля – эндотелиального и миогенного (p=0,049 и p=0,037 соответственно). Тогда же значимо ослабевал кровоток по шунтирующим сосудам (p=0,042) (табл. 2).

К пятым суткам после операции наблюдалось незначительное снижение показателя микроциркуляции (p=0,16). Причём величина максимальной амплитуды нейрогенного и миогенного факторов контроля микроциркуляторного кровообращения статистически значимо снижалась и по числовому значению практически возвращалась к исходной величине. При этом сокращение максимальной амплитуды сердечного фактора по срокам соответствовало уменьшению выраженности реактивной гиперемии в области раны. Показатель же обходного кровотока увеличивался, однако он так и не достигал стартового уровня (табл. 2).

Таблица 1

Концентрация цефтриаксона в биологических средах, (M±m)

| Объект исследования | Время после введения препарата | | p |
|---|---|---|---|
| | 30 минут | 60 минут | |
| Моча, мкг/0,1 мл | 80,67±16,6 | 128±33,4 | 0,1 |
| Кровь, мкг/0,1 мл | 0,408±0,21 | 1,25±0,32 | 0,0238 |
| Фасция, мкг/0,1 г | 1,75±0,52 | 3,59±0,17 | 0,1 |
| Мышца, мкг/0,1 г | 21,07±11,2 | 50,5±9,52 | 0,0571 |
| Подкожная клетчатка, мкг/0,1 г | 2,812±0,17 | 5,90±2,55 | 0,0159 |
| Кожа, мкг/0,1 г | 3,17±0,90 | 10,63±3,40 | 0,0043 |

Таблица 2

Динамика изменения микроциркуляторных характеристик в области послеоперационной раны (M±σ, n=14)

| Оцениваемый критерий | Этап исследования | | |
|---|---|---|---|
| | до операции | 1-е сутки | 5-е сутки |
| Показатель микроциркуляции: | | | |
| базальный кровоток (в перфузионных единицах) | 2,81±0,36 | 5,38±0,39* | 4,03±0,60 |
| σ | 0,40±0,07 | 0,85±0,06 | 0,59±0,13 |
| коэффициент вариации | 14,61±0,44 | 15,12±0,56 | 14,85±0,59 |
| Амплитуда факторов контроля микроциркуляции | | | |
| *эндотелиального* | | | |
| нормированная | 9,94±0,41 | 8,14±0,31 | 9,07±0,3 |
| максимальная | 0,116±0,016 | 0,181±0,013* | 0,134±0,027 |
| *нейрогенного* | | | |
| нормированная | 13,11±0,46 | 7,45±0,36 | 7,57±0,52 |
| максимальная | 0,13±0,012 | 0,154±0,014 | 0,111±0,018* |
| *миогенного* | | | |
| нормированная | 9,65±0,48 | 9,68±0,45 | 7,80±0,68 |
| максимальная | 0,122±0,012 | 0,211±0,03* | 0,126±0,011* |
| *дыхательного* | | | |
| нормированная | 5,61±0,94 | 7,00±0,55 | 7,22±0,88 |
| максимальная | 0,068±0,011 | 0,158±0,018* | 0,115±0,007 |
| *сердечного* | | | |
| нормированная | 10,15±1,07 | 5,56±0,77 | 5,13±1,32 |
| максимальная | 0,103±0,011 | 0,121±0,015 | 0,078±0,012* |
| Показатель шунтирования (в перфузионных единицах) | 1,79±0,37 | 0,97±0,54* | 1,34±0,61* |

* p <0,05 по сравнению с предыдущим этапом исследования, в остальных случаях p >0,05.

Таким образом, оперативное вмешательство на молочной железе представляет собой травму мягких тканей грудной стенки, в том числе за счёт интраоперационной кровопотери, которая чревата риском развития раневых инфекционно-воспалительных проблем. Наблюдаемые изменения микроциркуляторного кровообращения направлены на создание благоприятных условий для заживления раны. В соответствии с особенностями фармакокинетики первого порядка болюсное внутривенное введение цефалоспоринов обеспечивает стремительное их поступление в мягкие ткани раневой зоны и быструю элиминацию антибиотика. На протяжении операции минимум препарата приходится на подкожную клетчатку и фасцию, что определяет риск развития инфекционных осложнений на уровне именно этих тканевых структур [11,12].

**Заключение**

Радикальная мастэктомия по Маддену по поводу рака молочной железы в 22,2% наблюдений сопряжена с возникновением проблем со стороны послеоперационной раны. Вместе с тем позитивная динамика локального статуса нутритивного русла свидетельствует о достаточном уровне компенсаторных механизмов, поддерживающих оптимальные условия для развития раневого процесса. Благодаря этому обеспечивается устойчивая концентрация используемого с целью периоперационной антибиотикопрофилактики цефтриаксона в биологических жидкостях (кровь, моча) и мягких тканях раневой зоны. Выявляемый методом капиллярного электрофореза минимум его содержания в подкожной клетчатке и фасции в течение 60 минут после введения антибиотика обеспечивает благополучность заживления раны. Подтверждением служит развитие местных инфекционно-воспалительных осложнений (инфильтрат и «серома»), которые имеют минимальное клиническое значение.

***Сведения об авторах статьи:***

**Ларичев Андрей Борисович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел: 8 (4852) 75-59-05. E-mail: larich-ab@mail.ru.

**Рябов Михаил Михайлович –** к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: mihail_ryabov@mail.ru.

**Смирнова Анна Владимировна** – к.фарм.н., доцент кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: winterpoliatlon@yandex.ru.

**Слободская Наталья Алексеевна** – аспирант кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: natascha.96@mail.ru.

**Крючков Василий Борисович** – к. фарм. наук, преподаватель кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: kriuchkovvasily@yandex.ru.

**Васильев Андрей Андреевич** – аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: anvas.80@mail.ru.

**Букин Эдуард Максимович** – соискатель кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: eduardbukin1991@gmail.com.

**Габибов Ибрагим Куруглиевич –** ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: gabibov-emir@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Послеоперационные инфекции у онкологических больных / И.Н. Петухова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, Вып. 1. – С. 48-53. DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-48–53
2. Сравнительный анализ частоты ранних раневых инфекционных осложнений радикальной мастэктомии и органосохраняющих операций у больных раком молочной железы / М.В. Старкова [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – № 4. – С. 72-76. DOI: 10.17116/onkolog20165472-76
3. Use of prophylactic postoperative antibiotics during surgical drain presence following mastectomy / B.L. Edwards [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2014. – Vol.21. N10. – P. 3249-55. DOI: 10.1245/s10434-014-3960-7
4. Surgical site infections in breast surgery: the use of preoperative antibiotics for elective, nonreconstructive procedures / C.B. Crawford [et al.] // Int. J. Breast Cancer. –2016. –Vol.2016. Article ID 1645192, 7 pages. DOI: 10.1155/2016/1645192
5. Evaluation intravenous drip cephazolin prophylaxis of breast cancer surgery site infection / S. Yang [et al.] // J. Craniofac. Surg. – 2017. – Vol.28, № 6: e527-31. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003780
6. Antibiotic prophylaxis in breast surgery: a meta-analysis to identify the optimal strategy to reduce infection rates in breast surgery / B. Alam [et al.] // Breast Cancer. – 2022. – N29. –P.945–956. DOI: 10.1007/s12282-022-01387-5
7. Antibiotic prophylaxis in breast cancer surgery. A randomized controlled trial / R.M.A. Prudencio [et al.] // Acta Cirúrgica Brasileira. – 2020. – Vol.35. N9: e202000907. DOI: 10.1590/s0102-865020200090000007
8. Perioperative antibiotic prophylaxis does not reduce surgical site infection in breast cancer / H. Zhang [et al.] // Surg. Infect. (Larchmt). – 2020. –Vol.21. N3. –P.268-74. DOI: 10.1089/sur.2019.116.
9. Верификация цефтриаксона и определение его концентрации в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза у больных хирургического профиля / А.Б. Ларичев [и др.] // Человек и его здоровье. – 2022. – Т.25, N3. – С. 60-71. DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/07
10. Способ определения концентрации цефтриаксона в тканях операционного поля / А.Н. Фомин [и др.] // Патент на изобретение N2759533 C1, 15.11.2021. Заявка № 2020135770 от 29.10.2020.
11. Ларичев, А.Б. Исследование концентрации цефоперазона (цефобита) в крови и тканях экспериментальных животных и в крови хирургических больных / А.Б. Ларичев, А.В. Лисовский, Т.В. Кодина // Вестник лимфологии. – 2009. N1. – С.40-43.
12. Клинико-фармакокинетические параллели периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии / А.Б. Ларичев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т.24, N2. – С.73-77. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-2-73-77

## REFERENCES

1. Petukhova I.N., Dmitrieva N.V., Bagirova N.S. [et al.] Postoperative infections in cancer patients. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors. 2016; (4S1 (21)): 48-53. (In Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-48-53
2. Starkova M.V., Grushina T.I., Zikiryakhodzhaev A.D., Usov F.N. Comparative analysis of the frequency of early wound infectious complications due to radical mastectomy and organ-sparing surgery in patients with breast cancer. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2016; 5 (4): 72-76. (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog20165472-76
3. Edwards B.L., Stukenborg G.J., Brenin D.R., Schroen A.T. Use of prophylactic postoperative antibiotics during surgical drain presence following mastectomy. Annals of Surgical Oncology. 2014; 21 (10): 3249-55. DOI: 10.1245/s10434-014-3960-7.
4. Crawford C.B., Clay J.A., Seydel A.S., Wernberg J.A. Surgical site infections in breast surgery: the use of preoperative antibiotics for elective, nonreconstructive procedures. International Journal of Breast Cancer. 2016; 2016: 1645192. DOI: 10.1155/2016/1645192
5. Yang S., Liu G., Tang D., Cai D. Evaluation intravenous drip cephazolin prophylaxis of breast cancer surgery site infection. Journal of Craniofacial Surgery. 2017; 28 (6): e527-31. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003780
6. Alam B., Akbari A.R., Alali B. [et al.] Antibiotic prophylaxis in breast surgery: a meta-analysis to identify the optimal strategy to reduce infection rates in breast surgery. Breast Cancer. 2022; 29: 945–956. DOI: 10.1007/s12282-022-01387-5
7. Prudencio R.M.A., Campos F.S.M., Loyola A.B. [et al.] Antibiotic prophylaxis in breast cancer surgery. A randomized controlled trial Acta Cirúrgica Brasileira. 2020; 35 (9): e202000907. DOI: 10.1590/s0102-865020200090000007
8. Zhang, H., Wang Y, Yang S, Zhang Y. Peri-operative antibiotic prophylaxis does not reduce surgical site infection in breast cancer. Surg Infect (Larchmt). 2020; 21 (3): 268-74. DOI: 10.1089/sur.2019.116
9. Larichev A.B., Smirnova A.V., Slobodskaya N.A. [et al.] Verification of ceftriaxone and determination of its concentration in blood serum by capillary electrophoresis in surgical patients. Humans and their health. 2022; 25 (3): 60-71. (In Russ.) DOI: 10.21626/vestnik/2022-3/07.
10. Fomin A.N., Larichev A.B., Kryuchkov V.B. [et al.] A method for determining the concentration of ceftriaxone in the tissues of the surgical field. Russian Federation patent RU 2759533. Nov 15, 2021 (in Russ.)
11. Larichev A.B., Lisovskiy A.V., Kodina T.V. Investigation of the concentration of cefoperazone (cefobide a) in the blood and tissues of experimental animals and in the blood of surgical patients. Vestnik limfologii. 2009; (1): 40–43 (in Russ.)
12. Larichev A.B., Babadzhanyan A.R., Fomin A.N. [et al.] The clinical pharmacokinetic parallels of perioperational antibiotics prevention in abdominal surgery. Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation). 2018; 24 (2): 73-77. (In Russ.) DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-2-73-77


УДК 617.536


М.Ш. Кашаев[1,2], И.М. Карамова[2], Э.М. Колчина[2], Р.М. Сахаутдинов[2]

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ «ОТКРЫТОЙ» КАРОТИДНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*
*[2]ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Уфа*

В статье приведен опыт работы отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы по вторичной профилактике рецидива острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Согласно клиническим рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов «Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей патологией центральной нервной системы» не рекомендуется проводить плановые оперативные вмешательства ранее, чем через 9 месяцев после острого нарушения мозгового кровообращения. Однако в «Национальных клинических рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями брахицефальных артерий» рекомендуется проводить вмешательства на сонных артериях в течение 14 суток после перенесенного ОНМК по ишемическому типу.

*Материал и методы.* За период 2021-2022 гг. в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы пролечены 443 пациента со стенозами сонных артерий. Из этого числа 350 пациентам проводились «открытые» вмешательства. Все пациенты, подвергшиеся «открытым» вмешательствам были разделены на 2 группы: 1-я группа – 152 пациента в остром периоде ишемического инсульта, переведенные из «инсультных» отделений на 10-12-е сутки и оперированные не позднее 14-х суток после ОНМК; 2-я группа – остальные пациенты.

*Заключение.* Проведенный анализ послеоперационных осложнений показал эффективность и безопасность проведения «открытых» хирургических вмешательств у пациентов в первые 14 суток после перенесенного ОНМК. Частота осложнений и летальность не превосходят аналогичных показателей у пациентов вне острого периода ОНМК.

***Ключевые слова:*** сонная артерия, ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, периоперационный инсульт.

M.Sh. Kashaev, I.M. Karamova, E.M. Kolchina, R.M. Sakhautdinov

# EFFICTIVENESS AND SAFETY OF «OPEN» CAROTID REVASCULARIZATION IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

The article presents the experience of the Department of Vascular Surgery of the Emergency Clinical Hospital in Ufa in secondary prevention of recurrence of acute cerebrovascular accident (ACVA) in patients in the acute period of ischemic stroke. According to the «Perioperative management of patients with concomitant pathology of the central nervous system» clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators, it is not recommended to perform planned surgical interventions earlier than 9 months after acute cerebrovascular accident. However, in the «National Clinical Guidelines for the Management of Patients with Brachycephalic Artery Disease», the interventions on the carotid arteries are recommended within 14 days after an ACVA of an ischemic type.

*Material and methods.* For the period of 2021-2022 in the Department of Vascular Surgery of the Emergency Clinical Hospital in Ufa, 443 patients with carotid artery stenosis were treated. Of this number, 350 patients underwent "open" interventions. All patients who underwent "open" interventions were divided into 2 groups: group 1 - 152 patients in the acute period of ischemic stroke, transferred from the "stroke" departments on the 10th–12th day and operated no later than 14 days after an ACVA; group 2 - the remaining patients.

*Conclusion.* The analysis of postoperative complications showed the effectiveness and safety of "open" surgical interventions in patients within the first 14 days after the ACVA. The complication rate and mortality do not exceed those in patients outside the acute period of stroke.

***Key words:*** carotid artery, ischemic stroke, carotid endarterectomy, perioperative stroke.

Болезни системы кровообращения в развитых странах, в том числе и в России, являются основной причины смертности и инвалидизации населения, при этом среди причин смертности на втором месте после инфаркта миокарда стоит инсульт головного мозга. Частота инсульта составляет от 460 до 560 случаев на 100000 населения, при этом до 84-87% больных умирают или остаются инвалидами и только 10-13% пациентов полностью восстанавливаются, до 50% переносят повторный инсульт в течение 5 лет [1]. До 80% инсультов – ишемические, и среди них в более чем 50% причиной является атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий [1].

С 2013 года, руководствуясь «Национальными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями брахицефальных артерий» [2] рекомендуется проводить более 50-60% вмешательств при каротидном стенозе в течение двух недель от развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при малых инсультах (не более 3 баллов по шкале Рэнкин) и в ближайшие дни после перенесенной тразиторной ишемической атаки (ТИА) [2]. При этом отдельно следует отметить, что частота периоперационного показателя «инсульт + летальность от инсульта» должна составлять в учреждении менее 3% для больных с ТИА и менее 5% для больных, перенесших инсульт, а общая летальность не должна превышать 2%. Однако согласно клиническим рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов «Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей патологией центральной нервной системы» не рекомендуется проводить плановые оперативные вмешательства ранее 9-ти месяцев после острого нарушения мозгового кровообращения [3]. В связи с этим вопросы эффективности и безопасности данных вмешательств являются наиболее дискутабельными [4].

В феврале 2021 года в ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы открылось отделение сосудистой хирургии и начали производить пациентам «открытые» вмешательства при каротидных стенозах, в том числе пациентам в остром периоде ишемических инсультов (т.е. до 3-х недель от развития ОНМК).

Целью данной работы является сравнительный анализ результатов хирургического лечения стенозов сонных артерий у пациентов в различные периоды после ОНМК.

**Материал и методы**

За период 2021-2022 гг. в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы пролечены 443 пациента со стенозами сонных артерий. Структура перенесенных вмешательств представлена в табл. 1. Из них 93 – рентгенэндоваскулярных, 350 – «открытых» вмешательств. Рентгенэндоваскулярные вмешательства проводились пациентам с высоким риском осложнений при «открытых» вмешательствах.

Таблица 1

Структура вмешательств на экстракраниальном отделе сонных артерий, проведенных в отделении сосудистой хирургии в 2021-2022гг.

| Вмешательство | 2021 г. | 2022 г. | Всего |
|---|---|---|---|
| Каротидная эндартерэктомия классическая с использованием внутрипросветного шунта | 7 | 17 | 24 |
| Каротидная эндартерэктомия эверсионная | 88 | 180 | 268 |
| Резекция с протезированием | 7 | 11 | 18 |
| Резекция патологической извитости (кинкинг) | 32 | 5 | 37 |
| Подключично-сонное шунтирование | 1 | 2 | 3 |
| Стентирование сонных артерий | 61 | 25 | 86 |
| Баллонная ангиопластика (без стентирования) | 2 | 5 | 7 |
| Итого… | 198 | 245 | 443 |

Среди 350 пациентов, подвергшихся «открытым» операциям, было 152 (43,4%) пациента в остром периоде инсульта, переведенных из нейрососудистого отделения ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы и других Региональных сосудистых центров (РСЦ) и Первичных сосудистых отделений (ПСО) г. Уфы и Республики Башкортостан.

Согласно клиническим рекомендациям [2], показаниями к реваскуляризации являлись:

1. Стеноз сонной артерии 50-60% и более у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и при неврологическом дефиците по Шкале Ренкин 3 и менее баллов.

2. Стеноз 60% и более у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе вне острого периода ОНМК.

3. Стеноз 70% и более у пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий.

4. Выраженная патологическая извитость сонной артерии (кинкинг или койлинг) с перенесенным ОНМК, ТИА и/или изменением линейной скорости кровотока (ЛСК) проксимальнее извитости к ЛСК на высоте деформации, равной 2,5 и более, при значении ЛСК на высоте деформации не менее 150 см/с [5,6].

Диагностика стеноза сонных артерий проводилась по результатам ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) сонных артерий и обязательно подтверждалась по результатам селективной ангиографии сонных артерий и компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (КТ-ангиографии) сонных артерий. В 3-х случаях у пациентов с явлениями хронической почечной недостаточности или аллергией на йодсодержащие контрастные вещества ангиография или КТ-ангиография были противопоказаны. Поэтому подтверждение диагноза осуществлялось по результатам контрольного УЗДС другим специалистом-экспертом.

Также в предоперационном периоде всем пациентам проводились фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), спирография, эхокрадиография (ЭХОКГ), коронарография и осмотр врачом-кардиологом. В случае выраженного поражения коронарных артерий пациентам в остром периоде ОНМК методом выбора церебральной реваскуляризации являлось эндоваскулярное вмешательство с последующим плановым стентированием коронарных артерий. У пациентов вне острого периода ОНМК первым этапом выполнялось стентирование коронарных артерий и не ранее чем через месяц (из-за необходимости непрерывной двойной антиагрегантной терапии) – «открытое» вмешательство на сонных артериях.

Все пациенты, подвергшиеся «открытым» вмешательствам, были разделены на 2 группы: 1-я группа – 152 пациента в остром периоде ишемического инсульта, переведенные из инсультных отделений на 10-12-е сутки и оперированные не позднее 14-х суток после ОНМК. 2-я группа – остальные пациенты. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 2. Следует отметить, что распределение по полу и возрасту в обеих группах идентичное, однако отмечалось увеличение числа женщин с увеличением возраста.

Выбор метода операции является прерогативой оперирующего хирурга, однако в нашей клинике большинство хирургов предпочитают выполнять каротидную эверсионную эндартерэктомию. Классическую каротидную эндартерэктомию с использованием синтетической политетрафторэтиленовой (ПТФЭ) или аутовенозной заплаты выполняли только при необходимости использования внутрипросветного шунта (при окклюзии/субокклюзии контрлатеральной сонной артерии или снижении церебральной оксиметрии). Для оценки состояния головного мозга применялся билатеральный мониторинг церебральной оксиметрии (ЦО) (INVOS-5100, «Somanetics», США). Временный внутрипросветный шунт применяли при церебральной оксиметрии (ЦО) ниже 40% и/или снижении ЦО во время пробного пережатия на 20% и более от исходного уровня. Внутрипросветный шунт был установлен у 24 (6,8%) пациентов, из них у 16 – в связи с окклюзией контрлатеральной внутренней сонной артерии (ВСА), у 8 – в связи со снижением ЦО.

Протезирование внутренней сонной артерии (аутовеной или ПТФЭ-протезом) осуществлялось в случае невозможности выпрямления внутренней сонной артерии при ее кинкинге/койлинге вследствие грубого фибро-мускулярного поражения или при протяженной атеросклеротической бляшке в дистальном отделе внутренней сонной артерии, когда не было уверенности, что она не будет «парусить» против кровотока. Подключично-сонное шунтирование с использованием ПТФЭ-протеза – редкое вмешательство, выполнявшееся в случаях окклюзии общей сонной артерии (ОСА) при сохраненном коллатеральном кровотоке во внутренней сонной артерии (ВСА) через наружную сонную артерию (НСА).

Таблица 2

Половозрастная структура пациентов

| Пол | Младше 50 лет | | 51- 60 лет | | 61 год -70 лет | | 71 год - 80 лет | | Старше 81 года | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж |
| 1-я группа | 1 | 0 | 20 | 4 | 48 | 10 | 38 | 15 | 10 | 6 | 117 | 35 |
| % | 100,0% | 0,0% | 83,3% | 16,7% | 82,8% | 17,2% | 71,7% | 28,3% | 62,5% | 37,5% | 77,5% | 23,0% |
| Всего | 1 | | 24 | | 58 | | 53 | | 16 | | 152 | |
| 2-я группа | 2 | 0 | 26 | 5 | 59 | 14 | 54 | 20 | 12 | 6 | 153 | 45 |
| % | 100,0% | 0,0% | 83,9% | 16,1% | 80,8% | 19,2% | 73,0% | 27,0% | 66,7% | 33,3% | 77,3% | 22,7% |
| Всего… | 2 | | 31 | | 73 | | 74 | | 18 | | 198 | |

Из общих принципов защиты мозга во время пережатия ВСА применялись фармакологическая защита и умеренная артериальная гипертензия. Все пациенты оперировались под комбинированным эндотрахеальным наркозом с использованием севофлюрана.

**Результаты и обсуждение**

При эверсионной эндартерэктомии время пережатия ВСА составило 12,8±5,4 минуты. При проведении классической эндартерэктомии с заплатой на внутрипросветном шунте время на установку шунта составляло 1-2 минуты, на удаление – 2 минуты, при этом ЦО во время кровотока по внутрипросветному шунту было более 40%, среднее время кровотока по шунту составило 15,6±3,4 минуты. Время пережатия ВСА и общая длительность операции представлены в табл. 3. Значимой разницы между группами в длительности вмешательства не было.

Столь большая разница во времени пережатия при различных методиках операции определяется прежде всего различием необходимых манипуляций, количеством и длиной накладываемых анастомозов.

Пробуждение пациентов осуществлялось в операционной в течение 10-15 минут и проводилась немедленная оценка неврологического статуса.

Зарегистрировано 6 случаев замедленного пробуждения в послеоперационном периоде (20 мин и более) и/или появление нового неврологического дефицита. Всем указанным пациентам безотлагательно проводили КТ-ангиографию сонных артерий, интракраниальных ветвей и КТ-перфузию головного мозга в бассейне среднемозговой артерии для исключения ОНМК. Сроки проведения данных исследований не превышали 30-40 минут после окончания операции. Ни у одного пациента с новым неврологическим дефицитом не выявлено дефектов перфузии головного мозга и заполнения интракраниальных ветвей. Ближайшие послеоперационные осложнения представлены в табл. 4.

Из 6 пациентов у 4 неврологический дефицит регрессировал в течение суток и был расценен как транзиторная ишемия, у 1 пациента 1-й группы сохранился в виде усугубившегося пареза верхней конечности. Данному пациенту выполнено МРТ головного мозга через сутки после операции – выявлен новый лакунарный участок ишемии. У 1 пациента 2-й группы выявлено полушарное кровоизлияние на ипсилатеральной вмешательству стороне, при этом по данным дооперационнной КТ-ангиографии церебральных аневризм и артериовенозных мальформаций выявлено не было. У 1 пациента на КТ-ангиографии в области бифуркации общей сонной артерии выявлен дефект наполнения, стенозирующий просвет до 70-80%. Пациент немедленно взят повторно в операционную, анастомоз расшит, выявлен организованный крошащийся тромб (вероятно, эмбол), кровоток восстановлен. В послеоперационномериоде пациент экстубирован без неврологического дефицита, на контрольном МРТ головного мозга – без новых очагов ишемии.

Таблица 3

Среднее время пережатия ВСА и общая длительность операции

| Вмешательство | Длительность пережатия ВСА, мин | Общая длительность операции, мин |
|---|---|---|
| Каротидная эндартерэктомия классическая с использованием внутрипросветного шунта | 3,4±0,8 (на установку и удаление шунта), 15,6±3,4 (кровоток по шунту) | 51,4±8,1 |
| Каротидная эндартерэктомия эверсионная | 12,8±5,4 | 42,4±10,6 |
| Резекция с протезированием | 20,1±3,4 | 54,6±12,4 |
| Резекция патологической извитости (кинкинг, койлинг) | 10,3±4,6 | 35,4±11,0 |
| Подключично-сонное шунтирование | 13,2±6,1 | 56,1±18,2 |

Таблица 4

Результаты вмешательств

| Группа | Кол-во пациентов | Периоперационный ишемический инсульт | Периоперационная транзиторная ишемическая атака | Умерли, причина, (на какие сутки),летальность % |
|---|---|---|---|---|
| 1–я группа | 152 | 1 (0,7%) | 2 (1,3%) | 1 – ИБС, декомпенсация ХСН, сахарный диабет (32 сут), 1 – рак легкого ст4 гр4 (29 сут)1,3% |
| 2-я группа | 198 | 0 | 2 (1,0%) | 1 – геморрагический инсульт (1 сут) 1 – нарушение ритма сердца, фибрилляция желудочков (1 сут)1,0% |
| Всего… | 350 | 1 (0,3%) | 4 (1,1%) | 4 (1,1%) |

Умерли 4 пациента (по 2 в каждой группе), из них лишь в 1 случае во 2-й группе (геморрагический инсульт) смерть может быть расценен как непосредственное осложнение оперативного вмешательства, остальные – как декомпенсация сопутствующих заболеваний в послеоперационном периоде.

Показатель «инсульт+летальность от инсульта» в 1-й группе составил 0,7%, во 2-й группе 0,5%, общая летальность в 1-й группе составила 1,3%, во 2-й – 1,0%, что соответствует критериям «Национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями брахицефальных артерий» [2].

**Выводы**

1. Ранняя экстубация пациента с оценкой неврологического дефицита, возможность проведения КТ-ангиографии сонных артерий, их интракраниальных ветвей и КТ-перфузии головного мозга в раннем послеоперационном периоде при вмешательствах на брахиоцефальных артериях у пациентов в остром периоде ишемического инсульта позволяет правильно расценить появление нового неврологического дефицита и скорректировать хирургическую тактику.
2. Общая летальность в ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы при «открытых» операциях на сонных артериях составляет 1,1%, частота периоперационного показателя «инсульт + летальность от инсульта» – 0,6%.
3. «Открытые» вмешательства на сонных артериях в остром периоде ишемического инсульта, выполненные по показаниям и с учетом сопутствующих заболеваний являются эффективной и безопасной профилактикой повторного ишемического инсульта, сопоставимой с вмешательствами, выполняемыми вне острого периода инсульта.
4. Необходимо тщательное предоперационное обследование пациентов с каротидными стенозами для снижения общей летальности в послеоперационном периоде и при выявлении тяжелой сопутствующей патологии рассмотреть возможность эндоваскулярных вмешательств.

***Сведения об авторах статьи:***

**Кашаев Марат Шамилевич** – к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфы, доцент кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская 39/2. E-mail: mkashaev@gmail.com.

**Карамова Ирина Марсиловна** – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ РБ КБСМП г. Уфа. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская 39/2.

**Колчина Эмма Михайловна** – к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

**Сахаутдинов Ринат Маратович** – зав. отделением анестезиологии и реанимации №1 ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский, А.В. Ишемический инсульт можно предупредить / А.В. Покровский, В.А. Кияшко // Русский медицинский журнал. – 2003. – №12. – С 691.
2. Национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахицефальных артерий. – М., 2013. – 69 с.
3. Методические рекомендации «Периоперационное ведение пациентов с сопутствующей патологией центральной нервной системы». – М., 2020. – 43 с.
4. Казанцев, А.Н. Периоперационный ишемический инсульт как исход реваскуляризации головного мозга / А.Н. Казанцев, Н.Н. Бурков, А.В. Миронов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – №13(4). – С. 299-302 https://doi.org/10.17116/kardio202013041299
5. Покровский, А. В. Диагностика патологической извитости внутренней сонной артерии / А. В. Покровский, Д. Ф. Белоярцев, И. Е. Тимина, З. А. Адырхаев // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т. 9, № 6. – С. 118 (Приложение).
6. Озолиньш, А. А. Показания к хирургическому лечению у больных с патологической извитостью внутренних сонных артерий / А. А. Озолиньш // Клиническая физиология кровообращения. – 2011. – №2. – С. 8-12.

## REFERENCES

1. Pokrovskij A.V., Kijashko V.A. Ishemicheskij insul't mozhno predupredit' (Ischemic stroke can be prevented). Russian Medical Journal. 2003; (in Russ)
2. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju pacientov s zabolevanijami brahicefal'nyh arterij (National clinical guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery diseases). Moskva, 2013:69. (in Russ)
3. Metodicheskie rekomendacii «Perioperacionnoe vedenie pacientov s soputstvujushhej patologiej central'noj nervnoj sistemy (Perioperative management of patients with concomitant pathology of the central nervous system) ». Moskva, 2020:43. (in Russ)
4. Kazantsev AN, Burkov NN, Mironov AV. Perioperative ischemic stroke following brain revascularization. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2020; 13(4):299-302. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kardio202013041299
5. Pokrovskij A. V., Belojarcev D. F., Timina I. E., Adyrhaev Z. A. Diagnostika patologicheskoj izvitosti vnutrennej sonnoj arterii (Diagnostics of pathological tortuosity of the internal carotid artery). The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases. 2008; 9(6):118. (in Russ)
6. Ozolin'sh A. A. Pokazanija k hirurgicheskomu lecheniju u bol'nyh s patologicheskoj izvitost'ju vnutrennih sonnyh arterij (Indications for surgical treatment in patients with pathological tortuosity of internal carotid arteries). Clinical Physiology of Circulation. 2011;2:8-12. (in Russ)

УДК 616.61-008.64


А.В. Максимов[1,2], А.К.Фейсханов[2], Д.В. Григорян[2]

# ИСТИННЫЕ АНЕВРИЗМЫ ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

*[1]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница»*
*Минздрава Республики Татарстан, г. Казань*
*[2]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань*

*Цель.* Оценить частоту развития истинных аневризм нативного постоянного сосудистого доступа (ПСД) и выявить причины, приводящие к их возникновению.

*Материал и методы.* Проведено обследование 219 пациентов, находившихся на программном гемодиализе. I группу (195 человек) составляли пациенты без аневризм ПСД, II группу (23 человека) – пациенты ПСД с диаметром более 20 мм.

*Результаты.* Наличие катетеризаций гомолатеральных центральных вен в анамнезе у пациентов было статистически не значимо (p=0,152). Также не обнаружено статистических различий в зависимости от пола и возраста. У 91,3% пациентов II группы объемный кровоток превышал 1 л/мин, при этом у 26,1% данный показатель превышал 2 л/мин. Аномальная шунто-сердечная фракция была зарегистрирована у 82,6% пациентов.

*Выводы.* Истинные аневризмы нативного постоянного сосудистого доступа выявлены у 11,8% пациентов. Выявлена статически значимая взаимосвязь возникновения аневризм постоянного сосудистого доступа с длительностью функционирования данного доступа. Наличие у большинства пациентов высокого потока по фистуле и аномальной шунто-сердечной фракции (82,6%) требует динамическое наблюдение для предупреждения развития застойной сердечной недостаточности.

***Ключевые слова:*** гемодиализ, терминальная почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, постоянный сосудистый доступ, аневризма.

A.V. Maksimov, A.K. Feiskhanov, D.V. Grigoryan

# TRUE ANEURYSMS OF PERMANENT VASCULAR ACCESS. EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

*Objective.* To assess the frequency of development of true aneurysms of native permanent vascular access and to identify the causes leading to their occurrence.

*Material and methods.* A survey of 219 patients undergoing programmed hemodialysis was conducted. Group I (195 people) consisted of patients without permanent vascular access aneurysms, group II (23 people) patients with a diameter of permanent vascular access more than 20 mm.

*Results.* The presence of catheterizations of homolateral central veins in the anamnesis in patients was statistically insignificant (p=0,152). There were also no statistical differences depending on gender and age. In 91.3% of group II patients, the volumetric blood flow exceeded 1 l/min, while in 26.1% this indicator exceeded 2 l/min. Abnormal bypass-cardiac fraction was registered in 82.6% of patients.

*Conclusions.* True aneurysms of native permanent vascular access were detected in 11.8% of patients. A statistically significant relationship between the occurrence of aneurysms of permanent vascular access and the duration of functioning of this access was revealed. The presence in most patients of a high flow along the fistula and an abnormal bypass-cardiac fraction (82,6%) indicates the need for dynamic monitoring to prevent the development of congestive heart failure.

***Key words***: hemodialysis, terminal renal failure, local renal therapy, permanent vascular access, aneurysm.

В странах с высоким уровнем дохода расходы на проведение диализа составляют до 2-3% годового бюджета здравоохранения, хотя в этих странах расходуется менее чем на 0,03% от общей численности населения этих стран [5]. В структуре этих расходов патология сосудистого доступа составляет 15-25%, а в первый год проведения диализа может составлять до 50% всех случаев госпитализаций пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) [4].

Одним из наименее изученных осложнений сосудистого доступа, являются истинные аневризмы нативных артериовенозных фистул. Аневризматическая трансформация канюлируемой части может усложнять проведение диализа из-за опасности деструкции истонченной стенки фистулы, из-за пристеночных тромботических масс и/или формирования септальных стенозов элонгированной вены и даже провоцировать тромбоз. Длительные кровотечения из пункционных отверстий в неполноценной стенке фистулы могут приводить к формированию псевдоаневризм и локальных гематом с вторичным инфицированием. Дилятация параанастомотических отделов и анастомозов может привести к синдрому высокого потока с развитием сердечной недостаточности.

Основными причинами возникновения этого осложнения являются: врожденные и приобретенные дисплазии соединительной ткани, венозная гипертензия, связанная с поражением системы оттока, высокий поток по фистуле, повторные катетеризации на ограниченном участке и другие.

Частота истинных аневризм артериовенозных фистул (АВФ) по данным литературы сильно варьирует, что возможно связано с неопределенностью терминологии. Она оценивается как 5-6% [2], хотя некоторые авторы сообщают о частоте, достигающей 26,5% [3].

**Материал и методы**

Было обследовано 219 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получавших заместительную терапию методом программного гемодиализа через нативную артериовенозную фистулу (АВФ) в двух диализных центрах г. Казани. Возраст пациентов – от 24 до 83 лет (средний возраст 59±0,9 года). Мужчин – 114, женщин – 105. Средний период нахождения на гемодиализе составлял 60,7±3,9 месяца (от 1 до 360). Средний срок с момента формирования последнего нативного постоянного сосудистого доступа (ПСД) составил 45,3±3,1 месяца (от 1 до 312). Вентральные грыжи различной локализации на момент осмотра и в анамнезе имелись у 19 пациентов.

За «аневризму» ПСД мы приняли диаметр АВФ, превышающий нормальный размер в 2 раза. Поскольку в общей группе обследованных пациентов средний диаметр пунктируемой части составлял 0,9 мм (медиана 1 мм), аневризмой ПСД считали ее размер, превышающий 20 мм. Таким образом, аневризмы ПСД в исследуемой группе на момент осмотра у 23 (11,8%) пациентов – II группа. В I группу вошли пациенты без аневризм ПСД (195 чел). В дальнейшем анализ проводился отдельно по этим группам с целью выявить факторы риска возникновения аневризм.

Во II группе пациентам были выполнены КТ-флебография системы верхней полой вены с целью выявления стенозов центральных вен, ультразвуковое исследование АВФ и сердца с определением минутного объема кровотока (МОК, мл/мин) и объемного кровотока по АВФ ($ОСК_{АВФ}$, мл/мин) с расчетом шунто-сердечной фракции (ШСФ= $ОСК_{АВФ}$/МОК) для выявления синдрома высокого потока.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 14.0. Для анализа зависимости был использован критерий Пирсона $\chi^2$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в статье представлены как M±m.

**Результаты и обсуждение**

Характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

| Признак | | I группа (N=195) | II группа (N=23) | P |
|---|---|---|---|---|
| Пол | мужской, % | М- 50,2 | М- 65,2 | 0,650 |
| | женский, % | Ж- 49,8 | Ж- 34,8 | 0,540 |
| Возраст, лет | | 61±0,96 | 58±2,9 | 0,905 |
| Длительность функционирования АВФ, мес. | | 24±2,9 | 84±9,1 | 0,000 |
| Длительность ЗПТ, мес. | | 36±3,9 | 96±9,7 | 0,000 |
| Наследственная патология, % | | 15 | 17,4 | 0,167 |
| Вентральные грыжи, % | | 8,3 | 17,4 | 0,119 |
| Гомолатеральные катетеризации центральных вен, % | | 17,1 | 30,4 | 0,152 |

КТ-флебография была выполнена 11 пациентам II группы. Стенозы центральных вен были выявлены у 6 (54,5%) пациентов. У пациентов II группы средний объемный кровоток по АВФ составил 1785±129,7 мл/мин (от 758 мл/мин до 3100 мл/мин), величина ШСФ - 0,37±0,026. Объемный поток по АВФ более 1,5 л/мин был у 16 (69,6%) пациентов, больше 2-х л/мин – у 5 (21,7%) пациентов, аномальная ШСФ (более 0,3) была у 19 (82,6%) пациентов.

В нашем исследовании под «аневризмой ПСД» мы приняли диаметр пунктируемой части более 2,0 см, т.е. диаметр, превышающий средний размер у всех пациентов группы на 100%. Таких пациентов было 23, что составило 11,8%.

Этиология истинных дегенеративных аневризм до конца неизвестна. Считается, что они часто обусловлены генетическими или приобретенными дефектами соединительной ткани так же, как и аневризмы других локализаций. В нашей работе мы не выявили достоверного различия в частоте аневризм ПСД в зависимости от клинических признаков эластопатий (наследственной патологии, наличия вентральных грыж, геморрагических инсультов в анамнезе).

Некоторые авторы одним из провоцирующих факторов считают наличие патологии путей оттока, которая в 12-13% случаев [6] встречается в общей популяции пациентов с ПСД и связано в первую очередь с патологией путей оттока. Однако в нашем исследовании патология центральных вен была выявлена лишь у 26% пациентов с аневризмами ПСД, что не дает основания подтвердить эту гипотезу. Катетеризации центральных гомолатеральных вен в анамнезе фиксировались в 2,1 раза чаще во II группе (30,4% против 17,1%), но эти различия не имели статистической достоверности (p=0,152). Не было также зафиксировано статистических различий в зависимости от пола и возраста пациентов.

Во II группе длительность функционирования АВФ была достоверно больше, как и общий стаж заместительной почечной терапии (ЗПТ) ($p<0,01$).

Объемный кровоток по АВФ у 69,6% пациентов II группы превышал 1,5 л/мин и только у одного пациента этой группы был менее 1 л/мин. Известно, что увеличение объемной скорости кровотока через ПСД может привести к множеству проблем, включая застойную сердечную недостаточность, легочную гипертензию, стеноз центральных вен из-за ускоренной неоинтимальной гиперплазии и доступ-ассоциированную ишемию конечности. Предполагается, что высокий поток может провоцировать и аневризматическую трансформацию АВФ. В качестве критического значения объемного кровотока предлагалось принять 1-1,5 л/мин [5]. Однако лечебная тактика при этом состоянии не определена. В настоящее время считается, что более информативным критерием является не абсолютное значение объемного кровотока, а его отношение к минутному объему сердца – шунто-сердечная фракция (ШСФ), определение которой имеет большую чувствительность и специфичность [1]. Авторы считают критическим значение ШСФ, превышающее 30%.

Во II группе пациентов аномальную шунто-сердечную фракцию (более 30%) имели 82,6% пациентов с аневризмами. Эти пациенты подлежат динамическому наблюдению ввиду опасности развития сердечной недостаточности.

**Выводы**

1. В нашем исследовании истинные аневризмы нативного постоянного сосудистого доступа выявили у 11,8% пациентов.
2. Не выявлены факторы, достоверно влияющие на образование аневризм ПСД, кроме длительности функционирования АВФ.
3. Абсолютное большинство пациентов (60,9-91,3%) с истинными дегенеративными аневризмами постоянного сосудистого доступа имеют синдром высокого потока (более 1-1,5 л/мин) по ПСД и аномально высокую ШСФ (82,6%). Эти пациенты подлежат динамическому наблюдению ввиду опасности развития у них застойной сердечной недостаточности.

***Сведения об авторах статьи:***

**Максимов Александр Владимирович** – д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней постдипломного образования ФГАОУ ВО КФУ. Адрес: 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138. E-mail: maks.av@mail.ru.

**Фейсханов Айгиз Камилевич** – врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий центром лимфологии НКЦ ПРМ ИФМиБ КФУ. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Волкова, 18. E-mail: aygizf@live.com.

**Григорян Диана Варужановна** – клинический ординатор кафедры постдипломного образования хирургических болезней ФГАОУ ВО КФУ. Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. E-mail: dgrigoryan97@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная спостоянным артериовенозным доступом у больных, находящихся на гемодиализе (диагностика и мониторирование) / К.М. Гринев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – V. 1. – С. 70-74.
2. Autologous surgical reconstruction for true venous hemodialysisaccess aneurysms - techniques and results / F. Sigala [et al.]// J. Vasc. Access. - 2014. – V. 15(5). – P. 370-375.
3. Complications of arteriovenous fistula for hemodialysis: an 8-yearstudy / M. Fokou, A. Teyang, G. Ashuntantang [et al.] // Ann. Vasc. Surg. - 2012.–V.26. – P. 680-684.
4. Feldman, H.I. Hemodialysis vascular access morbidity. (Review) / H.I.Feldman, S. Kobrin, A. Wasserstein // J. Am. Soc. Nephro. - 1996. – V. l7. –P.523-535.
5. Sherwood, M. Chronic kidney disease from screening, detection, andawareness, to prevention / M. Sherwood, P.A. McCullough // Lancet. Glob. Health.-2016. – V. 4 (5). – P. 288-289.
6. Vesely T.M, Hemodialysis catheter tip design: observations on fluid flow and recirculation. / T. Vesely, A. Ravenscroft // J Vasc Access. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 29-39.

## REFERENCES

1. Grinev K.M., Majstrenko D.N., Generalov M.I., Krasilnikova L.A., Alferov S.V., Chernjakov I.S., Vasilieva E.Yu., Gusinskiy A.V.Chronic heart failure, associated with permanent arteriovenous access in patients who are on hemodialysis (diagnostics and monitoring). Bulletin Of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2016;1:70-74. (in Russ)
2. Sigala F. [et al.] Autologous surgical reconstruction for true venous hemodialysis access aneurysms - techniques and results. J. Vasc. Access. 2014;15(5):370-375. (in Engl)
3. Fokou M., Teyang A., Ashuntantang G.[et al.] Complications of arteriovenous fistula for hemodialysis: an 8-yearstudy. Ann. Vasc. Surg. 2012;26:680-684. (in Engl)
4. Feldman H.I., Kobrin S., Wasserstein A.Hemodialysis vascular access morbidity. (Review). J. Am. Soc. Nephro.1996; l7:523-535. (in Engl)
5. Sherwood M., McCullough P.A. Chronic kidney disease from screening, detection, and awareness, to prevention Lancet. Glob. Health. 2016; 4 (5): 288-289. (in Engl)
6. Vesely T.M., Ravenscroft A. Hemodialysis catheter tip design: observations on fluid flow and recirculation. J Vasc Access. 2016;17 (1):29-39. (in Engl)

УДК 616.352.353-002-02-07-08


И.А. Степанов[1,2], В.А. Белобородов[1], А.Г. Шарпинская[3]

# ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ И ТОПОГРАФИЯ ПОЛОВОГО НЕРВА У МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

*[1]ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск*
*[2]ООО «Харлампиевская клиника», г. Иркутск*
*[3]Центр МРТ-диагностики «МРТ-Лидер», г. Иркутск*

*Цель* – изучить вариантную анатомию и топографию полового нерва у мужчин зрелого возраста по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

*Материал и методы.* В настоящее исследование включены 140 пациентов в возрасте от 21 года до 59 лет в первом и втором периодах зрелого возраста. Критериями включения пациентов в исследование являлись: отсутствие активных жалоб со стороны мочеполовой системы и отсутствие патологических процессов в полости малого таза по данным МРТ-исследования. МРТ-изображения малого таза с целью анализа вариантной анатомии и топографии полового нерва получены с помощью аппаратов МРТ Siemens Magnetom Essenza 1,5 Т (Siemens, Германия) и Phillips Achieva 1,5 Т (Phillips, Нидерланды) в трех плоскостях без введения контрастного лекарственного средства.

*Результаты.* Изучение характера ветвления полового нерва и типов отношения полового нерва и его ветвей к крестцово-остистой связке продемонстрировало следующие результаты: наиболее распространенным типом являлся тип I (одноствольный характер ветвления нерва; половой нерв, проходящий под крестцово-остистой связкой), выявлен у 79 (56,4%) пациентов, наименее распространенным – тип V (трехствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой), выявленный у 12 (8,5%) обследуемых. Источниками формирования полового нерва в 72 (51,5%) случаях являлись корешки S2, S3 и S4, у 59 (42,1%) пациентов половой нерв формировался из корешков S2 и S4 и в 9 (6,4%) случаях половой нерв брал свое начало из корешков S3 и S4. При сравнении средних значений диаметров основных стволов полового нерва между пациентами первого и второго периодов зрелого возраста нами отмечены достоверные различия (4,65±1,15 мм и 3,88±0,94 мм соответственно, p=0,029). Сравнение средних значений длины стволов полового нерва между пациентами первого и второго периодов зрелого возраста достоверных различий не показало (p=1,0). При выраженном наполнении прямой кишки и мочевого пузыря происходит максимальное «прижатие» основного ствола полового нерва к внутренней запирательной мышце и седалищной ости.

*Заключение.* Магнитно-резонансная томография органов малого таза у мужчин зрелого возраста с получением Т2-взвешенных изображений позволяет детально изучить вариантную анатомию и топографию полового нерва от источников его формирования до разделения на конечные ветви. Данный метод визуализации отличается высшей межтканевой контрастностью, высоким пространственным разрешением и возможностью получения срезов в любых плоскостях.

***Ключевые слова:*** магнитно-резонансная томография, половой нерв, вариантная анатомия, топография, крестцово-остистая связка, характер ветвления.

I.A. Stepanov, V.A. Beloborodov, A.G. Sharpinskaya

# VARIANT ANATOMY AND TOPOGRAPHY OF THE PUDENDAL NERVE IN ADULT MEN ACCORDING TO MAGNETIC RESONANCE IMAGING

*The objective* of this study was to study the variant anatomy and topography of the pudendal nerve in mature men according to magnetic resonance imaging (MRI).

*Material and methods.* The present study included 140 patients aged 21 to 59 years of first and second periods of adulthood. The inclusion criteria for patients in the study were: the absence of active complaints from the genitourinary system and pathological processes in the pelvic cavity according to the MRI study. MRIs of the small pelvis for analyzing the variant anatomy and topography of the pudendal nerve were obtained using Siemens Magnetom Essenza 1.5 T (Siemens, Germany) and Phillips Achieva 1.5 T (Phillips, the Netherlands) MRI devices in three planes without the administration of a contrast agent.

*Results.* The study of the nature of the pudendal nerve branching and the types of relationship of the pudendal nerve and its branches to the sacrospinous ligament showed the following results: the most common type was type I (single-barreled nature of the branching of the nerve; the pudendal nerve passes under the sacrospinous ligament), which was detected in 79 (56, 4%) patients, the least common was type V (three-barreled nature of the branching of the nerve; the pudendal nerve passes under the sacrospinous ligament), identified in 12 (8.5%) respondents. The sources of formation of the pudendal nerve in 72 (51.5%) cases were the roots of S2, S3 and S4, in 59 (42.1%) patients the pudendal nerve was formed from S2 and S4 roots, and in 9 (6.4%) cases the pudendal nerve originated from S3 and S4 roots. When comparing the average values of the diameters of the main trunks of the pudendal nerve of the patients of the first and second periods of adulthood, we noted significant differences (4.65±1.15 mm and 3.88±0.94 mm, respectively, p=0.029). The comparison of the average lengths of the pudendal nerve trunks of patients of the first and second periods of adulthood showed no significant differences (p=1.0). With pronounced filling of the rectum and the bladder, there is a maximum «pressing» of the main trunk of the pudendal nerve to the obturator internus muscle and ischial spine.

*Conclusion.* An MRI study of the pelvic organs in mature men with T2-weighted images data allows a detailed study of the variant anatomy and topography of the pudendal nerve from the origins of its formation to division into terminal branches. This imaging method is distinguished by the highest intertissue contrast, high spatial resolution and the ability to obtain sections in any plane.

***Key words:*** magnetic resonance imaging, pudendal nerve, variant anatomy, topography, sacrospinous ligament, branching nature.

Половой нерв представляет собой смешанный нерв и включает в себя чувствительные, двигательные и вегетативные волокна. Он иннервирует женские и мужские половые органы, а также область промежности и прямую кишку. Известно, что распространенность невропатии полового нерва в общей популяции составляет 6,6% и чаще встречается у женщин [1]. Невропатия полового нерва может быть связана с целым рядом причин, среди которых компрессия нерва естественными анатомическими образованиями, травматическое повреждение, перенесенная вирусная инфекция, а также опухоль, сдавливающая или инфильтрирующая ствол нерва [2,3]. Как правило, диагностика невропатии полового нерва основывается на данных клинико-неврологического осмотра, так как электронейрографические исследования имеют некоторые ограничения в верификации пудендоневропатий [4].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) представляет собой современный неинвазивный метод визуализации анатомических образований с высоким разрешением, в том числе предназначенный и для оценки патологических изменений периферических нервов, включая невропатию полового нерва [5]. Однако диагностика пудендоневропатий немыслима без четкого представления вариантной анатомии и топографии полового нерва в норме. Поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline, Cochrane Library и eLibrary продемонстрировал наличие единичных сообщений [6,7], посвященных изучению вариантной анатомии и топографии половых нервов по данным МРТ в разных возрастных группах. При этом результаты указанных исследований неоднозначны и во многом противоречивы, что и явилось побудительным моментом к проведению настоящего исследования.

Цель исследования — изучить вариантную анатомию и топографию полового нерва у мужчин зрелого возраста по данным магнитно-резонансной томографии.

**Материал и методы**

В настоящее исследование включены 140 пациентов в возрасте от 21 года до 59 лет (70 человек первого периода зрелого возраста и 70 человек второго периода зрелого возраста). Критериями включения пациентов в исследование являлись: отсутствие активных жалоб со стороны мочеполовой системы, отсутствие патологических процессов в полости малого таза по данным МРТ-исследования. Допускались случаи фиброзных изменений в периферических зонах, мелкие кистовидные участки в центральных зонах предстательной железы. По унифицированной системе интерпретации полученных МРТ-изображений предстательной железы (PI-RADS, Prostrate Imaging Reporting and Data System) допускались следующие изменения: не более PI-RADS 2 для периферических зон и не более PI-RADS 1 для центральных зон железы. Критериями исключения из исследования выступали: 1) наличие острых/хронических заболеваний мочеполовой системы, 2) наличие патологических процессов органов малого таза по данным МРТ-исследования и 3) плохая подготовка пациента к проводимому исследованию (чрезмерное наполнение мочевого пузыря и прямой кишки).

МРТ-изображения малого таза с целью анализа вариантной анатомии и топографии полового нерва получены с помощью аппаратов МРТ Siemens Magnetom Essenza 1,5 T (Siemens, Германия) и Phillips Achieva 1,5 T (Phillips, Нидерланды) в трех плоскостях без введения контрастного лекарственного средства. При исследовании в T1-взвешенном режиме использовали следующие параметры: матрица 384×387, TR (время повторения) – 650, TE (время эхо) – 9,6, NEX (число возбуждений) – 1, толщина среза – 4 мм, FOV (поле зрения) – 30×30. Для T2-взвешенных изображений: матрица 384×288, TR – 4000, TE – 43, NEX – 1, толщина среза варьировала от 1 до 3 мм, FOV – 30×30. Для получения карт дифузионно-взвешенных изображений использовали следующий набор параметров диффузионно-взвешенной МРТ с SE-эхо-планарным изображением (EPI): матрица 160×128, TR – 7500, TE – 83, NEX – 6, толщина среза – 4 мм, FOV– 30×30. Использованы следующие значения b: b=0, 400 и 800 с/мм$^2$, время сканирования – 6 мин 30 с. МРТ-исследование проводилось в положении пациентов лежа на спине, головой вперед, с применением поверхностной катушки для тела и позиционированием посредством лазерной навигации через большие вертелы бедренных костей. Ввиду большей контрастности и наглядности использовали преимущественно T1- и T2-взвешенные изображения. Анализ полученных МРТ-грамм органов малого таза и собственно полового нерва осуществляли с помощью программы RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польша) (рис. 1, рис. 2). Анализу подвергались следующие параметры: 1) характер ветвления полового нерва, 2) типы отношения полового нерва и его ветвей к крестцово-остистой связке по классификации Mahakkanukrauh и соавт. [8], 3) источники формирования полового нерва, 4) диаметр стволов полового нерва, 5) длина ствола полового нерва до разделения на конечные ветви в зависимости от типов отношения к крестцово-остистой связке и 6) топография полового нерва и его ветвей в зависимости от степени наполнения мочевого пузыря и прямой кишки.

Все пациенты, включенные в настоящее исследование, анонимизированы. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета (Иркутск, Россия) и соответствует основным положениям Хельсинкской декларации [9].

Указанные выше параметры полового нерва оценивались путем измерения среднего значения и ошибки среднего (M±m), максимального (max) и минимального (min) значений, а также стандартного отклонения наблюдения (σ). Также определялась статистическая значимость различий средних значений с помощью t-критерия. Статистическую обработку данных проводили с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2020 (Microsoft Corp., США) и SPSS 22.0 (IBM Corp., США). Порог значимости p выбран равным 0,05.

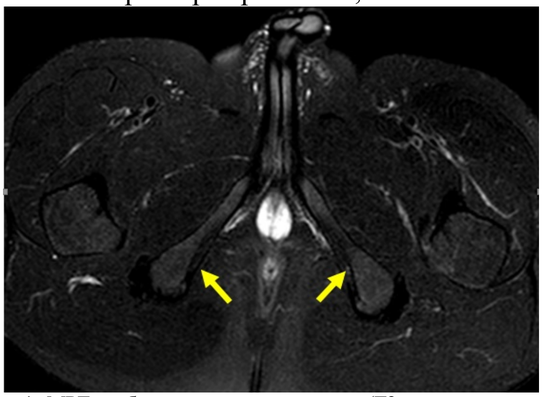


Рис. 1. МРТ-изображение органов малого (Т2-взвешенное изображение, аксиальный срез) таза мужчины 39 лет с визуализацией полового нерва в области канала Алькока (указаны стрелками)

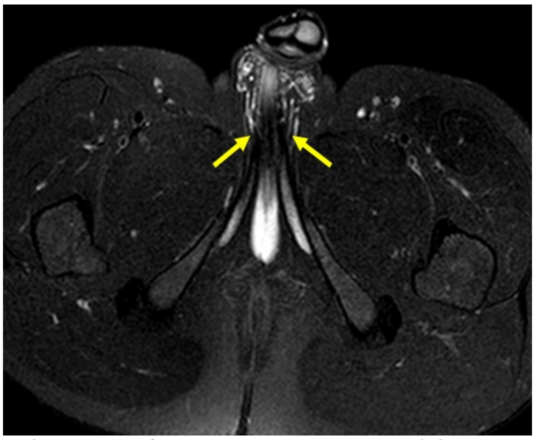


Рис. 2. МРТ-изображение органов малого (Т2-взвешенное изображение, аксиальный срез) таза мужчины 39 лет с визуализацией дорсального нерва полового члена (указаны стрелками)

**Результаты и обсуждение**

Изучение характера ветвления полового нерва и типов отношения полового нерва и его ветвей к крестцово-остистой связке выявило следующие результаты: тип I (одноствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой) выявлен у 79 (56,4%) пациентов, тип II (двухствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой) верифицирован у 18 (12,9%) респондентов, тип III (двухствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой; нижний прямокишечный нерв в виде отдельного ствола пронизывает крестцово-остистую связку) обнаружен в 18 (12,9%) случаях, тип IV (трехствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой; нижний прямокишечный нерв в виде отдельного ствола проходит под крестцово-остистой связкой) отмечен в 13 (9,3%) случаях и тип V (трехствольный характер ветвления нерва; половой нерв проходит под крестцово-остистой связкой) выявлен у 12 (8,5%) респондентов.

Источниками формирования полового нерва в 72 (51,5%) случаях являлись корешки S2, S3 и S4, у 59 (42,1%) пациентов половой нерв формировался из корешков S2 и S4 и в 9 (6,4%) случаях половой нерв брал свое начало из корешков S3 и S4.

Средние значения диаметров стволов полового нерва на 2 см дистальнее грушевидной мышцы составили 4,67 мм, 1,89 мм и 1,67 мм для первого, второго и третьего стволов соответственно. Нами определены следующие особенности топографии полового нерва и его ветвей: первый ствол является основным стволом нерва, ствол второго порядка локализуется медиальнее основного ствола и ствол третьего порядка представляет собой конечную ветвь полового нерва (табл. 1). При сравнении средних значений диаметров основных стволов полового нерва между пациентами первого и второго периодов зрелого возраста нами отмечены достоверные различия (4,65±1,15 мм и 3,88±0,94 мм соответственно, p=0,029).

Среднее значение длины ствола полового нерва до разделения на конечные ветви составило 25,12 мм. Типы II и V полового нерва разделялись на конечные ветви на уровне крестцово-остистой связки и имели среднюю длину 20,17 мм. Типы I, III и IV полового нерва имели конечные ветви на уровне полового канала (Алькока) и имели среднюю длину 28,48 мм (табл. 2). Сравнение средних значений длины стволов полового нерва между пациентами первого и второго периодов зрелого возраста достоверных различий не показало (p=1,0).

Переполненная прямая кишка может деформировать и смещать кпереди и/или кверху предстательную железу, мочевой пузырь, семенные пузырьки и петли прямой кишки, тем самым косвенно изменяя топографию полового нерва и его ветвей. По мере наполнения мочевого пузыря количество органов, прилежащих к нему, увеличивается (кишечник, семенные пузырьки, подвздошные сосуды), что также косвенно влияет на расположение полового нерва. В обоих случаях при выраженном наполнении прямой кишки и мочевого пузыря происходит максимальное «прижатие» основного ствола полового нерва к внутренней запирательной мышце и седалищной ости.

Выполнение МРТ-исследования органов малого таза у мужчин зрелого возраста позволяет визуализировать половой нерв на всем его протяжении (от формирования на уровне пояснично-крестцового сплетения до конечных ветвей). Наиболее оптимальными режимами для визуализации полового нерва и его ветвей на МРТ-граммах выступают Т1- и Т2-взвещенные изображения. При этом наиболее наглядными МРТ-граммами являлись Т2-взвешенные изображения. Коронарный срез Т1-взвешенных изображений позволяет с легкостью идентифицировать половой нерв до входа в канал Алькока.

Сопоставление полученных анатомометрических параметров полового нерва и его ветвей (диаметр, длина) с результатами кадаверных исследований [10] позволяет утверждать, что МРТ-исследование с получением Т2-взвешенных изображений может использоваться как метод прижизненной визуализации срамных нервов.

Таблица 1

Средние значения диметров стволов полового нерва, мм

| Ствол | M±m | | p | min | | max | | σ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1-й период | 2-й период | | 1-й период | 2-й период | 1-й период | 2-й период | 1-й период | 2-й период |
| 1-го порядка | 4,65±1,15 | 3,88±0,94 | 0,029 | 4,1 | 3,6 | 6,1 | 4,2 | 0,8 | 0,7 |
| 2-го порядка | 1,87±0,73 | 1,87±0,73 | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 1,7 | 1,7 | 0,4 | 0,4 |
| 3-го порядка | 1,66±0,5 | 1,66±0,5 | 1,0 | 0,6 | 0,7 | 1,3 | 1,2 | 0,3 | 0,3 |

Таблица 2

Средние значения длины стволов полового нерва до разделения на конечные ветви, мм

| Типы | M±m | | p | min | | max | | σ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1-й период | 2-й период | | 1-й период | 2-й период | 1-й период | 2-й период | 1-й период | 2-й период |
| II, V* | 20,17±10,36 | 20,19±10,43 | 1,0 | 5,3 | 5,1 | 38,2 | 37,6 | 2,7 | 2,6 |
| I, III, IV** | 28,48±10,33 | 28,45±10,37 | 1,0 | 10,1 | 10,2 | 55,3 | 55,4 | 3,5 | 3,6 |
| Основной*** | 25,12±10,29 | 25,19±10,25 | 1,0 | 5,3 | 5,3 | 55,1 | 55,6 | 2,9 | 2,8 |

* На уровне крестцово-остистой связки. ** На уровне полового канала (Алькока).*** Основной ствол нерва.

## Заключение

Таким образом, МРТ-исследование органов малого таза у мужчин зрелого возраста с получением Т2-взвешенных изображений позволяет детально изучить вариантную анатомию и топографию полового нерва от источников его формирования до разделения на конечные ветви. Данный метод визуализации отличается высшей межтканевой контрастностью, высоким пространственным разрешением и возможностью получения срезов в любых плоскостях. Полученные данные об магнитно-резонансной анатомии половых нервов, бесспорно, будут полезны как для анатомов, так и для врачей-рентгенологов, врачей-нейрохирургов, врачей-урологов и врачей акушеров-гинекологов.

***Сведения об авторах статьи:***

**Степанов Иван Андреевич** – ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: edmoilers@mail.ru.

**Белобородов Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: BVA555@yandex.ru.

**Шарпинская Анастасия Геннадьевна** – главный врач Центра МРТ-диагностики «МРТ-Лидер». Адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Карла Либкнехта, 1. E-mail: mrtlider.i@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сергиенко В. И. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник / В. И. Сергиенко, Э. А. Петросян – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 648 с.
2. Извозчиков, С. Б. Механизмы формирования и диагностика туннельных пудендонейропатий / С. Б. Извозчиков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 11. С. 98-102. doi: 10.17116/jnevro201911911198
3. Khoder, W. Pudendal neuralgia / W. Khoder, D. Hale // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2014. –P. 443-452. doi: 10.1016/j.ogc.2014.04.002
4. Levesque, A. Recommendations on the management of pudendal nerve entrapment syndrome: A formalised expert consensus / A. Levesque, E. Bautrant, V. Quistrebert, [et al.] // Eur J Pain. – 2022. – Vol. 26, N 1. – P. 7-17. doi: 10.1002/ejp.1861
5. Wadhwa, V. Pudendal nerve and branch neuropathy: magnetic resonance neurography evaluation / V. Wadhwa, A. S. Hamid, Y. Kumar, [et al.] // Acta Radiol. – 2017. – Vol. 58, N 6. – P. 726-733. doi: 10.1177/0284185116668213
6. Weissman, E. Boothe E, Wadhwa V, Scott K, Chhabra A. Magnetic Resonance Neurography of the Pelvic Nerves / E. Weissman, E. Boothe, V. Wadhwa, [et al.] // Semin Ultrasound CT MR. – 2017. – Vol. 38, N 3. P. 269-278. doi: 10.1053/j.sult.2016.11.006
7. Aggarwal, A. Comparison of Different Sequences of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography with Nerve Conduction Studies in Peripheral Neuropathies / A. Aggarwal, D. N. Srivastava, M. Jana M, [et al.] // World Neurosurg. – 2017. –P. 185-200. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.054

8. Mahakkanukrauh, P. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament / P. Mahakkanukrauh, P. Surin, P. Vaidhayakarn // Clin Anat. – 2005. – Vol. 18, N 3. P. 200-205. doi: 10.1002/ca.20084
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects / World Medical Association // JAMA. – 2013. – Vol. 310, N 20. P. 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
10. Montoya, T. I. Anatomic relationships of the pudendal nerve branches / T. I. Montoya, L. Calver, K. S. Carrick, [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 205, N 5. – P. 504.e1-504.e5045. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.014

## REFERENCES

1. Sergienko V. I., Petrosyan E. A. Topograficheskaya anatomiya i operativnaya hirurgiya (Topographic anatomy and operative surgery): uchebnik. Moskva: GEOTAR-Media, 2013: 648. (in Russ)
2. Izvozchikov S. B. Mechanisms of formation and diagnosis of tunnel pudendal neuropathy. S.S. Korsakov Journal Of Neurology And Psychiatry. 2019;119(11):98-102. doi: 10.17116/jnevro201911911198 (in Engl)
3. Khoder W., Hale D.Pudendal neuralgia. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014;41(3):443-452. doi: 10.1016/j.ogc.2014.04.002 (in Engl)
4. Levesque A., Bautrant E., Quistrebert V. [et al.] Levesque, A. Recommendations on the management of pudendal nerve entrapment syndrome: A formalised expert consensus. Eur J Pain. 2022; 26(1):7-17. doi: 10.1002/ejp.1861 (in Engl)
5. Wadhwa V., Hamid A. S., Kumar Y. [et al.] Pudendal nerve and branch neuropathy: magnetic resonance neurography evaluation. Acta Radiol. 2017; 58(6):726-733. doi: 10.1177/0284185116668213(in Engl)
6. Weissman, E. Boothe E, Wadhwa V, Scott K, Chhabra A. Magnetic Resonance Neurography of the Pelvic Nerves. Semin Ultrasound CT MR. 2017;N 3: 269-278. doi: 10.1053/j.sult.2016.11.006(in Engl)
7. Aggarwal A., Srivastava D. N., Jana M. M. [et al.] Comparison of Different Sequences of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography with Nerve Conduction Studies in Peripheral Neuropathies. World Neurosurg. 2017;108:185-200. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.054(in Engl)
8. Mahakkanukrauh P., Surin P., Vaidhayakarn P. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. Clin Anat. 2005; 18(3):200-205. doi: 10.1002/ca.20084(in Engl)
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013; 310(20):2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
10. Montoya T. I., Calver L., Carrick K. S. [et al.] Anatomic relationships of the pudendal nerve branches. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205(5):504.e1-504.e5045. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.014

УДК 611.714.3


Г.Э. Керимзаде

# ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛОЩАДИ ПОПЕРЕЧНОГО СЕЧЕНИЯ БАРАБАННОГО СЕГМЕНТА И УГЛА ВТОРОГО КОЛЕНА ЛИЦЕВОГО КАНАЛА

*Азербайджанский медицинский университет, г. Баку*

*Цель исследования.* Изучить площадь поперечного сечения барабанного сегмента лицевого канала вблизи второго колена, а также измерить угол второго колена у людей разных возрастов с определением гендерных особенностей этих параметров.

*Материал и методы.* Были исследованы 133 томограммы головы людей разного возраста. Томограммы были распределены по возрастным группам: 7-12 лет, 13-16 лет, 17-21 год, 22-35лет, 36-60 лет и 61-74 года. В каждой группе выделяли мужскую и женскую подгруппы.

*Результаты и обсуждение.* Сравнивая отдельные возрастные группы мужчин и женщин, было установлено, что достоверные различия в анатомических особенностях барабанного сегмента наблюдаются у женщин. Так при сравнении возрастных групп 22-35 лет и 36-60 лет достоверные различия отмечались в размерах угла второго колена как слева (0,001), так и справа (0,008). Сопоставление групп 22-35 лет и 61-74 года выявило достоверность показателей площади поперечного сечения справа (0,008); 13-16 лет и 36-60 лет – угла второго колена слева (0,009); 17-21 год и 36-60 лет – достоверность показателей угла второго колена справа (0,049) и площади поперечного сечения слева (0,014); 17-21 год и 36-60 лет – площади поперечного сечения слева (0,012), 36-60 лет и 61-74 года угла второго колена справа (0,003).

*Заключение.* В результате вышеизложенного можно прийти к заключению, что площадь поперечного сечения барабанного сегмента увеличивается с 7 лет и становится наибольшей к 35 годам, затем постепенно уменьшается. Аналогичная картина наблюдалась и при сравнении угла II колена в разных возрастных группах. Рассматривая половые различия обоих параметров, нами было установлено, что достоверные различия в анатомических особенностях барабанного сегмента как справа, так и слева наблюдаются у женщин.

***Ключевые слова:*** лицевой канал, барабанный сегмент, площадь поперечного сечения, угол второго колена.

G.E. Kerimzade

# AGE AND GENDER CHARACTERISTICS OF THE AREA OF THE CROSS-SECTION OF THE TYMPANIC SEGMENT AND THE SECOND GENU ANGLE OF THE FACIAL CANAL

*The purpose of the study.* To study the cross-sectional area of the tympanic segment of the facial canal near the second genu, as well as to measure the angle of the second genu in people of different ages with the determination of the gender characteristics of these parameters.

*Material and methods.* 133 head tomograms of people of different ages were studied. The tomograms were divided into age groups: 7-12 years old, 13-16 years old, 17-21 years old, 22-35 years old, 36-60 years old and 61-74 years old. In each group, male and female subgroups were distinguished.

*Results and discussion.* Comparing separate age groups of men and women, it was found that significant differences are observed in women. So, when comparing the age groups of 22-35 years and 36-60 years, significant differences were noted in the size of the angle of the second genu both on the left (0.001) and on the right (0.008). Comparison of groups aged 22-35 years and 61-74 years old revealed the reliability of the indicators of the cross-sectional area on the right (0.008); 13-16 years old and 36-60 years old – the angle of the second genu on the left (0.009); 17-21 years old and 36-60 years old – indicators of the angle of the second genu on the right (0.049) and the cross-sectional area on the left (0.014); 17-21 years and 36-60 years – cross-sectional area on the left (0.012), 36-60 years and 61-74 years of the second genu angle on the right (0.003).

*Conclusion.* As a result of the above, it can be concluded that the cross-sectional area of the tympanic segment increases from the age of 7 and becomes the largest by 35 years of age, then gradually decreases. A similar picture was observed when comparing the angle of the second genu in different age groups. Considering the gender differences in both parameters, we found that significant differences are observed in women, both on the right and on the left.

***Key words:*** facial canal, tympanic segment, cross-sectional area, second genu angle.

В последние годы в учебниках анатомии человека [2], а также в фундаментальных монографиях [4] при описании анатомии лицевого нерва и топографии лицевого канала большинство исследователей разделяют его на 3 сегмента – лабиринтный, барабанный и сосцевидный. Между лабиринтным и барабанным сегментами формируется угол коленца, а между барабанным сегментом и сосцевидным – угол второго колена.

Одним из значимых с клинической точки зрения и малоизученных сегментов является барабанный сегмент. По данным литературы [3], являясь продолжением угла первого коленца, барабанный сегмент располагается под латеральным полукружным каналом, проходит по медиальной стенке барабанной полости, позади улиткового отростка мышцы, напрягающей барабанную перепонку и овальное окно, затем следует дистальнее пирамидального возвышения. Далее канал делает второй поворот (второе колено), проходящее вертикально вниз как сегмент сосцевидного отростка. В барабанном сегменте нерв ответвлений не имеет. Одной из особенностей барабанного сегмента является то, что стенка его тонкая, что может способствовать воспалительному процессу в среднем ухе [13]. Различные опухоли [12] могут быть причиной деформации канала, повреждения лицевого нерва, в результате которого возникают нарушения иннервации мимических мышц, нарушения слюноотделения, паралич Белла и т.д. [10]. Мару и др. [6] сообщили, что ятрогенные повреждения во время отологических операций являются наиболее частой причиной паралича лицевого нерва. Данный участок лицевого канала очень важен для отоларингологов при инвазивных манипуляциях во внутреннем ухе. В связи с этим интерес к изучению анатомических особенностей барабанного сегмента является актуальным.

Надо отметить, что данные по этому вопросу из-за методики подхода (изучение трупного материала или прижизненное компьютерно- томографическое исследование) порой являются противоречивыми [11]. Кроме того, единичные работы посвящены возрастным и гендерным особенностям лицевого канала, в частности барабанному сегменту [6,10].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы было изучение площади поперечного сечения барабанного сегмента лицевого канала вблизи второго колена, а также измерение угла второго колена у людей разных возрастов с определением гендерных особенностей этих параметров.

**Материал и методы**

Материалом для исследования явились 133 компьютерные томограммы головы, взятые из архива кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского медицинского университета. Материал был распределен по возрастным группам: I группа (7-12 лет), II группа (13-16 лет), III группа (17-21 год), IV группа (22-35 лет), V группа (36-60 лет) и VI группа (61-74 года). Распределение по возрастам представлено на рис.1. Далее в каждой группе выделяли мужскую и женскую подгруппы (табл. 1)

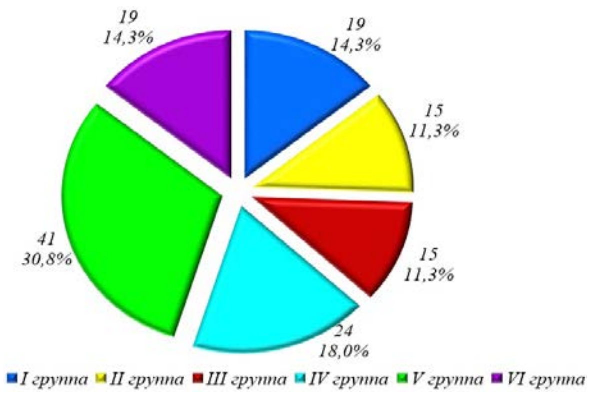



Рис. 1. Распределение исследуемых по возрастным группам

При выборе материала отбирали компьютерные томограммы головы пациентов, у которых не было в анамнезе патологии височной кости, лицевого нерва, а также объемных процессов на костях и в головном мозге с какими-либо смещениями. Исследования проводились на компьютерном томографе (ККТА) «TOSHİBA» с 128 срезами. Измерения проводились с использованием программы RadiAnt DICOM Viewer, которая была адаптирована для использования как в компьютере, так и в ноутбуке.

При анализе показателей для вариационных групп определялись средняя арифметическая (M), стандартная погрешность (±m), минимальные и максимальные показатели ряда, средняя структура – Me (median), квартили ($Q_1$,$Q_3$), 95% доверительный интервал (95% ДИ). Разница между показателями групп оценивалась определением F-Fisher, между парами – определением Stüdent-Bonferroni. Результаты при сравнении 2-х групп оценивались непараметрическим методом Mann–Whitney, а для 2-х и более групп применялся метод Kruskal–Wallis. При статистической достоверности $p < 0,050$ гипотеза «0» отрицалась [1].

Таблица 1

Распределение исследуемого материала по возрастам и по половому признаку

| Возрастные группы | Количество компьюторных томограмм головы людей | | Всего |
|---|---|---|---|
| | мужчин | женщин | |
| I группа (7-12 лет) | 13 | 6 | 19 |
| II группа (13-16 лет) | 10 | 5 | 15 |
| III группа (17-21 год) | 5 | 10 | 15 |
| IV группа (22-35лет) | 16 | 8 | 24 |
| V группа (36-60 лет) | 17 | 24 | 41 |
| VI группа (61-74 года) | 7 | 12 | 19 |

**Результаты и обсуждение**

Полученные в ходе исследования данные о площади сечения барабанного сегмента представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что как справа, так и слева площадь поперечного сечения конца барабанного сегмента имеет более высокие значения в I (справа 1,83±0,23; слева 1,69±0,19), в III (справа 1,72±0,22; слева 1,98±0,12) и в IV (справа 1,93±0,12; слева 1,98±0,12) возрастных группах. Наименьшие значения этот показатель имел в VI возрастной группе (справа 1,32±0,03; слева 1,37±0,05).

Разница между показателями групп справа по определению Fisher составляла 0,033; по Kruskal–Wallis – 0,009. Сравнительный анализ между группами по Mann–Whitney выявил различия между VI и II возрастными группами справа (0,049), а также с IV группой как справа (0,001), так и слева (0,049). В табл. 3 представлены данные угла второго колена лицевого канала.

Как видно из табл. 3, минимальная величина угла составляет 120,4˚ (в VI группе), максимальная – 165,9˚ (в I группе). При этом средние показатели данного параметра отличительных особенностей не имели.

Таблица 2

Площадь поперечного сечения барабанного сегмента (mm$^2$) на месте перехода во второе колено у лиц различных возрастных групп

| Возрастные группы | Сторона | Статистические показатели | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | M±m | Min-Max | Med. | $Q_1$ | $Q_3$ | 95%ДИ (НГ) -ДИ(ВГ) |
| I группа n=19 | правая | 1,83±0,23 | 0,97-3,54 | 1,27 | 1,24 | 3,24 | 1,36 – 2,31 |
| | левая | 1,69±0,19 | 1,00-3,38 | 1,22 | 1,14 | 2,45 | 1,29 – 2,10 |
| II группа n=15 | правая | 1,55±0,14 | 1,09-3,48 | 1,45 | 1,28 | 1,55 | 1,24 – 1,86 |
| | левая | 1,63±0,21 | 1,16-4,43 | 1,38 | 1,24 | 1,54 | 1,17 – 2,08 |
| III группа n=15 | правая | 1,72±0,22 | 1,09-3,48 | 1,28 | 1,26 | 1,56 | 1,26 – 2,18 |
| | левая | 1,98±0,26 | 1,16-4,45 | 1,74 | 1,21 | 2,73 | 1,42 – 2,53 |
| IV группа n=24 | правая | 1,93±0,12 | 1,18-2,94 | 2,03 | 1,39 | 2,36 | 1,68 – 2,17 |
| | левая | 1,66±0,15 | 1,04-4,48 | 1,49 | 1,27 | 1,66 | 1,35 – 1,98 |
| V группа n=41 | правая | 1,52±0,10 | 0,76-4,05 | 1,29 | 1,25 | 1,46 | 1,32 – 1,72 |
| | левая | 1,47±0,09 | 1,04-4,47 | 1,35 | 1,23 | 1,44 | 1,28 – 1,65 |
| VI группа n=19 | правая | 1,32±0,03 | 1,15-1,49 | 1,31 | 1,15 | 1,47 | 1,25 – 1,38 |
| | левая | 1,37±0,05 | 1,21-2,26 | 1,32 | 1,21 | 1,45 | 1,25 – 1,48 |

Примечание. M – средний арифметический показатель; ±m – ошибка среднего арифметического показателя; Min – минимальный показатель ряда; Max – максимальный показатель ряда; $Q_1$ – первый квартил; $Q_3$ – третий квартил; 95% ДИ (НГ) – доверительный индекс (нижняя граница), ДИ (ВГ) – доверительный индекс (верхняя граница); показатель достоверности внутри каждой группы $P < 0,05$.

Таблица 3

Показатели угла (M˚) второго колена лицевого канала разных возрастных групп

| Возрастные группы | Сторона | Статистические показатели | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | M±m | Min-Max | Med. | $Q_1$ | $Q_3$ | 95%ДИ (НГ) -ДИ(ВГ) |
| I группа n=19 | правая | 139,4±2,3 | 128,1-165,9 | 136,6 | 134,0 | 143,2 | 134,6 – 144,2 |
| | левая | 138,8±1,7 | 130,2-159,3 | 137,5 | 134,0 | 139,1 | 135,1 – 142,5 |
| II группа n=15 | правая | 136,5±1,1 | 131,5-146,3 | 135,0 | 134,8 | 137,9 | 134,2 – 138,8 |
| | левая | 137,4±1,6 | 129,4-151,1 | 135,5 | 133,4 | 138,7 | 134,1 – 140,8 |
| III группа n=15 | правая | 136,4±1,4 | 129,0-147,0 | 134,0 | 133,8 | 138,1 | 133,3 – 139,4 |
| | левая | 138,2±2,8 | 125,4-161,3 | 134,5 | 132,3 | 151,0 | 132,3 – 144,2 |
| IV группа n=24 | правая | 139,4±1,5 | 131,6-158,1 | 136,7 | 134,2 | 145,7 | 136,3 – 142,4 |
| | левая | 138,1±1,6 | 126,5-161,3 | 137,9 | 132,0 | 143,2 | 134,7 – 141,4 |
| V группа n=41 | правая | 141,8±1,4 | 127,0-157,6 | 139,6 | 134,7 | 150,1 | 139,0 – 144,6 |
| | левая | 142,1±1,1 | 128,9-154,9 | 139,6 | 138,7 | 146,8 | 139,8 - 144,3 |
| VI группа n=19 | правая | 133,4±1,5 | 120,4-147,1 | 135,0 | 128,7 | 139,1 | 130,1 – 136.6, |
| | левая | 138,4±1,4 | 129,5-150,1 | 137,5 | 133,5 | 146,3 | 135,4 – 141,4 |

Примечание. Смотри таблицу 2. Показатель достоверности внутри каждой группы $P<0,05$.

Однако разница между показателями групп справа по определению Fisher составляла 0,004. Статистическая обработка по Mann–Whitney (сравнительный анализ между двумя группами) выявила достоверные различия между I и V возрастными группами слева (0,017); II и V возрастными группами также слева (0,009). Как слева, так и справа были установлены достоверные различия между III и V группами (справа и слева – 0, 030), IV и V возрастными группами (справа – 0,000 и слева – 0,023).

У лиц в пожилом возрасте (VI группа) выявлены достоверные различия показателей правого угла (M˚) второго колена лицевого канала между IV (0,047) и V (0,003) возрастными группами. Возрастные особенности площади поперечного сечения и угла второго колена у мужчин и женщин были обработаны непараметрическими методами и представлены на графиках (рис. 2 и рис. 3). Сравнительный анализ по Mann–Whitney показал, что у женщин показатель площади поперечного сечения барабанного сегмента ближе ко второму колену имеет достоверное отличие слева (0,012).

Сравнивая отдельные возрастные группы мужчин и женщин, нами было установлено, что достоверные различия наблюдаются у женщин. Так, при сравнении IV и V возрастных групп достоверные различия отмечались в размерах угла второго колена как слева (0,001), так и справа (0,008). Сравнение IV и VI возрастных групп выявило достоверность различия показателей площади поперечного сечения справа (0,008); II и V групп – показателей угла второго колена слева (0,009); III и V групп – показателей угла второго колена справа (0,049) и площади поперечного сечения слева (0,014); III и VI групп – значений площади поперечного сечения слева (0,012), V и VI группами – показателей угла второго колена справа (0,003).

По Kruskal–Wallis во всех возрастных группах у женщин угол второго колена имеет достоверные различия как справа (0,033), так и слева (0,007); площадь поперечного сечения – справа (0,045).

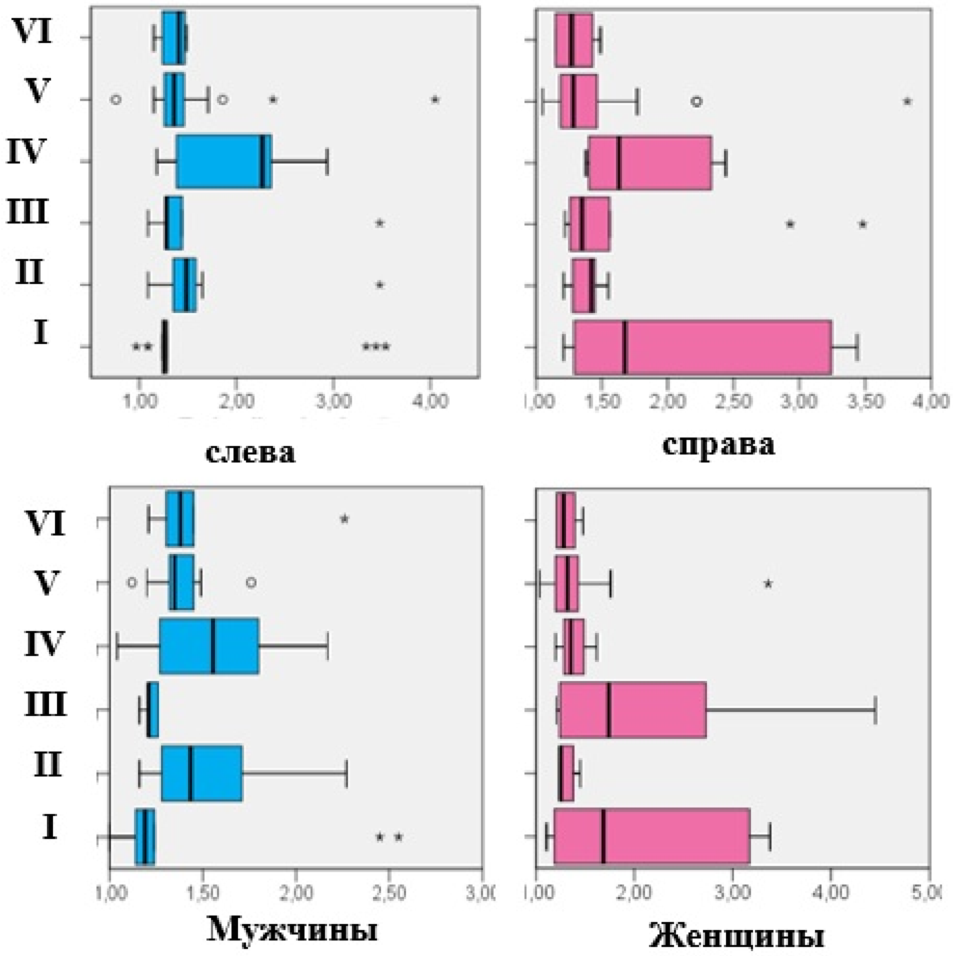



Рис. 2. Результаты статистической обработки показателей площади поперечного сечения барабанного сегмента у мужчин и женщин разных возрастных групп (I группа – 7-12лет; II группа – 13-16 лет; III группа – 17-21 год; IV группа – 22-35 лет; V группа – 36-60 лет; VI группа – 61-74 год)

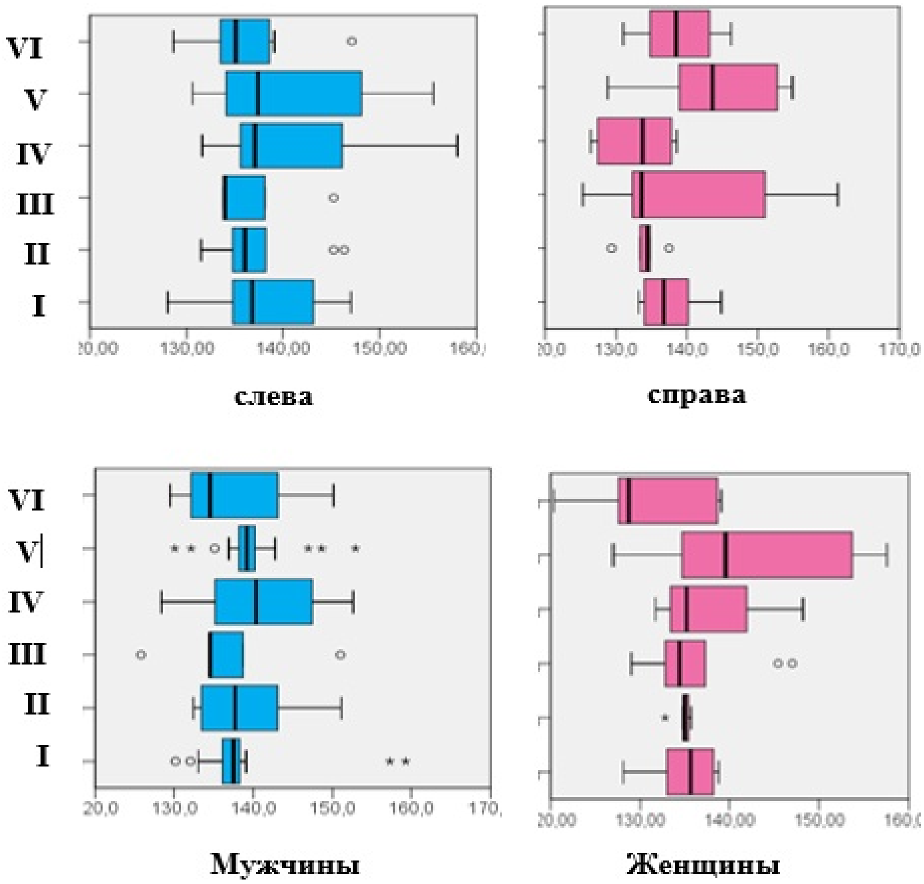



Рис. 3. Результаты статистической обработки показателей угла второго колена у мужчин и женщин разных возрастных групп (I группа – 7-12лет; II группа – 13-16 лет; III группа – 17-21 год; IV группа – 22-35 лет; V группа – 36-60 лет; VI группа – 61-74 год)

При сравнении мужчин и женщин величина угла второго колена по Kruskal–Wallis достоверна слева (0,018) в V возрастной группе. Также аналогичное отличие установлено у мужчин и женщин в этом возрасте при F – T test слева (0,020).

У женщин всех возрастов по F-тесту показатели угла второго колена имеют достоверные отличия как справа (0,003), так и слева (0,009), а площадь поперечного сечения – слева (0,003).

Мы согласны с мнением авторов [9], которые указали, что в некоторых случаях диаметр различных сегментов лицевого канала невозможно измерить из-за формы канала (круглая, эллиптическая или почковидная), при этом изучение площади поперечного сечения является более информативным.

J.M. Li и др. [6] привели данные анализа КТ-срезов касательно длины и диаметра, а также углов первого и второго колен канала лицевого нерва у 492 здоровых детей от одного месяца до 14 лет. Авторы отметили, что диаметр лабиринтного и барабанного сегмента у новорожденных был меньше по сравнению с остальными возрастными группами. Однако авторы не нашли достоверных различий при сравнении групп, они ограничились возрастом до 18 лет и пришли к выводу, что возрастные изменения диаметра и углов лицевого канала носят индивидуальный характер.

A.Weglein [13] в своих исследованиях пришел к выводу, что постнатальные изменения в развитии лицевого канала напрямую связаны с постнатальным развитием височной кости. При этом автор указал, что наиболее значительные изменения происходят в течение первых четырех лет после рождения и связаны в основном с длиной и шириной канала.

Исследуя морфометрию лицевого канала (длину, ширину и углы его изгибов) у 41 пациента (20 женщин и 21 мужчин) в возрасте от 1 года до 18 лет с использованием данных компьютерной томографии, ряд авторов [10] пришли к выводу, что ширина барабанного сегмента увеличивалась от одного года до 18 лет.

Наши исследования выявили, что наибольший показатель площади поперечного сечения отмечался в I, III и IV возрастных группах, а наименьший – в VI возрастной группе. В результате статистической обработки непараметрическими методами установлено, что наибольший акцент достоверности было отмечено с правой стороны. Интерес вызвал тот факт, что при сравнительном анализе этого показателя между мужчинами и женщинами при аналогичной возрастной динамике, у женщин площадь поперечного сечения барабанного сегмента, расположенная ближе ко второму колену, имела достоверное отличие в основном слева. Уменьшение площади поперечного сечения у лиц старше 61 года вероятно можно объяснить тенденцией общей регрессии черепа и его костей, начиная с этого возраста.

Исследуя угол второго колена, нами было установлено, что минимальное значение этот показатель имеет в VI (120,4°), а максимальное – в I (165,9°) возрастных группах. Сравнительный анализ между двумя группами выявил достоверные различия этого параметра как слева, так и справа.

Kang-Jae Shin и др. [5] отметили 2 варианта угла второго колена, которые в среднем составляли 168,3° и 197,0°. А другие авторы [8] в своих работах отметили, что угол второго колена находится в пределах 95-125°. Авторы не рассматривали возрастные и гендерные особенности лицевого канала.

При сравнении отдельных возрастных групп мужчин и женщин нами было установлено, что достоверные различия наблюдаются у женщин. При этом основные различия отмечались при сравнении групп пациентов, начиная с 17 лет и старше как справа, так и слева. У мужчин достоверных различий не наблюдались.

Увеличенный угол второго колена может быть причиной более широкой поверхности барабанного сегмента и, по мнению ряда авторов, у таких людей появляется риск к расхождению в области второго угла лицевого канала [3].

**Заключение**

В результате вышеизложенного можно прийти к заключению, что площадь поперечного сечения барабанного сегмента увеличивается в возрасте 17 лет и становится наибольшей в 22-35 лет, затем она уменьшается и наименьшее значение она имеет в пожилом возрасте (61-74 года). Аналогичная картина наблюдалась и при сравнении угла II колена в разных возрастных группах. Рассматривая половые различия обоих параметров, нами было установлено, что достоверные различия наблюдаются у женщин как справа, так и слева.

Полученные данные могут быть использованы как нормативы для изученных возрастных групп при диагностике КТ-исследований лицевого канала, а также для предотвращения ятрогенных повреждений во время операций среднего и внутреннего уха.

***Сведения об авторе статьи:***

**Керимзаде Гюльнара Эльхан кызы** – д.м.н., доцент кафедры анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского медицинского университета. Адрес: Az1022, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Бакиханова, 23. E-mail: kerimzade73@list.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гафаров, И.А. Биостатистика / И.А. Гафаров. – Баку, 2021. – 238 с.
2. Анатомия человека (том I) / В.Б. Шадлинский [и др.]. – Баку: Изд-во «Муаллим», 2020. – 656 с.
3. Association between facial nerve second genu angle and facial canal dehiscence in patients with cholesteatoma: evaluation with temporal multidetector computed tomography and surgical findings/ A. T.Sayit [et al.] // Braz J Otorhinolaryngol – 2019. – Vol. 85, № 3. – P. 365-370.
4. Three-dimensional study of the facial canal using microcomputed tomography for improved anatomical comprehension / K.J. Shin [et al.] // Anat Rec (Hoboken). – 2014. – Vol. 297, № 10. – P. 1808-1816.
5. CT study on the development of facial nerve canal in children / J.M. LI [et al.] // National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. – 2016. – P. 721-726.
6. Intratemporal course of the facial nerve: morphological, topographic and morphometric features / Măru N. [et al.] // Rom J Morphol Embryol – 2010. – Vol. 51, № 2 – P. 243- 248.
7. Anatomic variations and anomalies involving the facial canal / Nager GT, Proctor B. // Otolaryngologic Clinics of North America. – 1991. – 24(3). – P. 531-553.
8. The role of facial canal diameter in the pathogenesis and grade of Bell's palsy: a study by high resolution computed tomography / Onur Celik [et al.] // J.Otorynolaryngology. – 2016, Vol.83, P. 261-268.
9. Morphometric properties of the facial canal in children: A retrospective computed tomography study / Orhan Beger [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2019. – Vol. 124, P. 5-6.
10. Imaging the facial nerve: a contemporary review / Sachin Gupta [et al.]. // Radiol Res Pract. – 2013. – P. 248039. doi: 10.1155/2013/248039.
11. Association between facial nerve second genu angle and facial canal dehiscence in patients with cholesteatoma: evaluation with temporal multidetector computed tomography and surgical findings./ Tanrivermiş Sayit [et al.] // Braz J Otorhinolaryngol. – 2019. 85(3). – P. 365-370.
12. Weiglein, AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography / AH. Weiglein // Surg Radiol Anat. – 1996. – Vol. 18, № 2. – P. 15-23. doi: 10.1007/BF01795229.
13. Complications of chronic suppurative otitis media: a retrospective review / Yorgancilar [et al.] // European Archives of Otorinolaryngology. 2013;270 (1):69-76.

## REFERENCES

1. Gafarov I.A. Biostatistics. Baku; 2021:238. (in Russ).
2. Shadlinsky V.B. [et al.] Human anatomy (vol. I). Baku: publishing house «Muallim»; 2020:656. (in Russ).
3. T.Sayit [et al.] Association between facial nerve second genu angle and facial canal dehiscence in patients with cholesteatoma: evaluation with temporal multidetector computed tomography and surgical findings. Braz J Otorhinolaryngol.2019; 85(3):365-370. (in Engl)

4. K.J. Shin [et al.] Three-dimensional study of the facial canal using microcomputed tomography for improved anatomical comprehension. Anat Rec (Hoboken). 2014; 297(10):1808-1816. (in Engl)
5. J.M. LI [et al.] CT study on the development of facial nerve canal in children. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. 2016:721-726. (in Engl)
6. Măru N, Cheiţă AC, Mogoantă CA, Prejoianu B. Intratemporal course of the facial nerve: morphological, topographic and morphometric features. Rom J Morphol Embryol. 2010;51(2):243-248. (in Engl)
7. Nager GT, Proctor B. Anatomic variations and anomalies involving the facial canal. Otolaryngologic Clinics of North America.1991; 24(3):531–553. (in Engl)
8. Onur Celik [et al.] The role of facial canal diameter in the pathogenesis and grade of Bell's palsy: a study by high resolution computed tomography. J.Otorynolaryngology. 2016;83:261-268. (in Engl)
9. Orhan Beger [et al.] Morphometric properties of the facial canal in children: A retrospective computed tomography study. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2019;124:5–6. (in Engl)
10. Gupta S, Mends F, Hagiwara M, Fatterpekar G, Roehm PC. Imaging the facial nerve: a contemporary review. Radiol Res Pract. 2013;2013:248039. doi: 10.1155/2013/248039. (in Engl)
11. Tanrivermiş Sayit [et al.] Association between facial nerve second genu angle and facial canal dehiscence in patients with cholesteatoma: evaluation with temporal multidetector computed tomography and surgical findings. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85(3):365-370. (in Engl)
12. Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. Surg Radiol Anat. 1996;18(2):115-23. doi: 10.1007/BF01795229. (in Engl)
13. Yorgancilar [et al.] Complications of chronic suppurative otitis media: a retrospective review. European Archives of Otorinolaryngology. 2013;270 (1):69–76. (in Engl)


УДК 611.892-611.827.2


В.А. Галиакбарова[1], Д.Н. Лященко[1], Д.В. Комчаров[2]

# ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ УЗЛОВ СПИННОМОЗГОВЫХ НЕРВОВ У ПЛОДОВ 18-22 НЕДЕЛЬ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

*[1]ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург*
*[2]ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница №2», г. Оренбург*

*Цель исследования* – получить новые данные об особенностях анатомии и топографии чувствительных узлов спинномозговых нервов у плодов на сроке 18-22 недель внутриутробного развития.

*Материал и методы.* Исследование выполнено на секционном материале 40 плодов человека обоего пола 18-22 недель гестации, полученных в результате прерывания нормально протекающей беременности из фетальной коллекции кафедры. Для выполнения работы были использованы: методы макромикроскопического препарирования, изготовления срезов по Н.И. Пирогову, а также серийные гистотопограммы с окраской по Ван Гизону.

*Результаты.* В ходе работы было выявлено, что у плодов на сроке 18-22 недель развития чувствительные узлы спинномозговых нервов полностью сформированы. Шейные узлы располагаются экстрафораминально, имеют овальную форму и горизонтальное положение. Размеры шейных узлов увеличиваются от $C_1$ к $C_8$, при этом первый шейный узел отличается от остальных формой и размерами. Грудные чувствительные узлы расположены интрафораминально, имеют округлую форму. Первый грудной узел по форме и размерам похож на шейные узлы. Поясничные узлы расположены внутри позвоночного канала, имеют вытянутую овальную форму и увеличиваются от $L_1$ к $L_5$. Крестцовые и копчиковый узлы по форме и расположению схожи с поясничными, но отличаются маленькими размерами.

*Выводы.* Полученные данные по анатомии и топографии чувствительных узлов у плодов 18-22 недель внутриутробного развития могут быть полезны для врачей ультразвуковой диагностики, неонатологов и фетальных хирургов.

***Ключевые слова:*** чувствительный спинномозговой узел, спинной мозг, плод, анатомия, топография, фетальный период, онтогенез человека.

V.A. Galiakbarova, D.N. Liashchenko, D.V. Komcharov

# TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL FEATURES OF SPINAL GANGLIA AT THE 18-22 WEEKS OF FETAL ONTOGENESIS

*The aim* is to obtain new data on the features of the anatomy and topography of the sensitive ganglia of the spinal nerves at the 18-22 weeks fetuses of prenatal ontogenesis.

*Material and methods.* The research was carried out on the sectional material of 40 human fetuses of both genders of the 18–22 weeks development obtained as a result of abortion on social indications from fetal collection of the Department. The methods of macro-microscopic preparation, N.I. Pirogov technique of variously-planed sections, histotopographic method with van Gieson's staining were used in the study.

*Results.* It was revealed that the sensitive ganglia of the spinal cord were fully formed at 18-22 weeks of development. The cervical ganglia are located extraforaminally, have the oval shape and a horizontal position. The size of the ganglia increases from $C_1$ to $C_8$, the first cervical ganglion differs from the rest in shape and size. Thoracic sensitive ganglia are located intraforaminally, have a round shape. The first thoracic ganglion is similar in shape and size to the cervical ganglia. The lumbar ganglia are located inside the vertebral canal, have an elongated oval shape and increase from $L_1$ to $L_5$. The sacral and coccygeal ganglia are similar in shape and location to the lumbar ganglia, but differ by small size.

*Conclusions.* The obtained data on the anatomy and topography of fetus sensitive ganglia at 18-22 weeks of development can be useful for ultrasound diagnostics doctors, neonatologists and fetal surgeons.

***Key words:*** spinal ganglion, spinal cord, fetus, anatomy, topography, fetal period, human ontogenesis.

За последние два десятилетия фетальная хирургия достигла высокого уровня. Внутриутробная коррекция различного рода врожденных пороков развития позволяет снизить уровень младенческой и детской смертности, а также инвалидности. Чаще всего подобные оперативные вмешательства проводятся на органах сердечно-сосудистой и центральной нервной систем [1,2,3]. Одним из самых тяжелых пороков нервной трубки является spina bifida, приводящий к младенческой смертности в 10% случаев [2,6]. Нередко данный порок сопровождается патологией заднего мозга и образованием мальформации Арнольда-Киари [4,10]. Диагностика таких пороков проводится во время второго ультразвукового скрининга на сроке 19-21 недель внутриутробного развития плода [9]. В 2003 году было проведено рандомизированное исследование, которое доказало, что внутриутробная коррекция подобного рода пороков имеет значительные преимущества перед постнатальным хирургическим вмешательством. Оптимальный срок для хирургической коррекции spina bifida – 20-25 недель гестации [5,7,8].

Однако для этого необходимо тщательное морфологическое обоснование в виде детального изучения как самого спинного мозга, так и прилежащих структур (спинномозговых корешков, чувствительных узлов, оболочек спинного мозга).

В связи с этим целью исследования стало получение новых данных об особенностях анатомии и топографии чувствительных узлов спинномозговых нервов у плода на сроке 18-22 недели внутриутробного развития.

**Материал и методы**

Исследование выполнено на 40 торсах плодов человека в возрасте 18-22 недель внутриутробного развития из коллекции кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ, полученных в результате прерывания нормально протекающей беременности по социальным показаниям с соблюдением всех этических и деонтологических норм (заключение ЛЭК ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России №258 от 9.10.2020). Весь материал был разделен на возрастные группы: 18-19, 20-21 и 22 недели внутриутробного развития. При проведении исследования был использован комплекс хорошо апробированных морфологических методов: макромикроскопическое препарирование, метод распилов по Н.И. Пирогову в модификации, метод изготовления серийных гистотопограмм с окраской по Ван-Гизону, морфометрия. Все случаи были сфотографированы на каждом этапе исследования и задокументированы. Для статистической обработки полученных морфометрических данных была использована программа Statistica 10.0. При помощи критерия Шапиро-Уилка было определено соответствие распределения полученных данных нормальному распределению. В связи с этим для статистического анализа данных, полученных в результате исследования, были использованы параметрические методы. В каждой исследуемой группе плодов определялись среднее значение параметров (M), стандартная ошибка средней величины (Sx), среднеквадратичное отклонение (σ), наименьшее и наибольшее значение параметров, а также темп прироста параметров. Критический уровень статистической значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение**

В рассматриваемом периоде онтогенеза чувствительные узлы спинномозговых нервов у плода в составе 31 пары, как и у взрослого человека, располагаются по ходу задних корешков спинного мозга. Особый интерес представляют форма, положение и размеры узлов, изменения которых зависят как от срока гестации, так и от уровня сегмента спинного мозга, в который входит задний корешок с соответствующим узлом.

*Шейные узлы.* Восемь шейных сегментов спинного мозга у плода имеют соответственно восемь пар чувствительных узлов. Макромикроскопическое препарирование и изготовление горизонтальных срезов по Н. И. Пирогову позволили определить, что в рассматриваемом периоде онтогенеза в шейном отделе чувствительные спинномозговые узлы расположены в межпозвоночных отверстиях и занимают более латеральное положение, близкое к экстрафораминальному (рис. 1).

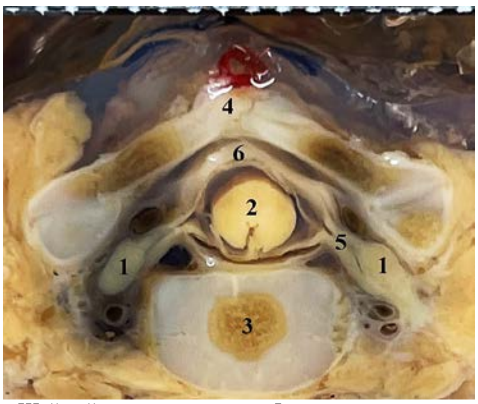



Рис. 1. Шейный позвонок плода. Фото препарата – горизонтальный срез на уровне позвонка $C_5$, протокол №52, 18 недель, женский пол: 1 – чувствительный узел; 2 – спинной мозг; 3 – тело позвонка; 4 – дуга позвонка; 5 – корешки спинного мозга; 6 – твердая мозговая оболочка

Шейные чувствительные узлы задних корешков имеют неправильную овальную форму и ориентированы строго горизонтально (рис. 2). Это связано с тем, что шейные сегменты во всех изученных возрастных группах расположены на уровне тел/дисков соответствующих позвонков, вследствие чего корешки этих сегментов имеют горизонтальный ход и не меняют положения самих узлов. Для изучения динамики морфометрических параметров были измерены максимальный продольный и максимальный поперечный размеры узлов. После проведения морфометрии шейных чувствительных узлов было выявлено, что во всех рассматриваемых возрастных группах поперечный размер преобладает над продольным, при этом нет статистически значимой разницы между узлами одного сегмента справа и слева. Увеличение размеров узлов происходит равномерно в краниокаудальном направлении.

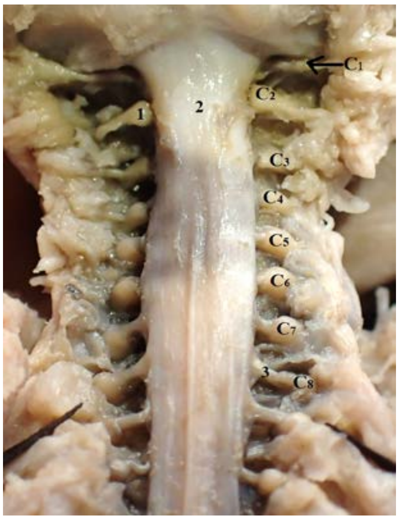



Рис. 2. Шейная часть спинного мозга плода в твердой мозговой оболочке. Фото макропрепарата, протокол №105, 20 недель, мужской пол: 1 – чувствительный узел; 2 – твердая мозговая оболочка спинного мозга; 3 – задний корешок спинного мозга

Так, среди шейных чувствительных узлов наибольшие размеры у плодов имеет узел восьмого шейного сегмента (C8). В сроки 18-19 недель внутриутробного развития плода его размер составляет слева 1,40±0,04×1,44±0,06 мм, справа – 1,42±0,04×1,38±0,06 мм. В 20-21 неделю внутриутробного развития этот же узел имеет размеры слева 1,81±0,03×1,81±0,03 мм, справа – 1,78±0,03×1,76±0,04 мм. В 22 недели наибольшие размеры имел узел C7 (1,73±0,03×1,71±0,04 мм слева, 1,81±0,03×1,90±0,05 мм справа). Особый интерес представляет первый шейный (C1) чувствительный узел. Его размеры настолько меньше остальных шейных узлов, что не всегда возможно его определить без оптического увеличения. В 18-19 недель продольный и поперечный размеры узла C1 слева составили 0,89±0,05 мм и 1,04±0,05 мм соответственно справа – 1,10±0,09 мм и 1,15±0,04 мм; в 20-21 неделю гестации слева – 0,83±0,02мм и 1,15±0,01 мм, справа – 1,17±0,03 мм и 1,61±0,02 мм; в 22 недели слева – 1,01±0,03 мм и 1,11±0,02 мм, справа – 1,06±0,04 мм и 1,01±0,04 мм.

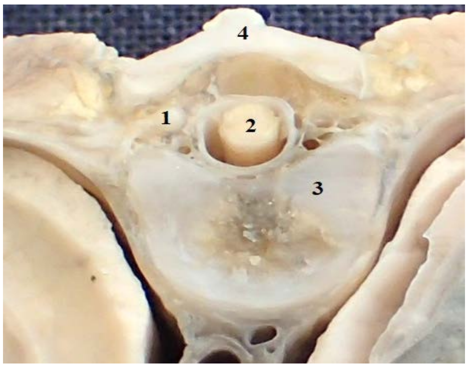



Рис. 3. Грудной позвонок у плода. Фото препарата – горизонтальный срез на уровне позвонка $Th_5$, протокол №83, 19 недель, женский пол: 1 – чувствительный узел; 2 – спинной мозг; 3 – тело позвонка; 4 – дуга позвонка

*Грудные узлы.* Двенадцать пар грудных чувствительных узлов расположены по ходу задних корешков двенадцати грудных сегментов спинного мозга. По сравнению с шейными узлами грудные располагаются в межпозвоночном отверстии медиально, т.е. интрафораминально (рис. 3.). Кроме того, грудные чувствительные узлы имеют более округлую форму, что подтверждается при измерении максимальных продольного и поперечного размеров.

Первый грудной чувствительный узел ($Th_1$) отличается от остальных грудных узлов большими размерами (рис. 4) и по форме больше похож на шейные узлы. На наш взгляд это связано с тем, что передние ветви первого грудного спинномозгового нерва участвуют в формировании плечевого сплетения и иннервируют верхнюю конечность. В 18-19 недель развития плода размеры $Th_1$ ганглия составляют слева 1,35±0,06×1,37±0,05 мм, справа – 1,21±0,02×1,36±0,1 мм; в 20-21 недели – слева 1,65±0,02×1,69±0,01 мм, справа – 1,74±0,04×1,68±0,03 мм; в 22 недели слева – 1,64±0,06×1,56±0,04 мм, справа – 1,66±0,05×1,60±0,05 мм. Следующие грудные чувствительные узлы плавно увеличиваются в размерах от $Th_2$ к $Th_{12}$.

Поясничные *узлы* в 18-22 недели развития плода соответствуют пяти поясничным сегментам спинного мозга и располагаются внутри позвоночного канала вблизи межпозвоночных отверстий (рис. 5). Как и шейные узлы поясничные имеют вытянутую овальную форму, но расположены под углом (по сравнению с горизонтальными шейными) вследствие косонисходящего хода поясничных корешков, образующих конский хвост. Размер поясничных узлов увеличивается от $L_1$ к $L_5$. Самый большой поясничный узел ($L_5$) в 18-19 недель имеет размеры слева 1,67±0,03×1,81±0,03 мм, справа – 1,72±0,04×1,75±0,04 мм; в 20-21 неделю: слева – 1,88±0,04×2,0±0,04 мм, справа – 1,95±0,04×1,97±0,05 мм; в 22 недели: слева – 1,89±0,05×2,13±0,04 мм, справа – 1,94±0,06×2,10±0,05 мм.

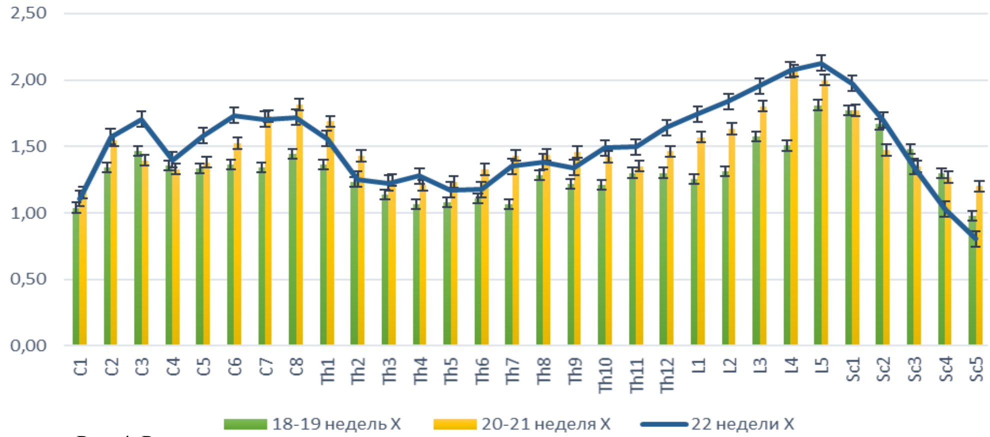



Рис. 4. Размер чувствительных узлов спинномозговых нервов в разных возрастных группах на сроке 18-22 недель внутриутробного развития плода

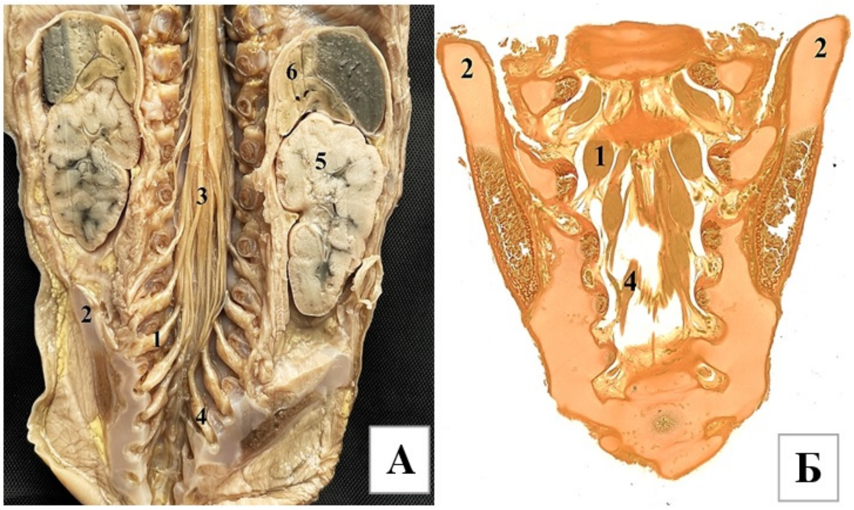



Рис. 5. Поясничный и крестцовый отделы позвоночника плода. А – фото макропрепарата, протокол №67, 18 недель, женский пол. Б – фото гистотопограммы (окраска по Ван-Гизону), фронтальный срез, протокол №54, 18 недель, мужской пол: 1 – поясничный чувствительный узел; 2 – крыло подвздошной кости; 3 – конский хвост; 4 – крестцовый чувствительный узел; 5 – левая почка; 6 – левый надпочечник

Крестцовые и копчиковый *узлы* расположены в крестцовом канале. Форма и положение узлов очень схожи с поясничными, но они значительно отличаются по размеру. Крестцовые чувствительные узлы уменьшаются от $Sc_1$ к $Sc_5$, что наглядно представлено на рис. 4.

**Заключение**

В рассматриваемом периоде онтогенеза чувствительные узлы сформированы, но имеют свои фетальные особенности. Шейные узлы располагаются экстрафораминально, имеют овальную форму и горизонтальное положение. Размеры узлов увеличиваются от C1 к C8, при этом первый шейный узел отличается от остальной формы и размерами. Грудные чувствительные узлы расположены интрафораминально, имеют округлую форму. Первый грудной узел по форме и размерам похож на шейные узлы. Поясничные узлы расположены внутри позвоночного канала, имеют вытянутую овальную форму и увеличиваются от L1 к L5. Крестцовые и копчиковый узлы по форме и расположению схожи с поясничными, но отличаются маленькими размерами. Полученные данные по анатомии и топографии чувствительных узлов у плода в 18-22 недели внутриутробного развития могут быть полезны для врачей ультразвуковой диагностики, неонатологов и фетальных хирургов при диагностике и внутриутробной коррекции пороков развития спинного мозга и прилежащих структур, а также при прогнозировании исходов оперативных вмешательств.

***Сведения об авторах статьи:***
**Галиакбарова Виктория Альбертовна** – ассистент, аспирант кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: vika.galiakbarova.94@mail.ru.
**Лященко Диана Наилевна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: lyaschenkod@mail.ru.
**Комчаров Дмитрий Владимирович** – врач-патологоанатом ГАУЗ «ООКБ №2». Адрес: 460000, Оренбург, ул. Невельская, 24. E-mail: dmitcom@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамян, М.А. Открытая и пункционная хирургия плода в современном акушерстве / М.А. Абрамян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 3-8.
2. Воронов В.Г. Пороки развития спинного мозга и позвоночника у детей: (страницы истории, клиника, диагностика, лечение) / В.Г. Воронов. – СПб.: Изд-во: Сентябрь, 2002. – 398 с.
3. Костюков, К.В. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова / К.В. Костюков, К.А. Гладкова, В.А. Сакало [и др.] // Акушерство и перинатология. – 2019. – №11 (166). – С. 35-43.
4. Открытая внутриутробная хирургическая коррекция spina bifida у плода / М.А. Курцер и [др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.6, – № 4. – С. 38-44.
5. Adzick N. S. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele / Adzick N.S., Thom E.A., Spong C.Y. [et al.] // N Engl J Med. – 2011/ - Vol 364 №11. – P. 993-1004.
6. Adzick N. S. Fetal Surgery for Spina Bifida: Past, Present, Future. // Semin Pediatr Surg. – 2013. – Vol.22(1). – P.10-17.
7. Adzick N.S. Successful fetal surgery for spina bifida / N.S. Adzick, L.N. Sutton, T.M. Crombleholme, A.W. Flake. // Lancet. – 1998. – Vol 352. – P. 1675-1676.
8. Bowman R.M. Spina bifida outcome: a 25-year prospective / R.M. Bowman, D.G. Mclone, J.A. Grant [et al.] // Pediatr Neurosurg. – 2001. – Vol. 34. – P. 114-120.
9. Boyd P. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe / P. Boyd, D. Wellesley, H. De Walle [et al.] // J Med Screen. – 2000. – Vol.7. – P. 169-174.
10. Steinbok P. Long-term outcome and complications of children born with meningomyelocle / P. Steinbok, B. Irvine, D.D. Cochrane, B.J. Irwin // Childs Nerv Syst. – 1992. – Vol. 8(2). – P.92-96.

## REFERENCES

1. Abramyan M.A., Gladkova K.A., Kostyukov K.V., Tetruashvili N.K Open and closed fetal surgery in modern obstetrics. Obstetrics and Gynecology. 2014;(1):3-8. (in Russ)
2. Voronov V.G. Poroki razvitiya spinnogo mozga i pozvonochnika u detej: (stranicy istorii, klinika, diagnostika, lechenie) (Malformations of the spinal cord and spine in children: (history pages, clinic, diagnosis, treatment)). SPb.: Sentyabr', 2002: 398. (in Russ)
3. Kostyukov K.V., Gladkova K.A., Sakalo V.A., Shmakov R.G., Tetruashvili N.K., Gus A.I. Fetal medicine: literature review and the experience of v.i. kulakov national medical scientific centre of obstetrics, gynaecology and perinatal medicine. Doctor.ru. 2019;1 (166):35-43. (in Russ)
4. Kurtser M.A., Prityko A.G., Spiridonova E.I., Zvereva A.V., Sokolovskaya Yu.V., Petraki V.L., Asadov R.N., Polyakova O.V., Abolits M.A., Kutakova Yu.Yu. Open fetal surgery for spina bifida. Obstetrics and gynecology. News. Views. Education. 2018; 6(4):38-44. (in Russ)
5. Adzick N.S., Thom E.A., Spong C.Y. [et al.]. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med. 2011; 364(11): 993-1004. (in Engl)
6. Adzick N. S. Fetal Surgery for Spina Bifida: Past, Present, Future. Semin Pediatr Surg. 2013;22(1):10-17. (in Engl)
7. Adzick N.S., Sutton L.N., Crombleholme T.M., Flake A.W.. Successful fetal surgery for spina bifida. Lancet.1998; 352:1675-1676. (in Engl)
8. Bowman R.M., Mclone D.G., Grant J.A. [et al.] Spina bifida outcome: a 25-year prospective. Pediatr Neurosurg. 2001;34:114-120. (in Engl)
9. Boyd P., Wellesley D., De Walle H. [et al.]. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. J Med Screen.2000;7:169-174.
10. Steinbok P., Irvine B., Cochrane D.D., Irwin B.J. Long-term outcome and complications of children born with meningomyelocle. Childs Nerv Syst. 1992;8(2):92-96.

УДК 611.25


Р.С. Минигазимов, В.Ш. Вагапова, Р.Т. Нигматуллин,
О.Х. Борзилова, Н.Н. Почуева, В.Р. Иманова, Д.Ю. Рыбалко

# СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛЕВРЫ КАК ЦИРКУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*
*Минздрава России, г. Уфа*

*Цель* – изучить локальные особенности строения плевры как системы, обеспечивающей циркуляцию серозной жидкости.

*Материал и методы.* В статье представлены результаты исследования различных топографических зон париетальной и висцеральной плевры, диафрагмальной брюшины. При этом использован оригинальный авторский метод импрегнации тотальных пленочных препаратов нитратом серебра с последующей стереомикроскопией в отраженном свете (патент РФ № 2413943). Материал получен от 29 трупов лиц зрелого возраста.

*Результаты.* Проведенные исследования выявили топографические зоны париетальной плевры с максимальной концентрацией дренажных люков – диафрагмальная плевра в области ее сухожильного центра и реберная плевра в проекции внутренних межреберных мышц. Эти первичные звенья в системе дренажа плевральной жидкости отличаются значительной вариабельностью как по размерам (от 2-6 мкм до нескольких миллиметров в диаметре), так и по форме. Описаны внутренние структуры люков в виде трабекул и септальных конструкций, стабилизирующих просвет дренажных путей и обеспечивающих циркуляцию серозной жидкости. Получены морфологические данные, подтверждающие функциональное взаимодействие между путями микроциркуляции диафрагмальной плевры и брюшины.

*Заключение.* Париетальный листок плевры в ее реберной и диафрагмальной частях имеет специализированные локусы высокой степени фенестрации. Дренажные люки как структурно-функциональный модуль этих локусов плевры являются основным путем реабсорбции серозной жидкости.

***Ключевые слова*:** реберная плевра, диафрагмальная плевра, дренажные люки.

R.S. Minigazimov, V.Sh. Vagapova, R.T. Nigmatullin,
O.Kh. Borzilova, N.N. Pochueva, V.R. Imanova, D.Yu. Rybalko

## STRUCTURAL FEATURES OF PLEURA AS A CIRCULATORY SYSTEM

*Aim* of the work is to study the local features of pleural structure as a system that provides circulation of serous fluid.

*Material and methods.* The article presents the results of the study of various topographic zones of the parietal and visceral pleura, diaphragmatic peritoneum. The original method of impregnation of total film preparations with silver nitrate followed by stereomicroscopy in reflected light was used (patent No. 2413943). The material was obtained from 29 corpses of mature persons.

*Results.* The conducted studies revealed topographic zones of the parietal pleura with the maximum concentration of drainage holes – the diaphragmatic pleura in the area of its tendon center and the costal pleura in the projection of intercostal muscles. These primary links in the pleural fluid drainage system are characterized by significant variability both in size (from 2-6 microns to several millimeters in diameter) and in shape. The internal structures of the holes in the form of trabecules and septal structures are described. They stabilize the lumen of drainage paths and ensure the circulation of serous fluid. Morphological data confirming the functional interaction between the microcirculation pathways of the diaphragmatic pleura and peritoneum were obtained.

*Conclusion.* The parietal leaf of pleura in its costal and diaphragmatic parts has specialized loci of a high degree of fenestration. Drainage holes as a structural and functional module of these pleural loci are the main way of reabsorption of serous fluid.

***Key words*:** costal pleura, diaphragmatic pleura, drainage holes.

На сегодняшний день сложилось консолидированное мнение научно-медицинского сообщества о том, что изучение анатомии, гистологии и физиологии серозных мембран открывает новые перспективы для теоретической морфологии, равно как и создает базис для инновационных методов лечения больных с самыми различными поражениями (воспаления органов, карциноматоз, нарушения циркуляции серозных жидкостей и др.) [2,8,9,10]. Одно из первых фундаментальных исследований серозных полостей, внутренних оболочек и их реактивных структур, которое не потеряло своей актуальности до настоящего времени, было выполнено М.А Бароном в 1949 году [1]. Из публикаций последних двух десятилетий несомненный интерес представляют работы, выполненные на базе отдела анатомии и гистологии медицинского университета г. София (руководитель проекта N.K. Michailova) [10]. В работах этого коллектива авторов отмечается, что серозные мембраны вообще и плевра в частности являются полифункциональной системой, обеспечивающей биомеханические, транспортные, циркуляторные и синтетические функции. В этой связи авторы вполне обоснованно указывают на важную роль мезотелия в синтезе факторов роста, цитокинов, молекул внеклеточного матрикса. При этом авторами подчеркивается биологическая идентичность мезотелия серозных мембран и эндотелия лимфатических сосудов. Данный факт позволяет рассматривать целомические полости как часть лимфатической системы. Более того, опираясь на собственные и литературные данные, авторы отмечают в серозных мембранах два типа дренажных устьев. На стыке двух-трех мезотелиальных клеток идентифицированы ульрамикроскопические поры, размер которых определяется в нанометрах. И второй тип фенестрации представлен микроскопическими порами диаметром, как правило, в несколько микрометров (от 2 до 6 мкм). Примечателен тот факт, что все типы дренажных устьев связаны с подлежащими лимфатическими сосудами. На тесную морфофункциональную связь лимфатического русла и дренажных пор в плевре также указывает J.F. Bernaudin [6]. Известны публикации по биомеханическим свойствам плевры и ее механическому поведению при дыхательных экскурсиях, по строению подпокровных коллагеновых волокнистых слоев серозных оболочек [2,4], по вариациям направления кручения спиралей коллагеновых микрофибрилл и волокон [3,5,11]. При этом показано, что толщина слоя плевральной жидкости и противоположные электрические заряды висцеральной и париетальной листков плевры защищает скользящие поверхности от жесткого их контакта [9,13,14,16].

В формате настоящей статьи невозможно охватить все клинические исследования, посвященные серозным мембранам. Но мы считаем необходимым в качестве примера остановиться на одном из них [21]. Авторами сделан акцент на изменения концентрации ряда гормонов в плевральной жидкости, что по их мнению является одним из факторов метастазирования некоторых опухолей в плевральные листки. Подробный анализ поражений плевры при различных заболеваниях также приводится в работе Murali R.A. at al. [18]. Уместно отметить, что изменение состава плевральной жидкости при некоторых патологических состояниях существенно влияет на динамику ее резорбции [19].

Даже в приведенном кратком обзоре указано на исключительную актуальность исследований целомических полостей и их серозных покрытий.

Нами определена следующая цель настоящей работы: изучить локальные особенности строения плевры с учетом возможного их участия в циркуляции плевральной жидкости.

**Материал и методы**

Работа выполнена на материале, полученном от 29 трупов лиц обоего пола первого и второго периодов зрелого возраста. Для исследования производился забор участков диафрагмальной плевры, включая ее мышечную и сухожильную части, реберную и медиастинальную плевру, а также листки легочной плевры. Кроме того, выделялись полнослойные фрагменты диафрагмы размерами 30×120мм, включающего все слои от плевры до брюшины. Тотальные пленочные препараты плевры и ее расщепленные фрагменты импрегнировались нитратом серебра и исследовались в отраженном свете с использованием микроскопов МБС-2 и Jenaval «Carl Zeiss» с объективами от 4-х до 25-кратных увеличений.. При этом использовался разработанный авторами настоящей статьи метод стереоморфологического исследования (способ исследования рельефообразующих структур биологических оболочек. Патент на изобретение № 2413943 от 10 марта 2011 года. RU. БИПМ №7, 2011. Минигазимов Р.С., Вагапова В.Ш., Мухаметшина Г.Р.). Примечательно, что данный метод отраженной световой микроскопии (ОСМ) позволяет получать трехмерное изображение деталей строения рельефа поверхности биологических оболочек, в т.ч. плевры и брюшины в нативном состоянии, исключая этапы его обезвоживания и заключения в полимерные смолы. При этом изучаются пленочные препараты площадью до 100 см$^2$.

**Результаты**

В рельефе поверхности легочной, диафрагмальной и межреберной плевры определяется регулярная волнистость, которая обусловлена наличием под базальной мембраной мезотелия поверхностного волнистого коллагенового слоя (ПВКС). Это уникальная разновидность плотно организованной соединительной ткани, состоящая из одинарного ряда параллельно ориентированных спиралевидных коллагеновых волокон (КВ) диаметром от 2-х до 5 мкм, расположенных в плоскости поверхности серозных мембран (СМ) по вектору циклических растяжений. ПВКС как континуум нигде не прерывается, не имеет начала и окончания. Спиралевидные КВ на своем протяжении состоят из регулярно чередующихся и визуально определяемых равномерной длины спиралевидных участков. Длина шага спиралей коллагеновых волокон $\lambda c$=41,08±0,54 мкм (min. 36 мкм, max. 45 мкм. Диаметр спиралей, как удвоенный радиус их кручения, dc=12,65±0,69 мкм (min. 8 мкм, max. 18 мкм). Спирали смежных КВ равны друг другу по длине шага, радиусу кручения и фазе вращения. Поэтому контактные спирали смежных КВ плотно прилегают друг к другу на всем протяжении их винтовой линии. Прилегающие друг к другу поверхностно лежащие участки винтовой линии спиралей десятков смежных КВ формируют гребневидные возвышения, а контактные ряды глубже лежащих участков спиралей формирует желобовидные углубления. Параллельные ряды чередующихся возвышений и углублений придают совокупной интимальной поверхности КВ и в целом ПВКС регулярную системную волнистость синусоидального профиля. Синусоидального типа строения возвышения и впадины формирующихся статических волн распределяются под относительно прямым углом к продольной оси КВ. ПВКС является относительно самостоятельной волокнистой структурой, не переходящей в состав других волокнистых структур, завершенное (финишное) строение. Располагаясь на поверхностной сети эластических волокон, он имеет собственную относительно автономную структурно-пространственную организацию и, связанное с этим, особое положение в составе СМ. Имея форму синусоидального профиля, состоящего из одинарного тонкого ряда КВ, он формирует резервный слой покровной ткани толщиной около 12 мкм, равной высоте своей волнистости. Прилагаемые микрофотографии демонстрируют послойное строение мезотелиальных клеток (рис. 1), базальной мембраны (рис. 2) и ПВКС (рис. 3) СМ.

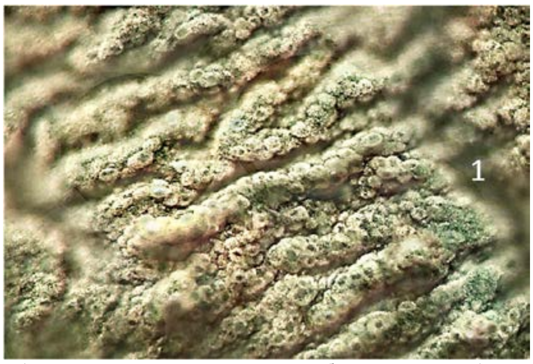



Рис. 1. Клеточная поверхность межреберной плевры. 1 – нелинейные впадины поверхности (соответствуют локализации лимфатических люков). Муж. 42 г. Отраженная световая микроскопия (ОСМ). Об. 25. Ок. 25.

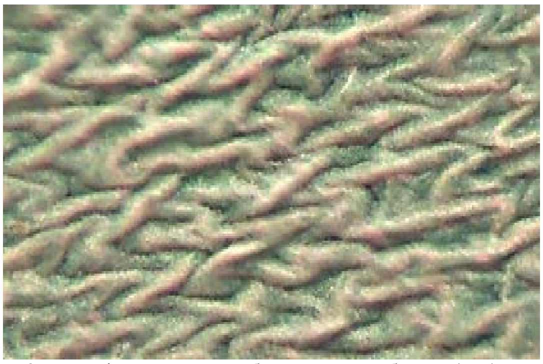


Рис. 2. Рельеф поверхности базальной мембраны (БМ) легочной плевры. Слой мезотелиальных клеток предварительно подвергнут десквамации. Муж. 42 г. ОСМ. Об. 25. Ок. 12,5.

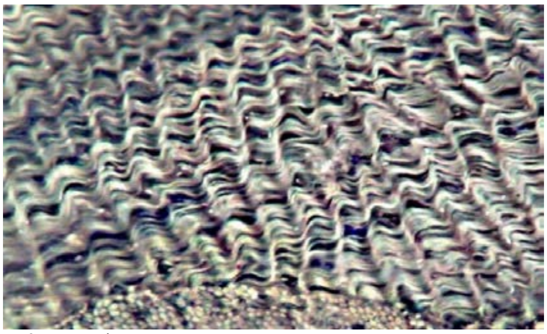


Рис. 3. Рельеф поверхностного волнистого коллагенового слоя (ПВКС) медиастинальной плевры. Линейные возвышения и впадины рядов смежных спиралевидных коллагеновых волокон. Мезотелий предварительно слущен и серебро с БМ отмыто. Жен. 54 г. ОСМ. Об. 25. Ок. 25.

Картина регулярной волнистости претерпевает адаптивные преобразования в виде фигур дивергенции и конвергенции статических волн (см. рис. 2, 3), приспосабливаясь к геометрии покрываемого участка в зонах расширения и сужения площади поверхности СМ и, соответственно, их ПВКС, на протяжении.

Локальные нарушения регулярной волнистости поверхности СМ появляются при формировании на ней дренажных люков (ДЛ). На поверхности СМ визуализируются крыши этих люков. На крыше люка мезотелиоциты становятся боле округлыми, формируя расширения межклеточных щелей. В базальной мембране мезотелия выявляются поры диаметром до одного микрометра. В подлежащем ПВКС образуются «окна» разряжения. В них, КВ, распределенные в сплошной одинарный плотно организованный слой собираются в пучки, формируя при этом свободные от волокон пространства. В составе крыше больших люков КВ собираются в крупные пучки диаметром до 15-20 мкм. При округлой форме крыши, собранные в смежных пучках спиралевидные КВ оказываются в противоположных фазах кручения и создают окна разрежения в виде широких линз или круга (рис. 4) диаметром, равным половине длины шага спиралей волокон (около 20 мкм). При линейной (щелевидной) форме люка, крыша люка имеет вид широкой полоски с окнами разрежения в виде последовательно расположенных скошенных многоугольников (Рис. 5).

В глубоком КВ-слое, в котором, лимфатические капилляры поднимаются к поверхности СМ, также формируются камеры разряжения, называемые «камерой люка» по М.А. Барону [1].

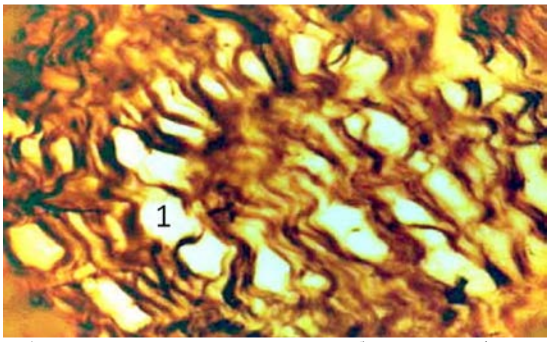



Рис. 4. ПВКС. Одинарный ряд волокон собран в пучки, формируя «окна» лимфатических люков (1). Расщепленный пленочный препарат межреберной плевры, импрегнация азотнокислым серебром. Жен. 54 г. Микроскопия на просвет. Об. 50. Ок. 12,5.

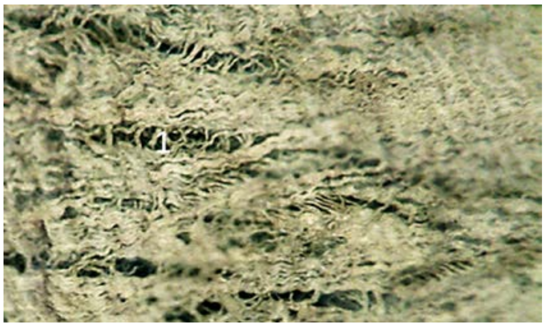


Рис. 5. ПВКС плевры вокруг сухожильного центра купола диафрагмы. 1- лимфатические люки. Муж. 42 г. ОСМ. Об. 25. Ок. 12,5.

При этом объединенные в пучки КВ часто оказываются связанными с противоположными стенками люка, формируя между ними структуры в виде аркад, трабекул или септальных конструкций в просвете лимфатических капилляров, т.е. лимфатический капилляр охватывает КВ. ДЛ обычно располагаются гнездами или образуют крупные скопления («поля люков»), размерами в несколько сантиметров. Подобные зоны высокой плотности ДЛ обнаружены нами на париетальной плевре в области сухожильного центра диафрагмы вокруг линии прикрепления перикарда и на реберной плевре в зоне межреберных промежутков в области реберно-диафрагмальных синусов. На диафрагмальной плевре они расположены в окружности линии прикрепления перикарда. Камеры люков располагается между пучками КВ сухожилия диафрагмальной мышцы и имеет щелевидную форму. Крыша люка с окнами разрежения обычно повторяет контуры люка и имеет вытянутую ромбовидную форму. Люки располагаются крупными гнездами. При переходе от сухожильной части на мышечную часть диафрагмы количество и размеры ДЛ в плевре уменьшается, и на обширной площади мышечной части диафрагмальной плевры они отсутствуют (рис. 6: 2). В межреберной плевре люки достигают больших размеров (от 2-6 мкм до нескольких миллиметров в диаметре), формируют обширные «поля люков», где площадь поверхности плевры, занятой люками, больше площади свободной от них поверхности. Строение люков демонстрируется в прилагаемых микрофотографиях (рис. 1,4,5,6:1). Следует отметить, что многочисленные ДЛ брюшины (см. рис. 6:1) распределены по всей поверхности диафрагмы, располагаясь как в пределах сухожильного центра, так и в мышечной части.

При этом оказалось, что на проекции многочисленных ДЛ брюшины на обширной площади поверхности плевры люки не выявляются (см. рис. 6:2). Это ярко выраженное отличие распределения ДЛ с одной и другой стороны диафрагмы должно быть связано с существенными отличиями условий их функционирования.

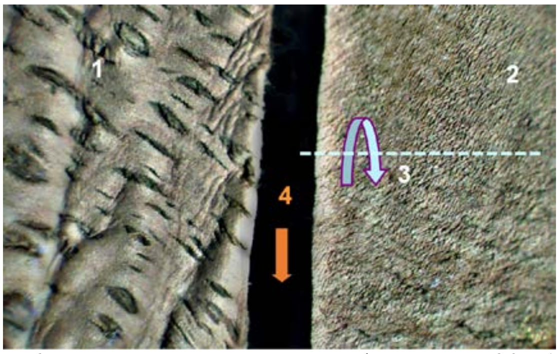



Рис. 6. Влажный препарат нативной диафрагмы. Жен. 36 л. 1 – лимфатические люки на ПВКС брюшины средней трети высоты реберной части купола диафрагмы. 2 – рельеф ПВКС плевры смежного участка диафрагмы. 3 – вектор разворота смежной полоски диафрагмы. 4 –вертикальные разрезы диафрагмы от свода к основанию (на полоски размерами 30×120 мм). На проекции люков диафрагмальной брюшины, на диафрагмальной плевре люки не выявляются. ОСМ. Об. 4. Ок. 12,5

Таким образом, трехмерная картина организации КВ позволяет выявить детали строения поверхности СМ, «камер» люков и коллагеново-волокнистого их окружения.

**Заключение**

Полученные данные позволяют сформулировать некоторые положения о механизмах резорбции плевральной жидкости. Полость плевры ограничена висцеральной (легочной) плеврой и париетальной (реберной, диафрагмальной, средостенной) плеврой. Тяга легких в плевральной полости создает постоянное отрицательное давление. На выдохе оно ниже атмосферного давления на 3-5 см вод. ст., а на вдохе становится еще ниже – -7,5 см вод. ст. и еще ниже во время глубокого вдоха [12,7,8]. Субатмосферное давление всасывания в лимфатические сосуды должно быть ниже внутриплеврального давления. Легочная плевра из-за низкого давления крови в системе легочных артерий от 16-25 мм рт. ст. понижаясь до минимальных 10 см водного столба в легочных капиллярах [13,15] и относительно толстой стенки в обмене плевральной жидкости участия не принимает [5]. Фильтрация плевральной жидкости и резорбция ее в лимфатические сосуды происходит в париетальных листках плевры. Лимфатические сосуды, ритмично сокращаясь, вызывают повышение внутрисосудистого давления на 0,5-12 см вод. ст., что сопровождается засасыванием лимфы дистальным участком сосудов. Лимфатические сосуды плевры могут создавать субатмосферное давление до -10 см вод. ст. [14,16], которое способно противостоять обратному току жидкости из лимфатических капилляров в плевральную полость Движение жидкости в лимфатических капиллярах пассивное и носит маятниковый характер.

На основе указанных выше литературных данных и полученых нами данных по топографии ДЛ представляется возможным сформулировать некоторые положения о механизмах циркуляции плевральной жидкости. Активный дренаж жидкости из полостей плевры, по-видимому, происходит на выдохе, когда отрицательное давление в них, препятствующее наполнению лимфатических капилляров, минимальное. И при этом внешнее окружение, способствующее усилению насосной функции цепи лимфангионов, должно находиться в фазе постепенного сужения – циклического сдавления. Так, растянутые на вдохе межволокнистые щели сухожильного центра диафрагмы сужаются при расслаблении мышц диафрагмы на выдохе, сдавливая расположенные в них лимфатические сосуды, откачивая набранную серозную жидкость из лимфатических капилляров. При этом, уменьшение отрицательного давления в плевральной полости снижает интенсивность отбора жидкости из капилляров обратно в полость плевры. Так же на выдохе при опускании ребер сужаются межреберные пространства, сдавливая расположенные в них лимфатические сосуды, откачивая серозную жидкость из ДЛ плевры при уменьшении отрицательного давления в полости плевры. ДЛ в диафрагмальной брюшине, по-видимому, работают в полный цикл как на вдохе, так и на выдохе – в брюшной полости нет постоянного отрицательного давления. Лимфатические дренажные люки и сосуды брюшины сухожильного центра диафрагмы расширяются на вдохе и сужаются на выдохе. Лимфатические люки и сосуды брюшины мышечной части диафрагмы, наоборот, расширяются на выдохе и сужаются на вдохе. Повышение давления в брюшной полости при вдохе способствует наполнению ДЛ брюшины растягивающегося сухожильного центра диафрагмы.

Приступая к данной работе, мы предполагали интенсивную дренажную функцию диафрагмальной плевры, интенсивную работу лимфатических насосов диафрагмы как со стороны брюшинной, так и плевральной ее поверхности. В покое и во время сна диафрагма является основной непрерывно работающей мышцей, обеспечивающей до 80% объемов дыхания. Но на обширной поверхности диафрагмальной плевры ДЛ нами не выявлялись. Очевидно. это связано с тем, что в норме жидкости в полостях плевры находится мало (около 10 мл.), так и выработка плевральной жидкости составляет всего около 10-12 мл в час [7,8,17]. Ультрасонографически могут быть обнаружены выпоты объемом до 5 мл [7]. Как отмечают в своих исследованиях Miserocchi G. (1997), Miserocchi, G. & Negrini, D. (1997). существует очень жесткий контроль, гарантирующий минимальное количество интерстициальной жидкости в легких и серозной жидкости в плевральной полости. Резервы дренажа жидкости плевральной полости и легочной ткани в десятки раз превышает увеличение фильтрации жидкости в них. При 10-кратном увеличении скорости фильтрации объем установившейся плевральной жидкости увеличится только на 15-20%. Видимо, поддающийся дренажу объем жидкости находится только в переходных зонах – синусах плевры. ДЛ нами обнаружены на фрагментах плевры реберно-медиастенальных и диафрагмо-медиатенальном синусов по периметру линии прикрепления перикарда. ДЛ реберно-диафрагмальных синусов располагаются на межреберной плевре. На обширной ровной, без переходных участков поверхности диафрагмальной плевры, по-видимому, нет дренируемых объемов жидкости. Постоянное отрицательное давление должно плотно прижимать легочную плевру к париетальной при пассивном типе дыхания.

**Выводы**

Проведенные исследования позволяют конкретизировать локализацию путей дренажа серозной жидкости из плевральной полости. Фильтрация и резорбция серозной жидкости осуществляется париетальной плеврой. Применение отраженной световой микроскопии позволяет изучить трехмерном строение тканевых структур, принимающих участие в формировании рельефа поверхности серозных оболочек. Получены новые данные о трехмерной структурно-пространственной организации поверхностного волнистого коллагенового слоя (ПВКС) плевры, описана фиброархитектоника построения его системной волнистости. Показаны механизмы формирования «окон разрежения» в плотно организованном одинарном ряду коллагеновых волокон ПВКС при подходе дренажных лимфатических люков к поверхности серозной мембраны. Эти адаптивные преобразования ПВКС визуализируют местоположение дренажных лимфатических люков. Представленные данные будут использованы для дальнейшего изучения локальных особенностей строения серозных мембран, а также могут учитываться при разработке инновационных технологий в клинической медицине.

***Сведения об авторах статьи:***

**Минигазимов Рамил Султанович** – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-4699-8406. E-mail: minramil2012@yandex.ru.

**Вагапова Василя Шарифьяновна** – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-9349-2328. E-mail: bgmuvvs@mail.ru.

**Нигматуллин Рафик Талгатович** – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-5715-6642. E-mail: nigmatullinr@mail.ru.

**Борзилова Ольга Хамзиновна** – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-0566-4098. E-mail: o.h.borzilova@mail.ru.

**Почуева Наталья Николаевна** – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0009-0009-6173-1580. E-mail: pochueva1975@bk.ru.

**Иманова Вилена Раисовна** – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0001-9173-9094. E-mail: v.r.imanova@mail.ru.

**Рыбалко Дмитрий Юрьевич** – к.м.н., заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-5033-1305. E-mail: rybalko_dy@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барон М.А. Реактивные структуры внутренних оболочек. Серозных, мозговых, синовиальных, эндокарда и амниона /Л.: Медгиз, 1949. 464 с.
2. Минигазимов Р.С., Вагапова В.Ш., Мухаметшина Г.Р. Визуализация трехмерных рельефообразующих структур серозных оболочек в световом микроскопе // Морфология. 2015. Т. 148. №4. С. 52-55
3. Минигазимов Р.С., Мухаметшина Г.Р., Меньшиков А.М., Шаймухаметова Г.Р. Инверсия направления кручения спиралей коллагеновых волокон серозных оболочек // Морфология. 2016. Т. 149. №3. С. 138.

4. Мухаметшина Г.Р., Шаймухаметова Г.Р., Валиуллин Д.Р., Меньшикова З.Ф., Минигазимов Р.С. Регионарные особенности строения субмезотелиальных волокнистых слоев брюшины // Морфология. 2016. Т. 149. №3. С. 146-146а
5. Baala J. O.A.M, Van de Vijverb K.K., Nieuwlandc R., Noordend C.J.F. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum// Tissue and Cell. 2017. № 49. P.95–105.
6. Bernaudin J.F., Fleury-Feith J. Structure and physiology of the pleura and the pleural space// Revue de Pneumologie Clinique. 2006. Vol.62, №2. P.73-77
7. Bolanle O.I., Bukunmi M.I., Akinwumi B O., Babalola I.A. Ultrasonographic quantification of pleural effusion: comparison of four formulae// Ultrasonography 2018; 37(3): 254-260.
8. Guarize J, Spaggiari L. Pleural effusion. In: Schwab M, ed. Encyclopedia of cancer. Berlin: Springer-Verlag, 2011:2923–2926.
9. Kima J. H., James P.B., Stephen H.L. Influence of the softness of the parietal pleura on respiratory sliding mechanisms// Respiratory Physiology & Neurobiology. 2011. № 177. P. 114–119.
10. Marco F., Vittoria O., Rita S., Alessandro R. Tendon and ligament fibrillar crimps give rise to left-handed helices of collagen fibrils in both planar and helical crimps// J Anat. 2010 Mar;216(3):301-9.
11. Markova A.G., Voronkova M.A., Volginb G.N., Yablonskyb P.K. et al. Tight junction proteins contribute to barrier properties in human pleura//Respiratory Physiology & Neurobiology. 2011. № 175. P. 331–335.
12. Michailova K.N., Usunoff K.G. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology// Advances in anatomy, embryology, and cell biology. 2006. Vol.183.P. 1-7.
13. Miserocchi G., Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover// Eur Respir J, 1997; 10: 219–2253
14. Miserocchi G., Mariani E., Negrini D. Role of the diaphragm in setting liquid pressure in serous cavities//Respiration Physiology.1982. № 50. P. 381-392.
15. Miserocchi, G. & Negrini, D. (1997). Pleural space: pressure and fluid dynamics, In: THE LUNG, Scientific Foundations
16. Muller NL. Imaging of the pleura. Radiology 1993;186:297–309.
17. Murali R.A, Park K.B., Leslie K.O. The pleura in health and disease// Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2010. Vol. 31 № 6, P. 649-673.
18. Mutsaers, S.E. Mesothelial cells: Their structure, function and role in serosal repair//Respirology. 2002. Vol.7, № 3. P.171-191.
19. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2014;76:199–210.),
20. Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. Curr Opin Pulm Med 2001;7:180–182.
21. Sorinoa C, Negrib S, Spanevellob A, Feller-Kopmand D. The pleura and the endocrine system // European Journal of Internal Medicine. 2020. № 72. P. 34–37.

## REFERENCES

1. Baron M. A. Reaktivnye struktury vnutrennikh obolochek. Seroznykh, mozgovykh, si-novial'nykh, endokarda i amniona /L.: Medgiz, 1949. 464 s.
2. Minigazimov R.S., Vagapova V.Sh., Mukhametshina G.R. Vizualizatsiya trekhmernykh rel'efoobrazuyushchikh struktur seroznykh obolochek v svetovom mikrosko-pe//Morfologiya. 2015. T. 148. № 4. S. 52-55
3. Minigazimov R.S., Mukhametshina G.R., Men'shikov A.M., Shaimukhametova G.R. In-versiya napravleniya krucheniya spiralei kollagenovykh volokon seroznykh obolo-chek//Morfologiya. 2016. T. 149. № 3. S. 138.
4. Mukhametshina G.R., Shaimukhametova G.R., Valiullin D.R., Men'shikova Z.F., Mi-nigazimov R.S. Regionarnye osobennosti stroeniya submezotelial'nykh voloknistykh sloev bryushiny//Morfologiya. 2016. T. 149. №3. S. 146-146a
5. Baala J. O.A.M, Van de Vijverb K.K., Nieuwlandc R., Noordend C.J.F. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum// Tissue and Cell. 2017. № 49. P.95–105.
6. Bernaudin J.F., Fleury-Feith J. Structure and physiology of the pleura and the pleural space// Revue de Pneumologie Clinique. 2006. Vol.62, №2. P.73-77
7. Bolanle O.I., Bukunmi M.I., Akinwumi B O., Babalola I.A. Ultrasonographic quantification of pleural effusion: comparison of four formulae // Ultrasonography 2018; 37(3): 254-260.
8. Guarize J, Spaggiari L. Pleural effusion. In: Schwab M, ed. Encyclopedia of cancer. Berlin: Springer-Verlag, 2011:2923–2926.
9. Kima J. H., James P.B., Stephen H.L. Influence of the softness of the parietal pleura on respiratory sliding mechanisms// Respiratory Physiology & Neurobiology. 2011. № 177. P. 114–119.
10. Marco F., Vittoria O., Rita S., Alessandro R. Tendon and ligament fibrillar crimps give rise to left-handed helices of collagen fibrils in both planar and helical crimps// J Anat. 2010 Mar;216(3):301-9.
11. Markova A.G., Voronkova M.A., Volginb G.N., Yablonskyb P.K. et al. Tight junction proteins contribute to barrier properties in human pleura // Respiratory Physiology & Neurobiology. 2011. № 175. P. 331–335.
12. Michailova K.N., Usunoff K.G. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology // Advances in anatomy, embryology, and cell biology. 2006. Vol.183.P. 1-7.
13. Miserocchi G., Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover// Eur Respir J, 1997; 10: 219–2253
14. Miserocchi G., Mariani E., Negrini D. Role of the diaphragm in setting liquid pressure in serous cavities//Respiration Physiology.1982. № 50. P. 381 -392.
15. Miserocchi, G. & Negrini, D. (1997). Pleural space: pressure and fluid dynamics, In: THE LUNG, Scientific Foundations
16. Muller NL. Imaging of the pleura. Radiology 1993;186:297–309.
17. Murali R.A, Park K.B., Leslie K.O. The pleura in health and disease// Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2010. Vol. 31 № 6, P. 649-673.
18. Mutsaers, S.E. Mesothelial cells: Their structure, function and role in serosal repair//Respirology. 2002. Vol.7, № 3. P.171-191.
19. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2014;76:199–210.),
20. Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. Curr Opin Pulm Med 2001;7:180–182.
21. Sorinoa C, Negrib S, Spanevellob A, Feller-Kopmand D. The pleura and the endocrine system // European Journal of Internal Medicine. 2020. № 72. P. 34–37.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.322; 543.42.062


С.Р. Авылзаде, Н.М. Петухова,
Э.Х. Галиахметова, Н.В. Кудашкина, Р.Р. Шакирова

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛИСТЬЕВ PUNICA GRANATUM L. ПО СОДЕРЖАНИЮ ФЛАВОНОИДОВ

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

*Цель работы.* Разработка методики стандартизации листьев граната обыкновенного (*Punica granatum* L.) по количественному содержанию флавоноидов.

*Материал и методы.* Объектом исследования явились листья граната обыкновенного (*Punica granatum* L.*)*, заготовленные во время его цветения в 2020-2022 гг. на территории Республики Азербайджан.

Для установления, доминирующего флавоноида проводили спектральный анализ спиртовых извлечений в диапазоне от 220 до 450 нм. Для количественного определения суммы флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии в ультрафиолетовом (УФ) и видимой областях.

*Результаты.* В ходе разработки методики установлено, что оптимальными параметрами экстрагирования флавоноидов из листьев *Punica granatum* являются: экстрагент – спирт этиловый 95%, соответствие массы сырья и количества экстрагента 1:100, кратность экстракции – однократная, оптимальный размер частиц сырья – 1 мм, время экстракции – 30 минут, концентрация алюминия хлорида раствора 1% в спирте этиловом 70%, количество добавляемого комплексообразователя – 5 мл, время реакции с комплексообразователем – 40 минут.

*Выводы.* Изучены спектральные характеристики спиртовых извлечений листьев *Punica granatum*, свидетельствующие о доминировании апигенина. Предложена методика стандартизации листьев *Punica granatum* по количественному содержанию флавоноидов в пересчете на апигенин.

***Ключевые слова:*** гранат обыкновенный, листья, флавоноиды, количественное определение, апигенин, спектрофотометрия, *Punica granatum.*

S.R. Avylzade, N.M. Petukhova,
E.Kh. Galiakhmetova, N.V. Kudashkina, R.R. Shakirova

## DEVELOPMENT OF A METHOD OF STANDARTIZATION OF THE LEAVES OF PUNICA GRANATUM L. ACCORDING TO THE CONTENT OF FLAVONOIDS

*Objective of the research.* Development of a method for standardization of the leaves of common pomegranate (*Punica granatum* L.) according to the content of flavonoids.

*Material and methods.* The object of the study was the leaves of the common pomegranate (*Punica granatum L.)* harvested during its flowering in 2020-2022 on the territory of the Republic of Azerbaijan.

The spectral analysis of alcohol extracts was carried out in the range from 220 to 450 nm in order to establish the dominant flavonoid. For the quantitative determination of flavonoids, the method of differential spectrophotometry in the UV and visible regions was used.

*Results.* In the course of the development of the method, it was established that the optimal parameters for the extraction of flavonoids from the *Punica granatum* leaves are: the extractant - ethyl alcohol 95%, the correspondence of the mass of raw materials and the amount of extractant - 1:100, the multiplicity of extraction - single, the optimal particle size of raw materials - 1 mm, the extraction time - 30 minutes, the concentration of aluminium chloride solution of 1% in ethyl alcohol 70%, the amount of the added complexing agent - 5 ml, the reaction time with the complexing agent - 40 minutes.

*Conclusions.* Spectral characteristics of alcohol extracts from leaves of *Punica granatum* were studied, indicating the dominance of apigenin. A method of standardization of *Punica granatum* leaves on the quantitative content of flavonoids in terms of apigenin is proposed.

***Key words***: common pomegranate, leaves, flavonoids, quantitative determination, apigenin, spectrophotometry, *Punica granatum.*

Гранат обыкновенный (*Punica granatum* L.) семейства Дребенниковые (Lythraceae), ценное лекарственное растение тропической флоры [14], – разные части которого (плоды, семена, цветки, кожура плодов, кора) нашли свое применение в современной медицине. Они оказывают противовоспалительное, вяжущее, бактерицидное действие при различных заболеваниях полости рта и кишечника [8,9,10,12,15,17]. Плоды и сок из плодов также обладают поливитаминным и общеукрепляющем действием, а кора дерева часто используется при лечении заболеваний, вызванных гельминтами [11,16]. Из семян выжимают жирное масло, в составе которого содержится полиненасыщенная жирная кислота – пуниковая, оказывающая влияние на метаболический обмен, уменьшающая риск развития атеросклероза и сахарного диабета, также имеются сведения о применении пуниковой кислоты для профилактики болезни Альцгеймера, деменции и дегенерации желтого пятна [3,7,18]. Пуникалагин (эллагитаннин) (рис. 1), содержащийся в гранате, обладает выраженным противовоспалительным, антиоксидантным действием и защищает сердечно-сосудистую систему [5,13,20].

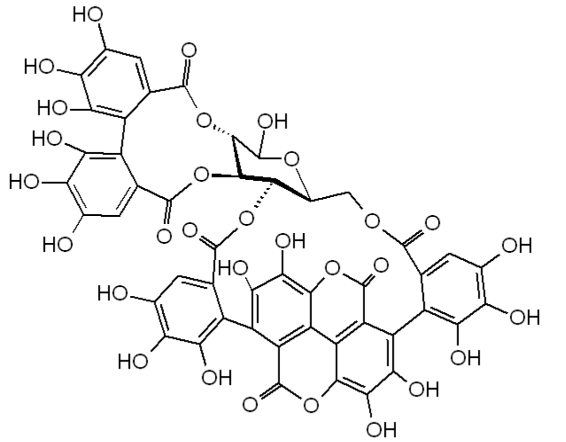


Рис. 1. Формула пуникалагина - фенольного соединения, выделенного из Punica granatum

Листья граната также достойны внимания в плане изучения лечебных свойств и выявления биологически активных веществ. В народной медицине, согласно литературным данным, листья граната улучшают работу кишечника, обладают вяжущим, антисептическим и глистогонным действием, также они эффективны при лечении колитов, энтеритов и других расстройств желудочно-кишечного тракта [4,16,19]. На данный момент известно, что в листьях содержатся тритерпеновые сапонины (урсоловая кислота), танины (пуникалин, пуникафолин) и флавоноиды (лютеолин и апигенин) [14,19].

На сегодняшний день актуальной задачей остается изучение различных видов лекарственного сырья с целью введения их в медицину и фармацию для успешного использования для профилактики и лечения заболеваний, для создания новых эффективных лекарственных препаратов растительного происхождения.

**Цель работы**

Разработка методики стандартизации листьев граната обыкновенного (*Punica granatum* L.) по количественному содержанию суммы флавоноидов.

**Материал и методы**

В качестве объекта исследования использовали листья *Punica granatum*, заготовленные во время его цветения в 2020-2022 гг. на территории Республики Азербайджан. Сырье представляло собой высушенные простые цельные листья эллиптической формы с острой верхушкой, клиновидным основанием, цельными краями и перистым жилкованием.

Все измерения с целью спектрального анализа извлечений и разработки методики проводили на спектрофотометре *Shimadzu UV-1800* в диапазоне от 220 до 450 нм.

Для количественного определения флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии в ультрафиолетовом (УФ) и видимой областях, прототипом которого явилась методика В.В. Беликова [6]. При разработке данной методики учитывали основные параметры экстракции, влияющие на полноту извлечения флавоноидов из сырья: характер экстрагента (этиловый спирт различной концентрации), оптимальный размер частиц сырья (измельченность в 0,5;1;2;3 мм), соответствие массы сырья и количества экстрагента, влияние времени (20,30,45,60 минут) и кратность экстракции, а также условия проведения реакции комплексообразования (концентрация (1%,3%,5% на спирте этиловом 70% и 95%) и количество комплексообразователя (1,2,3,4,5,6 мл), время реакции комплексообразования и его устойчивость (20,40,60,80,100,120 минут) [1,2,6]. Для подбора условий использовали по 3 серии анализов, каждый анализ не менее 3-х повторностей.

Полученные результаты подвергали статистической обработке по методике ГФ XIV [21].

**Результаты обсуждения**

Анализ спектров спиртовых извлечений листьев *Punica granatum* на 95% этиловом спирте в диапазоне от 220 до 450 нм с комплексообразующей добавкой (алюминия хлорида раствор 1% в спирте этиловом 70%) показал, что спектры поглощения извлечения и стандартного образца (СО) апигенина имеют схожие максимумы (рис. 2). Вследствие этого было решено в качестве аналитической длины волны для определения суммы флавоноидов в извлечениях *Punica granatum* использовать 393±2 нм [3].

Результаты подбора параметров экстракции и условий проведения реакции комплексообразования представлены в табл. 1

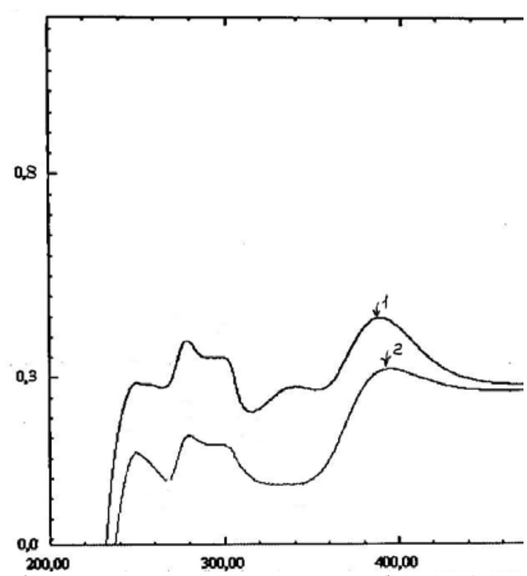



Рис. 2. Спектры поглощения исследуемых образцов : 1 – спиртовое извлечение из листьев граната обыкновенного с добавлением алюминия хлорида; 2 – спиртовый раствор стандартного образца апигенина с добавлением алюминия хлорида

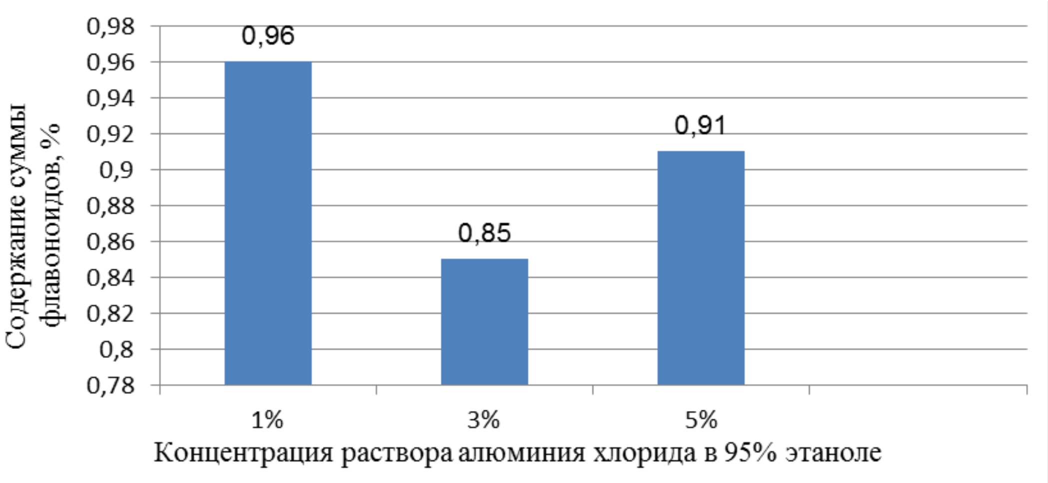
Таблица 1

Влияние условий экстракции на выход флавоноидов, находящихся в листьях Punica granatum

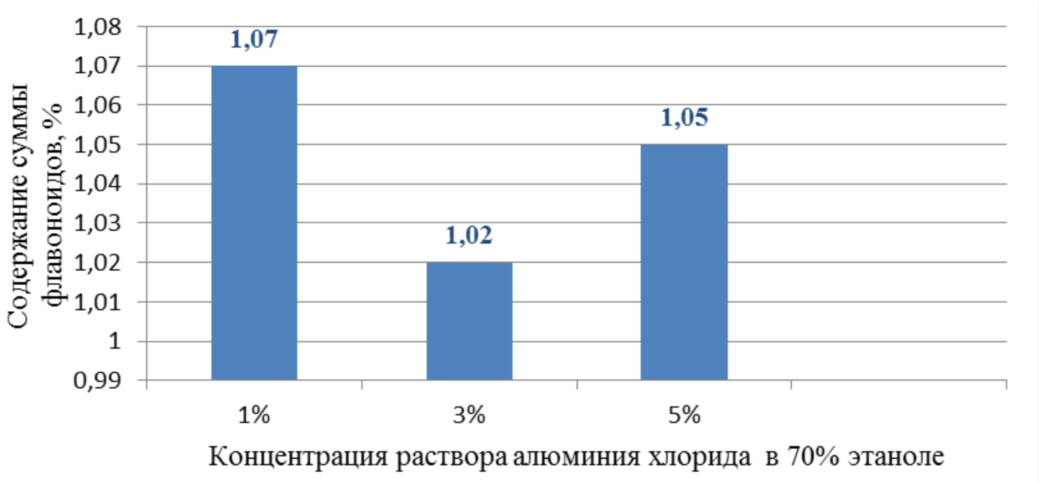
| Параметры | | Содержание флавоноидов в пересчете на апигенин, % |
|---|---|---|
| Экстрагент – спирт этиловый концентрации,% | 40 | 0,43±0,04 |
| | 70 | 0,55±0,04 |
| | 95 | 0,61±0,04 |
| Размер частиц сырья, мм | 3 | 0,61±0,03 |
| | 2 | 0,74±0,02 |
| | 1 | 0,85±0,03 |
| | 0,5 | 0,80±0,03 |
| Время экстракции, мин | 20 | 0,72±0,01 |
| | 30 | 0,85±0,01 |
| | 45 | 0,80±0,01 |
| | 60 | 0,69±0,01 |
| Соотношение экстрагент – сырье | 1:10 | 1,05±0,03 |
| | 1:50 | 1,27±0,03 |
| | 1:100 | 1,49±0,03 |
| | 1:200 | 1,36±0,03 |
| Кратность экстракции | Однократно | 1,490±0,007 |
| | Двукратно | 1,460±0,007 |

В ходе экспериментальных исследований по подбору параметров экстракции было определено, что наиболее подходящими условиями являются: извлечения на спирте этиловом 95%, соответствие массы сырья и количества экстрагента 1:100 при однократной экстракции со степенью измельченности сырья 1мм.

На этапе исследований влияния реакции комплексообразования оказалось, что наибольшие показатели содержания флавоноидов в листьях *Punica granatum* наблюдаются при использовании 5 мл раствора алюминия хлорида 1% на спирте этиловом 70% (рис. 3).




А




Б

Рис. 3. Зависимость количественного содержания флавоноидов в пересчете на апигенин от концентрации комплексообразующей добавки (А – раствор алюминия хлорида в 95 % этаноле; Б – раствор алюминия хлорида в 70 % этаноле)

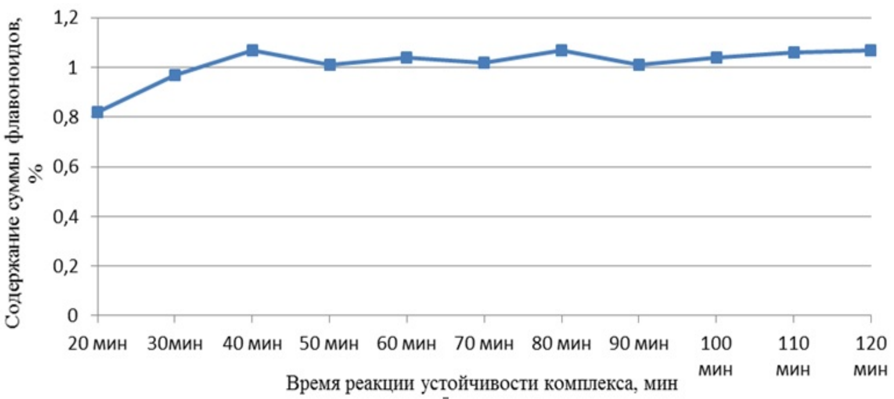


Рис. 4. Зависимость количественного содержания флавоноидов в пересчете на апигенин от времени реакции комплексообразования

Исследования по установлению устойчивости реакции флавоноидов с комплексообразователем показали, что реакция устойчива в интервале от 20 до 120 минут и наибольшее количественное содержание флавоноидов наблюдается в 40 мин с начала реакции комплексообразования (рис. 4).

Таблица 2

Результаты количественного определения суммы флавоноидов в листьях Punica granatum

| № серии | Среднее значение количественного содержания флавоноидов, % | Метрологические характеристики |
|---|---|---|
| 1 | 1,50 | f=5<br>Sy=0,0100_<br>Ea= 0,02<br>E отн= 1,71 |
| 2 | 1,48 | f=5<br>Sy=0,0109<br>Ea= 0,03<br>E отн= 4,16 |
| 3 | 1,46 | f=5<br>Sy0,0085<br>Ea=0,02<br>Еотн=1,51 |

Разработанная методика стандартизации листьев *Punica granatum* по количественному содержанию флавоноидов была апробирована в трех сериях и шести повторностях (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что сумма флавоноидов в пересчёте на апигенин в извлечениях из листьев *Punica granatum* составляет в среднем 1,46%. Относительная погрешность результатов анализа составляет от 1,51 до 4,16%.

**Выводы**

Изучены спектральные характеристики спиртовых извлечений из листьев *Punica granatum*, свидетельствующие о доминировании апигенина. Предложена методика стандартизации листьев *Punica granatum* по количественному содержанию флавоноидов в пересчете на апигенин с использованием метода дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 393±2 нм. При разработке фармакопейной статьи «*Punica granatum* листья» в разделе «Количественное определение» рекомендуется указать содержание суммы флавоноидов в пересчете на апигенин не менее 1,0%.

***Сведения об авторах статьи:***

**Авылзаде Сенан Расим оглы** – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: avylzade@inbox.ru.

**Петухова Нина Максимовна** – студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: nina.petukhova.01@mail.ru.

**Галиахметова Эльвира Халитовна** – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru.

**Кудашкина Наталья Владимировна** – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: phytoart@mail.ru.

**Шакирова Рената Ринатовна** – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, .3 E-mail: farenata@yandex.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галиахметова, Э.Х. Исследование содержания кверцетина в листьях лимонника китайского / Э.Х. Галиахметова, Н.В. Кудашкина, С.Р. Хасанова // Сеченовский вестник. – 2018. – № 2. – С. 58-62.
2. Галиахметова, Э.Х. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве Gynostemma pentaphyllum / Э.Х. Галиахметова, А.А. Низамова, Н.В. Кудашкина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 4 (100). – С. 35-39.
3. Горяинов, С.В. Жирно-кислотный состав семян Punica granatum L. из отходов от получения гранатового сока / С.В. Горяинов, А.С. Хомик, Г.А. Калабин [и др.] // Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2012. – № 1. – С. 10-15.
4. Клышев Л.К. Флавоноиды растений / Л.К. Клышев, В.А. Бандюкова, Л.С. Алюкина. – Алма-Ата: Наука, 1978. – 220 с.
5. Окатьева, В.Е. Влияние концентрации этанола на антиоксидантную активность извлечений из перикарпия плода граната обыкновенного/ В.Е. Окатьева, Е.М. Мальцева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4 (часть 4) – С. 678-680.
6. Способ количественного определения флавоноидов в растительном сырье. Пат. № 4301201/28-14 СССР; заявл. 25.08.1987; опубл. 15.09.1989. Бюл. № 34.
7. Саминов, Х.Н. Исследование фитохимических компонентов Punica granatum сорта «Каюм», произрастающего в Узбекистане / Х.Н. Саминов, А.А. Ибрагимов, О.М. Назаров // Химия и биология: электрон. научн. журн. – 2021. – 1(79). – С. 57-60.

8. Hemayet Hossain. The antidiarrhoeal activity and total tannin content of the ethanolic extract from the leaves of Punica granatum / Hemayet Hossain, Md Sariful Islam Howlader, Shubhra Kanti Dey [et al.] // International Journal of Drug Development and Technology. – 2012. – Vol. 2. Nos. 3-4. – P. 163-168.
9. Hussein, A.M. Tannins from the leaves of Punica Granatum Sahar / A.M. Hussein, Haneen Mohmmad Barakat, Irmgard Merfort [et al.] // Phytochemistry. – 2018. – Vol. 45(4). – P. 819-823.
10. Javid, Ali. Phytochemical and Antibacterial Potential of Punica granatum L. Leaves, Flower and Stem Bark Extracts against Human Pathogenic Bacteria // Javid Ali, Shamsur Rehman, Jehangir Shah [et al.] // Science Arena Publications Specialty Journal of Biological Sciences. – 2018, Vol, 4 (3). – P. 1-6.
11. Manisha Bapodara. Pharmacognostic and Physicochemical study of Punica granatum L. leaf / Manisha Bapodara, Krunal Nagani, Sumitra Chanda // Pharmacognosy Journal. – 2011, Vol. 3(21). – P. 29-32.
12. Manoj, Kumar. Phytochemical screening and antibacterial activity of aqueous leaf extract of Punica granatum / Manoj Kumar, Sukumar Dandapat, Manoranjan Prasad // Balneo Research Journal. – 2015. – Vol. 6(3), – P. 168-171.
13. Narender Boggula. Phytochemical analysis and evaluation of in vitro anti oxidant activity of Punica granatum leaves / Narender Boggula, Himabindu Peddapall // International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research 2017. – Vol. 9(8). – P. 1110-1118.
14. Neelam, Arun. Punica granatum: A review on pharmacological and therapeutic properties / Neelam Arun and D. P. Singh // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2012. – Vol. 3 (5). – P. 1240-1245.
15. Pharmacological Characterization and Beneficial Uses of Punica granatum / Dr. Nakuleshwar Dut Jasuja, Richa saxena, Subhash Chandra, Richa Sharma Asian/ Journal of Plant Sciences. – 2013. – Vol. 11(6). – P. 251-267.
16. Samira Eghbali. Therapeutic Effects of Punica granatum (Pomegranate): An Updated Review of Clinical Trials / Samira Eghbali, S.Fatemeh Askari, Razieh Avan // Journal of Nutrition and Metabolism. – 2021. – P. 1-22.
17. Saurbh Das. Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanolic extract of leaves of Punica granatum L. / Saurbh Das, S. Renuka Singh, S. Ahmed, L. [et al.] / Pharmacologyonline. – 2022. – Vol. 3. – P. 379-385.
18. Shinu Pottathil. Mechanisms of Antidiabetic Activity of Methanolic Extract of Punica granatum Leaves in Nicotinamide / Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats // Shinu Pottathil, Mohamed A Morsy [et al.] / Special Issue Structurally and/or Biologically Novel Natural Products from Medicinal Plants // Plants. – 2020. – Vol. 9 (11). – P. 1609.
19. Takashi Tanaka. Punicafolin, an ellagitannin from the leaves of Punica granatum / Takashi Tanaka, Gen-Ichiro Nonaka, Itsuo Nishioka // Phytochemistry. – 1985. – Vol. 24(9). – P. 2075-2078.
20. Vinodhini, S. Antioxidant and free radical scavenging capacity of extensively used medicinal plant of Punica granatum / Vinodhini S., Shri preethi M., Nusra th F. A. Thia N. [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2016. – Vol. 9, no. 6. – P. 140-146.
21. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. URL: http://www.femb.ru (дата обращения: 15.05.23).

## REFERENCES

1. Galiakhmetova E.H., Kudashkina N.V., Khasanova S.R. A study of quantitative content of quercetin in the leaves of the Schisandra chinensis. Sechenov Medical Journal. 2018;2:58-62. (in Russ)
2. Galiakhmetova E.Kh., Nizamova A.A., Kudashkina N.V., Khasanova S.R., Andresova P.A., Galiakhmetova R.R., Khakimova E.R. Development of a method for quantitative determination of flavonoids in the herb of Gynostemma pentaphyllum. Bashkir Medical Journal. 2022:17(4):35-39. (in Russ)
3. Goryainov S.V., Khomik A.S., Kalabin G.A., Vandishev V.V., Abramovich R.A. The fatty acid profile of Punica granatum L. seed oil. Rudn Journal of Ecology and Life Safety. 2012;1:10-15. (in Russ)
4. Klyshev L.K., Bandjukova V.A., Aljukina L.S. Flavonoidy rastenij (Plant flavonoids). Alma-Ata: Nauka, 1978:220. (in Russ)
5. Okat'eva V.E., Mal'ceva E.M. Vlijanie koncentracii jetanola na antioksidantnuju aktivnost' izvlechenij iz perikarpija ploda granata obyknovennogo (Punica granatum L.) (Influence of ethanol concentration on the antioxidant activity of extracts from the pericarp of the common pomegranate fruit (Punica granatum L.)) Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2018;4(4):678-680. (in Russ)
6. Sposob kolichestvennogo opredelenija flavonoidov v rastitel'nom syr'e (Method for quantitative determination of flavonoids in plant materials). Pat. № 4301201/28-14 SSSR; zajavl. 25.08.1987; opubl. 15.09.1989. Bjul. № 34. (in Russ)
7. Saminov H.N., Ibragimov A.A., Nazarov O.M. Issledovanie fitohimicheskih komponentov Punica granatum sorta «Kajum» proizrastajushhej v Uzbekistane. Himija i Biologija: jelektron. nauchn. zhurn. 2020;1(79):57-60. (in Russ)
8. Hemayet Hossain, Md Sariful Islam Howlader, Shubhra Kanti Dey [et al.] The antidiarrhoeal activity and total tannin content of the ethanolic extract from the leaves of Punica granatum. International Journal of Drug Development and Technology. 2012;2(3-4):163-168. (in Engl)
9. Hussein A.M., Haneen Mohmmad Barakat, Irmgard Merfort [et al.] Tannins from the leaves of Punica Granatum Sahar. Phytochemistry 45(4):819-823. (in Engl)
10. Javid Ali, Shamsur Rehman, Jehangir Shah [et al.] Phytochemical and antibacterial potential of Punica granatum L. leaves, flower and stem bark extracts against human pathogenic bacteria. Science Arena Publications Specialty Journal of Biological Sciences. 2018;4 (3):1-6. (in Engl)
11. Manisha Bapodara, Krunal Nagani, Sumitra Chanda Pharmacognostic and Physicochemical study of Punica granatum L. leaf. Pharmacognosy Journal 3(21):29–32. (in Engl)
12. Manoj Kumar, Sukumar Dandapat, Manoranjan Prasad. Phytochemical screening and antibacterial activity of aqueous leaf extract of Punica granatum. Balneo Research Journal. 2015;6(3):168-171. (in Engl)
13. Narender Boggula, Himabindu Peddapall. Phytochemical analysis and evaluation of in vitro anti oxidant activity of Punica granatum leaves. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research. 2017; 9(8): 1110-1118. (in Engl)
14. Neelam Arun, D. P. Singh Punica granatum: A review on pharmacological and therapeutic properties. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2012. 3 (5): 1240-1245. (in Engl)
15. Dr. Nakuleshwar Dut Jasuja, Richa saxena, Subhash Chandra, Richa Sharma Asian. Pharmacological Characterization and Beneficial Uses of Punica granatum. Journal of Plant Sciences. 2013;11(6):251-267. (in Engl)
16. Samira Eghbali, S.Fatemeh Askari, Razieh Avan Therapeutic Effects of Punica granatum (Pomegranate): An Updated Review of Clinical Trials. Journal of Nutrition and Metabolism. 2021:1-22. (in Engl)
17. Saurbh Das, S. Renuka Singh, S. Ahmed, L. [et al.] Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanolic extract of leaves of Punica granatum L. Pharmacologyonline. 2022;3:379-385. (in Engl)
18. Shinu Pottathil, Mohamed A Morsy [et al.] Mechanisms of Antidiabetic Activity of Methanolic Extract of Punica granatum Leaves in Nicotinamide/ Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats. Special Issue Structurally and/or Biologically Novel Natural Products from Medicinal Plants. Plants. 2020;9 (11): 1609. (in Engl)
19. Takashi Tanaka, Gen-Ichiro Nonaka, Itsuo Nishioka. Punicafolin, an ellagitannin from the leaves of Punica granatum. Phytochemistry. 1985; 24(9):2075-2078. (in Engl)
20. Vinodhini S., Shri preethi M., Nusra th F. A. Thia N. [et al.] Antioxidant and free radical scavenging capacity of extensively used medicinal plant of Punica granatum. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2016; 9(6):140-146. (in Engl)
21. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XIV izd. (State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed.) [Jelektronnyj resurs]. Federal'naja jelektronnaja medicinskaja biblioteka. 2018. URL: http://www.femb.ru (data obrashhenija: 15.05.23).

УДК 615.322; 543.42.061; 543.42.062; 543.421/.424


Э.Х. Галиахметова[1], А.А. Низамова[1], Н.В. Кудашкина[1],
Р.Р. Галиахметова[1], С.Р. Хасанова[1], Т.В. Булгаков[2]

# РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ПОДЛИННОСТИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ САПОНИНОВ В ТРАВЕ GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM

*[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Минздрава России, г. Уфа*
*[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва*

*Цель работы:* разработка критериев подлинности сырья и количественного определения суммы сапонинов в траве *Gynostemma pentaphyllum*.

*Материал и методы.* Объектом изучения явилась трава *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino, заготовленная в фазу цветения с 2017 по 2020 гг. на территории Республики Башкортостан из культивируемого вида. Подлинность изучаемого объекта и определение количественного содержания тритерпеновых сапонинов проводили спектрофотометрическим методом по реакции с серной кислотой.

*Результаты.* Критерием подлинности сапонинов в траве *Gynostemma pentaphyllum* является качественная реакция с серной кислотой концентрированной с последующим измерением УФ-спектров полученных комплексов. Разработку количественного определения суммы сапонинов проводили, подбирая наилучшие критерии экстрагирования: тип экстрагента, соответствие массы растительного материала и объема экстрагента, время извлечения, уровень измельчения сырья и стабильность реакции с серной кислотой концентрированной. По результатам исследования содержание суммы сапонинов в траве *G. pentaphyllum* составляет в среднем 17,24±0,07%.

*Выводы.* Разработаны критерии подлинности и методика количественного определения суммы сапонинов в сырье в пересчете на β-эсцин, которая легко воспроизводима, доступна и не трудоемка. Методика позволяет оценивать качество травы *Gynostemma pentaphyllum* по содержанию одной из групп основных биоактивных соединений – сапонинов.

***Ключевые слова:*** *Gynostemma pentaphyllum* трава, сапонины, β-эсцин, серная кислота концентрированная, спектрофотометрический метод.

E.Kh. Galiakhmetova, A.A. Nizamova, N.V. Kudashkina,
R.R. Galiakhmetova, S.R. Khasanova, T.V. Bulgakov

# DEVELOPMENT OF CRITERIA FOR AUTHENTICITY AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE AMOUNT OF SAPONINS IN GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM HERB

*The purpose of the work:* development of criteria for the authenticity of raw materials and the quantitative determination of the amount of saponins in *Gynostemma pentaphyllum* herb.

*Material and methods.* The object of study was *G. pentaphyllum* (Thunb.) Makino herb harvested in the flowering phase from 2017 to 2020 on the territory of the Republic of Bashkortostan from a cultivated species. The determination of the authenticity of raw materials and the quantitative content of the amount of triterpene saponins in *G. pentaphyllum* was carried out by the spectrophotometric method based on the reaction with sulfuric acid.

*Results.* The criterion for the authenticity of saponins in *Gynostemma pentaphyllum* is a qualitative reaction with concentrated sulfuric acid followed by measurement of the UV spectra of the obtained complexes. The development of the quantitative determination of the amount of saponins was carried out by selecting the optimal extraction conditions: the type of extractant, the ratio of the weight of the raw material and the volume of the extractant, the extraction time, the degree of grinding of the raw material and the reaction time with concentrated sulfuric acid. In accordance with the selected conditions, the amount of saponins in *G. pentaphyllum* herb averages 17.24±0.07%.

*Conclusions.* Authenticity criteria and a method for quantifying the amount of saponins in raw materials in terms of β-escin, which is easily reproducible, accessible and not time-consuming, have been developed. The technique allows to evaluate the quality of *Gynostemma pentaphyllum* herb by the content of one of the groups of the main bioactive compounds – saponins.

***Key words:*** *Gynostemma pentaphyllum* herb, saponins, β-escin, concentrated sulfuric acid, spectrophotometric method.

В состав рода *Gynostemma* Blume входит около 17 видов, встречающихся в Юго-Восточной Азии, 14 из которых – в Китае (*G. pentagynum, G. yixingense, G. cardiospermum, G. microspermum, G. aggregatum, G. laxiflorum, G. simplicifolium, G. laxum, G. burmanicum, G. pentaphyllum, G. guangxiense, G. compressum, G. longipes, G. caulopterum*) и 9 из них являются эндемичными видами (рис. 1) [6,7,8].

*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino («второй женьшень») привлекает пристальное внимание зарубежных ученых из-за схожести компонентного состава с женьшенем настоящим. Оба растения принадлежат к разным семействам и у них в качестве лекарственного сырья используются разные морфологические органы (*Gynostemma pentaphyllum*, Cucurbitaceae – трава; *Panax ginseng*, Araliaceae – корни), но их химический состав очень схож [1].

*G. pentaphyllum* применяется как источник полезных активных и синергических компонентов, в числе которых содержатся важные сапонины – гипенозиды с даммарановым скелетом в структуре (рис. 2).

*G. pentaphyllum* используется для получения чая «Jiaogulan» (Китай, сертификат № AR-16-SU-040016-01-EN) и капсулированных биологических добавок *Paradise Herbs* (Гиностемма, 60 вегетарианских капсул) и *Solaray* (экстракт корня гиностеммы, 410 мг, 60 растительных капсул). Лекарственные средства на основе сырья гиностеммы пятилистной обладают тонизирующими, адаптогенными, антиоксидантными, общеукрепляющими и другими фармакологическими свойствами [1,4,9].

Рис. 1. Ареал распространения рода Gynostemma
(использован из открытого доступа The International Plant Names Index)

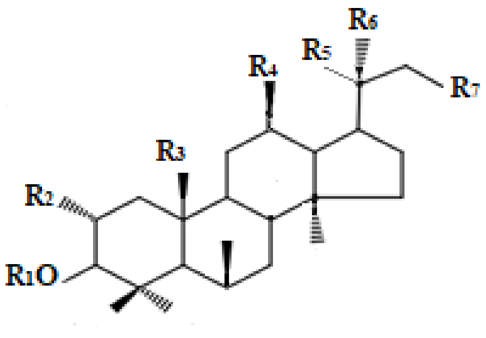



Рис. 2. Даммарановый скелет

*G. pentaphyllum* используется для получения чая «Jiaogulan» (Китай, сертификат № AR-16-SU-040016-01-EN) и капсулированных биологических добавок *Paradise Herbs* (Гиностемма, 60 вегетарианских капсул) и *Solaray* (экстракт корня гиностеммы, 410 мг, 60 растительных капсул). Лекарственные средства на основе сырья гиностеммы пятилистной обладают тонизирующими, адаптогенными, антиоксидантными, общеукрепляющими и другими фармакологическими свойствами [1,4,9].

*G. pentaphyllum*, адаптированная к умеренно континентальному климату Республики Башкортостан (географические координаты: 54°49'4" с. ш., 55°34'15" в. д.), представляет особый интерес. Доказано, что *G. pentaphyllum* содержит целый комплекс биологических соединений, таких как: полисахариды, витамины, фенольные соединения, сапонины, аминокислоты, макро- и микроэлементы [4]. Существенный вклад в химический состав и фармакологическую активность *G. pentaphyllum* вносят тритерпеновые сапонины – гипенозиды [5].

Применение в химико-фармацевтической практике нового вида лекарственного растительного сырья возможно при наличии разработанного нормативного документа, регламентирующего стандарты качества сырья.

Цель работы – разработка критериев подлинности и количественного определения суммы сапонинов в траве *G. pentaphyllum*.

**Материал и методы исследования**

Объектом экспериментальных исследований явилась трава *G. pentaphyllum*, заготовленная в фазу цветения с 2017 по 2020 гг. в Ботаническом саду-институте и на частных участках Уфимского района. В основе определения критерия подлинности по спектральным характеристикам и количественному содержанию суммы сапонинов в *G. pentaphyllum* траве лежит спектрофотометрический метод. Для исследований использовался двухлучевой спектрофотометр модели SHIMADZU UV-1800. В качестве стандартного образца (СО) был использован β-эсцин (CAS № 11072-93-8, производитель Santa Cruz Biotechnology). Статистический анализ результатов химического эксперимента проводили математическими методами, используя критерий Стьюдента по ГФ XIV [3].

В ходе эксперимента были изучены условия экстрагирования сапонинов из травы *G. pentaphyllum* и реакции сапонинов с серной кислотой концентрированной: размер частиц растительного материала (0,5;3;7 мм), вид экстрагента (30%;70%;95% спирт этиловый) и его количество (30;50;100;200;300 мл), время экстракции (30;50;90;120 мин) и время реакции с серной кислотой (5;10;15;20 мин) [4,5].

**Результаты и их обсуждения**

Ранее нами методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии установлено, что доминирующим тритерпеновым сапонином в траве *G. pentaphyllum* является β-эсцин [2].

Далее проводили спектральный анализ водно-спиртовых извлечений на спирте этиловом 70% *G. pentaphyllum* травы с растворами:

1) серной кислоты, концентрированной (1:5);

2) со смесью ледяной уксусной кислотой и серной кислотой концентрированной (2:4) по фармакопейной статье (ФС.2.5.0039.15 «Синюхи голубой корневища с корнями»), в которой также доминирующим является сапонин β-эсцин (рис. 3) [3].

Рис. 3 демонстрирует совпадение максимумов поглощения спектра извлечения (кривая 2) с максимумами раствора стандарта (кривая 1) (262, 322, 384 нм). Выделение сапонинов согласно методике ФС «Синюхи голубой корневища с корнями» не показало совпадения максимумов спектров извлечения из травы и раствора стандарта. Поэтому было решено при разработке методики использовать способ образования окрашенных соединений сапонинов с серной кислотой концентрированной.

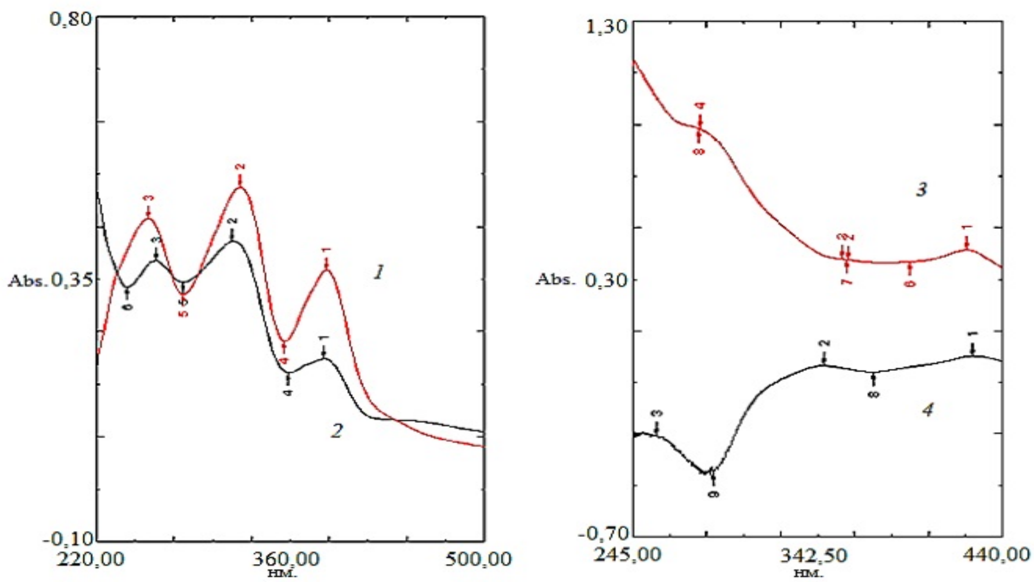



Рис. 3. Спектры поглощения исследуемых растворов: 1 – раствор СО β-эсцина; 2 –извлечение G.pentaphyllum травы с серной кислотой; 3 – раствор СО β-эсцина; 4 – извлечение G.pentaphyllum травы со смесью кислот

Рис. 3 демонстрирует совпадение максимумов поглощения спектра извлечения (кривая 2) с максимумами раствора стандарта (кривая 1) (262, 322, 384 нм). Выделение сапонинов согласно методике ФС «Синюхи голубой корневища с корнями» не показало совпадения максимумов спектров извлечения из травы и раствора стандарта. Поэтому было решено при разработке методики использовать способ образования окрашенных соединений сапонинов с серной кислотой концентрированной.

Для разработки критериев подлинности сапонинов в траве *G. pentaphyllum* предлагается использовать качественную реакцию с серной кислотой концентрированной с последующим изучением спектральных характеристик. Спектр поглощения полученного раствора с серной кислотой (аналитический эффект: при нагревании раствора происходит красно-оранжевое окрашивание) обнаруживает максимум поглощения при 262±2, 322±2, 384±2 нм и соответствует раствору СО β-эсцина (рис. 4).

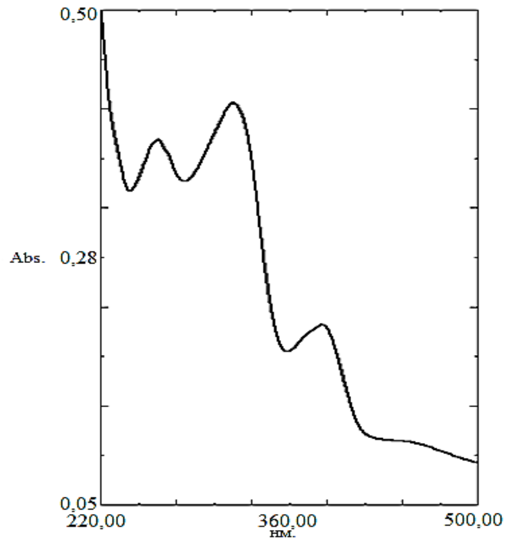



Рис. 4. Спектр водно-спиртового извлечения G. pentaphyllum травы с серной кислотой

Проведенные исследования доказывают рациональность определения суммы сапонинов в пересчёте на β-эсцин. Поэтому следующим этапом исследований была разработка методики количественного определения сапонинов в траве *G. pentaphyllum*.

В табл. 1 приведены оптимальные условия, необходимые для полного истощения сырья и извлечения сапонинов из *G. pentaphyllum* травы.

Таким образом, в ходе экспериментального исследования были определены оптимальные параметры количественного определения тритерпеновых сапонинов в объекте изучения.

В связи с тем, что при использовании многостадийного процесса пробоподготовки вероятность возникновения относительной ошибки возрастает, был сделан альтернативный выбор в пользу одностадийного процесса экстракции сырья, при котором происходит максимальный выход сапонинов.

Результаты количественного определения разработанной методики в *G. pentaphyllum* траве проводили в трех сериях и шести повторностях (табл. 2).

Из экспериментальных данных следует, что сумма сапонинов в пересчёте на β-эсцин в *G. pentaphyllum* траве составляет в среднем 17,24±0,07%. Относительная погрешность средних результатов анализа не превышает 5%.

Таблица 1

Оптимальные условия для количественного определения суммы сапонинов в G. pentaphyllum траве (N=6)

| Условия | Содержание суммы сапонинов, % | Условия | Содержание суммы сапонинов, % |
|---|---|---|---|
| Экстрагент (спирт этиловый), % | | Степень измельченности, мм | |
| 30 | 9,42±0,47 | 0,5 | 9,67±0,48 |
| 70 | 11,41±0,57 | 3 | 11,41±0,57 |
| 95 | 9,95±0,50 | 7 | 10,72±0,53 |
| Время экстракции, мин | | Время реакции с концентрированной серной кислотой, мин | |
| 30 | 12,17±0,61 | 5 | 16,76±0,33 |
| 50 | 16,39±0,81 | 10 | 17,26±0,07 |
| 90 | 17,26±0,07 | 15 | 16,28±0,81 |
| 120 | 17,01±0,05 | 20 | 16,35±0,82 |
| Соотношение сырье-экстрагент | | | |
| 1:30 | | 11,41±0,57 | |
| 1:50 | | 12,36±0,61 | |
| 1:100 | | 15,77±0,78 | |
| 1:200 | | 17,26±0,07 | |
| 1:300 | | 16,85±0,05 | |

Таблица 2

Результаты определения суммы сапонинов в G. pentaphyllum траве

| № серии | Среднее значение, % | Метрологические характеристики |
|---|---|---|
| 1 | 17,24 | f=5<br>$S_{\bar{y}}$=0,01663<br>Ea=0,04<br>Eотн=0,23 |
| 2 | 17,22 | f=5<br>$S_{\bar{y}}$=0,02251<br>Ea=0,06<br>Eотн=0,34 |
| 3 | 17,26 | f=5<br>$S_{\bar{y}}$=0,02677<br>Ea=0,07<br>Eотн=0,40 |

**Выводы**

1. В процессе экспериментальных исследований разработаны критерии подлинности сырья и количественного определения суммы сапонинов в *G. pentaphyllum* траве.

2. Установлено, что критерием подлинности для сапонинов в *G. pentaphyllum* траве является качественная реакция с серной кислотой концентрированной. Полученные продукты реакции тритерпеновых сапонинов с серной кислотой при спектральном анализе имеют максимумы поглощения 262±2, 322±2, 384±2 нм, соответствующие раствору стандартного образца β-эсцина.

3. Разработанные методики качественного и количественного анализа легко воспроизводимы, доступны, не трудоемки и позволяют оценивать подлинность и качество *G. pentaphyllum* травы по содержанию одной из основных биоактивных соединений – сапонинов (17,24±0,07%).

***Сведения об авторах статьи:***

**Галиахметова Эльвира Халитовна** – к. фарм. н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru.

**Низамова Альфина Ансафовна** – к. фарм. н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alfina.nizamova@bk.ru.

**Кудашкина Наталья Владимировна** – д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: phytoart@mail.ru.

**Галиахметова Рената Ринатовна** – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: farmakognosia@yandex.ru.
**Хасанова Светлана Рашитовна** – д. фарм. н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svet-khasanova@yandex.ru.
**Булгаков Тимур Вилюрович** – к. фарм. н., ведущий специалист допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (института) ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 105005, г. Москва, Елизаветинский переулок, 10, стр. 1. E-mail: tricster@inbox.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленовская, Л.М. Gynostemma pentaphyllum (Cucurbitaceae): компонентный состав и биологическая активность / Л.М. Беленовская, А.Л. Буданцев, Н.В. Битюкова // Растительные ресурсы. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 443-495.
2. Высокоэффективная тонкослойная хроматография при анализе тритерпеновых сапонинов Gynostemma pentaphyllum / А.А. Низамова, Э.Х. Галиахметова, Н.В. Кудашкина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 5. – С. 21-26.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека, 2018. – Режим доступа: http://www.femb.ru/.
4. Низамова, А.А. Фармакогностическое изучение травы гиностеммы пятилистной (Gynostemma pentaphyllum THUNB.): автореф. дис. … канд. фарм. наук. – Пермь, 2022. – 24 с.
5. Пат. RU 2 790 821 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/15, A61K 36/42. Способ количественного определения сапонинов в траве гиностеммы пятилистной / Э.Х. Галиахметова, А.А. Низмова, Н.В. Кудашкина; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федереации. – № 2022118006; заявл. 01.07.2022; опубл. 28.02.2023, Бюл. № 7.
6. Craib, W.G. Cucurbitaceae. Florae Siamensis Enumeratio 1 / W.G. Craib. – 1931. – Vol.1. – P. 750-770.
7. Flora of China [Электронный ресурс], 2011. URL: http://www.efloras.org/.(дата обращения 11.09.2023).
8. The International Plant Names Index. [Электронный ресурс]. URL: https://www.ipni.org (дата обращения 08.07.2020).
9. Wang, T-X. Bioassay-guided isolation and identification of anticancer and antioxidant compounds from Gynostemma pentaphyllum (Thunb.) Makino / T-X. Wang, M-M. Shi, J-G. Jiang // RSC Advances. – 2018. – Vol. 8, № 21. – P. 23181-23190.

## REFERENCES

1. Belenovskaya L.M., Budantsev A.L., Bityukova N.V. Gynostemma pentaphyllum (Cucurbitaceae): component composition and biological activity. Rastitelnye resursy. 2018; 54(4): 443-495. (In English).
2. Nizamova A.A., Galiakhmetova E.Kh., Kudashkina N.V. [et al.] High-performance thin-layer chromatography in the analysis of triterpene saponins Gynostemma pentaphyllum. Bashkortostan Medical Journal. 2021; 16 (5): 21-26. (In Russ).
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV Edition: Scientific Center for Expertise of Medical Devices. Link: Available from URL: http://femb.ru/femb/pharmacopea.php (as of December 10, 2021). (In English).
4. Nizamova, A.A. Farmakognosticheskoe izuchenie travy ginostemmy pyatilistnoi (Gynostemma pentaphyllum THUNB.): avtoref. dis. … k-ta farm. nauk. Perm'. 2022: 24. (In Russ).
5. Pat. RU 2 790 82` C1 Russian Federation, MPK G01N 33/15, A61K 36/42. Method for the quantitative determination of saponins in gynostemma pentaphyllum / E.Kh. Galiakhmetova, A.A. Nizamova, N.V. Kudashkina; zayavitel' i patentoobladatel' federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. – № 2022118006; zayavl. 01.07.2022; opubl. 28.02.2023, Byul. № 7. (In Russ).
6. Craib, W.G. Cucurbitaceae. Florae Siamensis Enumeratio 1 / W.G. Craib. 1931; 1: 750-770. (In English).
7. Flora of China. 2011. Link: Available from URL: http://www.efloras.org/. (In English). The determination of antioxidant activity of ethanol extracts of Gynostemma pentaphyllum / A.A. Nizamova, E.Kh. Galiakhmetova, K.S. Mochalov, N.V. Kudashkina // Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2021; 17 (1): 91-98. (In English).
8. The International Plant Names Index. Link: Available from URL: https://www.ipni.org (as of July 08, 2020). (In English).
9. Wang, T-X. Bioassay-guided isolation and identification of anticancer and antioxidant compounds from Gynostemma pentaphyllum (Thunb.) Makino / T-X. Wang, M-M. Shi, J-G. Jiang // RSC Advances. 2018; 8 (21): 23181-23190. (In English).

УДК 547.775, 615.214.2


С.О. Шепилова, Е.Э. Клен, А.Ф. Идрисова, И.Л. Никитина

# РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ 3-БРОМ-1-(1,1-ДИОКСОТИЕТАН-3-ИЛ)-4-НИТРО-N-ФЕНИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-5-АМИНА

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

Производные пиразола нашли широкое применение как антикоагулянты, противоопухолевые, психотропные и противовоспалительные средства. Среди тиетансодержащих пиразолов найдены соединения с антидепрессивной активностью, перспективные для дальнейших углубленных исследований, одним из которых является 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (**I**).

*Цель работы.* Исследование физических, физико-химических свойств и спектральных характеристик перспективной субстанции 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1*H*-пиразол-5-амина для разработки методов определения ее подлинности.

*Материал и методы.* Объектом исследования явились 3 опытные партии 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (I). Растворимость определена в воде и различных органических растворителях. Инфракрасные спектры (ИК-спектры) зарегистрированы на спектрофотометре «Инфралюм ФТ-02», УФ-спектры – на приборе «Shimadzu UV-1800». Для определения подлинности проводили реакцию с раствором натрия гидроксида 20%. Температура плавления измерена капиллярным методом на приборе «SMP 30». Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках «Sorbfil» ПТСХ-АФ-А-УФ. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на газо-жидкостном хроматографе с квадрупольным масс-селективным детектором Agilent MSD 5977B.

*Основные результаты.* Впервые изучены методы определения подлинности перспективной биологически активной субстанции 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амина (**I**). Установлено, что субстанция представляет красновато-коричневый кристаллический порошок, легко растворимый в ацетоне и диметилформамиде и практически не растворим в воде и спирте. Температура плавления субстанции **I** от 182,6 до 184,0ºС. Анализ субстанции **I** методом ИК-спектроскопии позволил идентифицировать полосы поглощения, принадлежащие пиразольному циклу и заместителям. В УФ-спектре регистрируются два максимума при 457,17 нм и 277,50 нм и один минимум поглощения при 364,78 нм. Для подтверждения подлинности предложены тонкослойная хроматография и газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием. В результате реакции с 10% раствором натрия гидроксида образуется ярко-красное окрашивание.

*Выводы.* На основании результатов исследования физических, физико-химических свойств и спектральных характеристик 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-N-фенил-1*H*-пиразол-5-амина предложены методы определения подлинности.

***Ключевые слова:*** пиразол, подлинность, УФ-спектрофотометрия, ИК-спектрометрия, газовая хроматография, масс-спектрометрия.

S.O. Shepilova, E.E. Klen, A.F. Idrisova, I.L. Nikitina

## DEVELOPMENT OF METHODS FOR THE IDENTIFICATION OF 3-BROMO-1-(1,1-DIOXOTIETHAN-3-YL)-4-NITRO-N-PHENYL-1H-PYRAZOL-5-AMINE

Pyrazole derivatives are widely used as anticoagulants, antitumor, psychotropic and anti-inflammatory agents. Among the thietane-containing pyrazoles, we have found compounds promising for further in-depth studies as antidepressants, one of which is 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-N-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine (I).

*The objective of the work* is to study the physical, physicochemical properties and spectral characteristics of the promising 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-N-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine substance for the development of methods for determining identification.

*Material and methods.* The object of the study was 3 experimental batches of 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-N-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine (I). The solubility of the chemical compound was determined in water and various organic solvents. IR spectra were recorded on the Infralum FT-02 spectrophotometer, UV spectra were recorded on the Shimadzu UV-1800. To determine identification, a reaction with a 20% sodium hydroxide solution was carried out. The melting point was measured by the capillary method on the "SMP 30" device. Thin-layer chromatography was performed on "Sorbfil" PTSH-AF-A-UV plates. Chromato-mass spectra were recorded on a gas-liquid chromatograph with an Agilent MSD 5977B quadrupole mass-selective detector.

*The main results*. Methods for determining the identification of a promising biologically active substance of 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-N-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine (I) have been studied for the first time. It was found that the substance is a reddish-brown crystalline powder, easily soluble in acetone and dimethylformamide, and practically insoluble in water and alcohol. The melting point of substance I is from 182.6 to 184.0 °C. The analysis of substance I by IR spectroscopy made it possible to identify the absorption bands belonging to the pyrazole and substituents. Two peaks at 457.17 nm and 277.50 nm and one absorption minimum at 364.78 nm are recorded in the UV spectrum. Thin-layer chromatography and gas chromatography with mass spectrometric detection are proposed to confirm identification. As a result of the reaction with a 10% sodium hydroxide solution, a bright red staining is formed.

*Conclusions.* Based on the results of the study of the physical, physicochemical properties and spectral characteristics of 3-bromo-1-(1,1-dioxothiethane-3-yl)-4-nitro-N-phenyl-1*H*-pyrazole-5-amine, methods for determining identification are proposed.

***Key words***: pyrazole, identification, UV spectrophotometry, infrared spectrometry, gas chromatography, mass spectrometry.

Производные пиразола нашли широкое применение в медицине. Согласно данным веб-ресурса Drug-bank [1] одобрено более 30 производных пиразола в качестве лекарственных средств с антикоагулянтой [2], противоопухолевой [3], психотропной [4] и противовоспалительной активностью [5]. На кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ ведется поиск новых антидепрессантов среди тиетансодержащих производных 1,2,4-триазола [6] и пиразола [7,8]. Найдены перспективные для дальнейших углубленных исследований соединения, одним из которых является 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (**I**) (рис. 1), который в тесте принудительного плавания проявляет выраженный антидепрессивный эффект, сравнимый с эффектом классического антидепрессанта амитриптилина [9]. В связи с этим возникает необходимость в исследовании его физических, физико-химических свойств и разработке методов определения подлинности с целью контроля качества для дальнейших фармакологических исследований.

Предпочтительными методами определения подлинности субстанций согласно Европейской и Российской фармакопеям является комбинация нескольких современных физико-химических методов, обеспечивающих надежную идентификацию фармацевтических субстанций и обнаружение примесей [10].

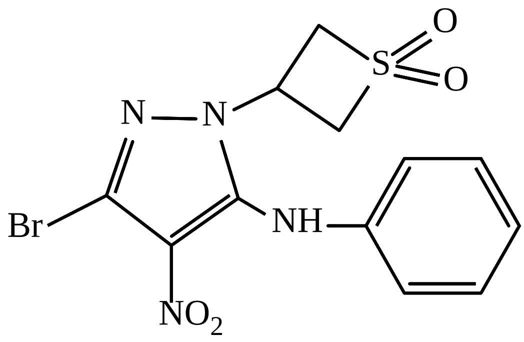
### Цель работы

Исследование физических и физико-химических свойств, спектральных характеристик перспективной субстанции 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амина для разработки методов определения подлинности.

### Материал и методы

Объектом исследования служили 3 опытные серии субстанции **I**, химическая структура которых, согласно IUPAC выглядит так: 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амин (**I**) (рис. 1).

Анализ субстанции **I** осуществлялся на основании требований Государственной Фармакопеи РФ XIV издания [11]. Описание исследуемой субстанции проводили в соответствии с ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции». Растворимость определяли в воде и в органических растворителях разной полярности (хлороформ, этанол, ацетон, диметилформамид) в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость».



**I**

Рис. 1. Структурная формула субстанции I

Температуру плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP 30 в соответствии с ОФС.1.2.1.0011.18 «Температура плавления».

Регистрацию ИК-спектров проводили на спектрометре Инфралюм ФТ-02 в таблетках с калия бромидом в интервале 400-4000 $см^{-1}$ с разрешением 4 $см^{-1}$ согласно ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области». Отнесение полос поглощения в ИК-спектре осуществлялось в соответствии с литературными данными [12, 13].

УФ-спектры регистрировали в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». Измерения проводили в растворе субстанции **I** с концентрацией 0,002% в 0,1 М натрия гидроксида на приборе «Shimadzu UV-1800» в области от 220 до 780 нм.

1. Хроматографию осуществляли на пластинках «Sorbfil» ПТСХ-АФ-А-УФ (ТУ 26-11-17-89) в соответствии с ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография». В качестве подвижной фазы использовали три системы растворителей: 1 - бензол: метанол: ледяная уксусная кислота (в объемном соотношении 11:2:1); 2 – хлороформ: метанол: аммиак (в объемном соотношении 9:1:0,1); 3 – хлороформ: этанол (в объемном соотношении 9:1). Навески опытных серий исследуемой субстанции **I** массой 20 мг растворяли в 10 мл диметилформамида, на линию старта хроматографической пластинки «Sorbfil» размером 3×7,5 см наносили 5 мкл раствора испытуемого соединения. Пластинку с нанесенными пробами подсушивали в сушильном шкафу при температуре 60°С в течение 5 мин, затем помещали в хроматографическую камеру и хроматографировали восходящим способом. Для визуализации пятен использовали обработку хроматограмм с помощью УФ-света при длине волны 254 нм.

Хромато-масс-спектры соединения **I** зарегистрированы на газо-жидкостном хроматографе с квадрупольным масс-селективным детектором Agilent MSD 5977B (США) в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Газовая хроматография» и «Масс-спектрометрия». Газ-носитель – гелий (1,0 мл/мин). Интерфейс ионизации – электронный удар (70 эВ). Хроматографическое разделение проводили на кварцевой капиллярной колонке HP–5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм). Объем вводимой пробы для всех измерений составлял 1 мкл. Температура испарителя и интерфейса составляла 250°С, время анализа – 30 мин. Диапазон сканируемых масс – от 40 до 500 m/z. Экспериментальные данные регистрировали и обрабатывали с помощью программного пакета Qualitative Analysis 10.0.

*Приготовление раствора субстанции I для хромато-масс-спектрометрии.* К 1 мг субстанции **I** добавляли 1 мл диметилформамида. Затем доводили до объема 10 мл 95 % этиловым спиртом.

*Реакция определения подлинности субстанции **I** с 10% раствором натрия гидроксида:* к 5 мг субстанции **I** добавляли 2 мл воды, перемешивали, затем добавляли 2-3 капли раствора натрия гидроксида 10% и интенсивно перемешивали. В результате образуется раствор ярко-красный цвета.

**Результаты и обсуждения**

Представленные для исследования 3 опытные серии субстанции **I** синтезированы реакцией 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-1*H*-пиразола с анилином при кипячении в этанола в течение 9 ч [9]. Структура соединения подтверждена данными ЯМР-спектроскопии.

Внешний вид субстанция **I** – красновато-коричневый кристаллический порошок, без запаха, легко растворимый в ацетоне, диметилформамиде, практически не растворима в воде, этиловом спирте, хлороформе (табл. 1).

Интервал значений температуры плавления всех исследуемых серий субстанции **I** от182,6 до 184,0ºС (табл. 2).

Таблица 1

Растворимость субстанции I

| Растворители | Растворимость субстанции I |
|---|---|
| Вода | Практически не растворим |
| Этиловый спирт 95% | Практически не растворим |
| Хлороформ | Практически не растворим |
| Ацетон | Легко растворим |
| Диметилформамид | Легко растворим |

Таблица 2

Температура плавления опытных серий субстанции I

| Серия | Среднее значение температуры плавления по результатам 3-х измерений каждой серии, °С | Интервал значений температуры плавления по результатам измерений всех серий, °С |
|---|---|---|
| 1 | 182,6 | 182,6-184,0 |
| 2 | 184,0 | |
| 3 | 183,2 | |

Анализ ИК-спектров субстанции **I** позволил идентифицировать некоторые полосы поглощения, принадлежащие пиразольному циклу и заместителям: тиетан-1,1-диоксидному циклу, 4-нитрогруппе, брому в положении $C^3$ и фрагменту амина по положению $C^5$ (рис. 2). В ИК-спектре регистрируются валентные колебания: пиразольного цикла при 1265, 1483, 1559 $см^{-1}$ (C-N, C=N, C=C); $NO_2$-группы – около 1339 $см^{-1}$ (симметричные) и 1549 $см^{-1}$ (антисимметричные); связи C-Br – около 1064 $см^{-1}$. В области 3307-3350 $см^{-1}$ регистрируются валентные колебания NH-группы фрагмента анилина. Присутствие в ИК-спектрах соединения **I** полос поглощения колебаний связей $SO_2$ группы при 1140 и 1321 $см^{-1}$ подтверждает наличие тиетан-1,1-диоксидного цикла. Полученные результаты по 3 сериям показали, что положения и интенсивности полос поглощения валентных колебаний характерных функциональных групп субстанции **I** практически идентичны, что демонстрирует возможность использования ИК-спектрометрии для определения подлинности.

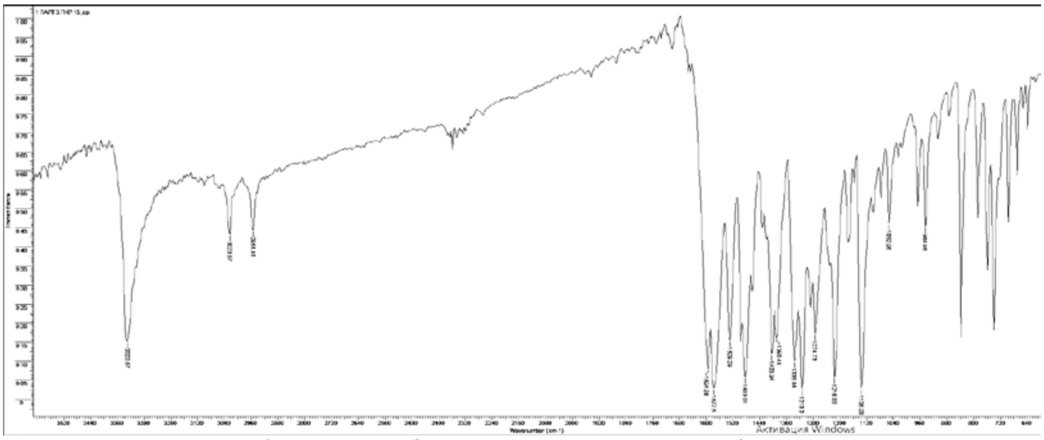


Рис. 2. ИК-спектр субстанции I, снятый в диске с калия бромидом

Изучены спектры поглощения в УФ-спектре и видимой области одной опытной серии субстанции **I**. Установлено, что в УФ-спектре 0,002% раствора субстанции **I** в 0,1 М растворе натрия гидроксида (рис. 3) в интервале длин волн от 220 до 780 нм регистрируются два максимума при 277,50±0,5 нм и 457,17±1 нм и один минимум поглощения при 364,78±0,5 нм. Среднее значение удельного показателя поглощения субстанции **I** в максимуме поглощения при 457,17 нм составляет 214 и при 277,50 нм – 633.

Полученные данные позволяют рекомендовать спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях для определения подлинности субстанции **I**.

Результаты ТСХ 3-х опытных серий субстанции **I** приведены в табл. 3. Установлено, что в 1-ой и 2-ой системах проявлений в УФ-свете регистрируется одна зона адсорбции округлой формы с четкими границами, а в 3-й системе зона адсорбции имеет вытянутую форму. Среднее значение R*f* в 1-й системе составляет 0,48; во 2-й – 0,72; в 3-й – 0,70. Полученные данные подтверждают пригодность 1-й и 2-й хроматографических систем для идентификации субстанции **I**.

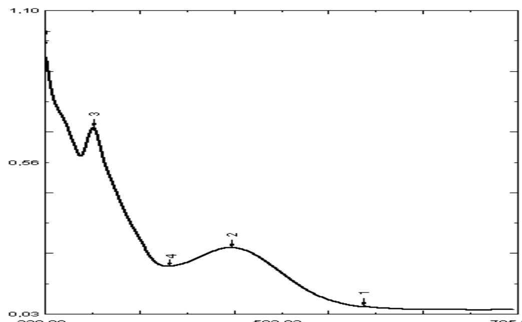



Рис. 3. УФ-спектр 0,002% раствора субстанции I, снятый в 0,1М растворе натрия гидроксида

В результате регистрации хромато-масс-спектров субстанции **I**, установлено, что время удерживания субстанции **I** в среднем составляет 22,53 мин (табл. 4). Помимо основного пика на хроматограмме наблюдаются 2 пика примесей.

Анализ масс-спектров субстанции **I** показал, что молекулярный ион регистрируется в виде 2-х пиков, различающихся на две массовые единицы – 385,95 и 387,94 m/z, что объясняется наличием атома брома, существующего в виде двух стабильных изотопов в соотношении 79Br:81Br = 1:1 [14]. Максимальным по интенсивности является ион с m/z 207,03 (100,0%), обусловленный отрывом тиетандиоксидного цикла и фенильного заместителя (рис. 4).

Для идентификации *примеси, имеющей время удерживания 21,58 мин,* проанализирован ее масс-спектр, в котором пик молекулярного иона имеет m/z 353,92 и может быть отнесен к 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амину. Необходимо проведение дальнейших исследований с использованием стандартных образцов субстанции **I** и примеси 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-N-фенил-1*H*-пиразол-5-амина.

Наличие нитрогруппы позволяет предложить реакцию образования ацисоли с водным раствором натрия гидроксида для обнаружения субстанции **I**. Реакция субстанции **I** с 10% раствором натрия гидроксида приводит к образованию раствора ярко-красного цвета. Поэтому реакцию с 10% раствором натрия гидроксида можно рекомендовать для определения подлинности субстанции **I**.

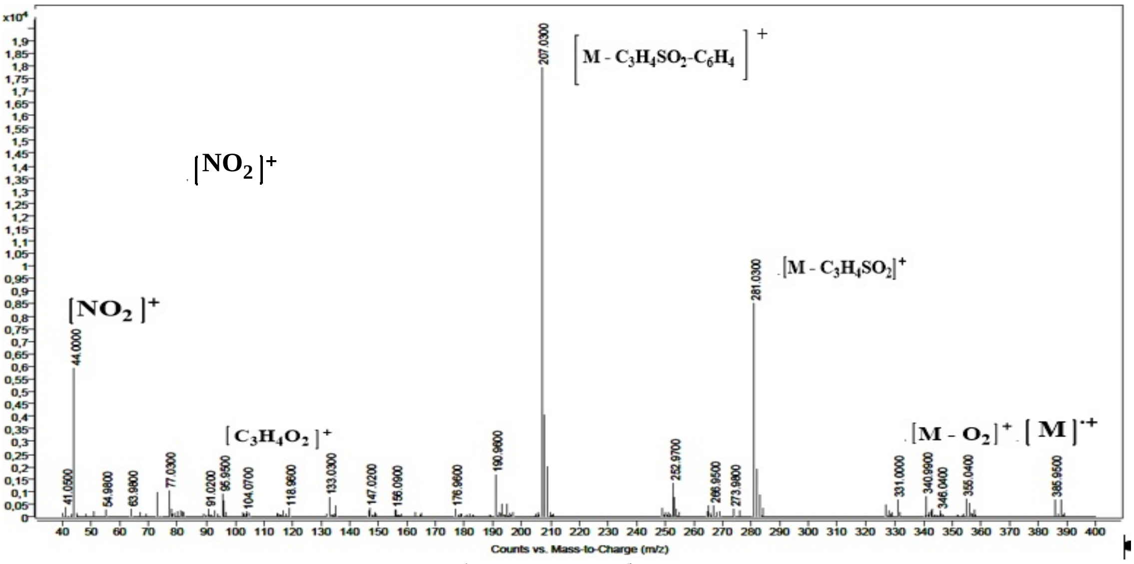



Рис. 4. Масс-спектр субстанции I

Таблица 3

Значения зон адсорбции Rf опытных серий субстанции I

| Хроматографическая система | Значение Rf | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Опытные серии субстанции I | | | |
| | 1-я | 2-я | 3-я | Среднее значение |
| 1-я | 0,49 | 0,48 | 0,47 | 0,48 |
| 2-я | 0,70 | 0,73 | 0,72 | 0,72 |
| 3-я | 0,68 | 0,72 | 0,70 | 0,70 |

Таблица 4

Хромато-масс-спектрометрические данные субстанции I

| Серия | Основное вещество | | Примеси | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $t_R$ | [M] | $t_R{}^1$ | [M] | $t_R{}^2$ | [M] |
| 1-я | 22,53 | 385,95 | 21,59 | 353,96 | 9,00 | 280,85 |
| 2-я | 22,53 | 385,94 | 21,58 | 353,92 | 7,512 | 281,01 |
| 3-я | 22,54 | 385,95 | 21,58 | 353,92 | 9,00 | 280,80 |

Примечание. $t_R$- время удерживания, мин.

## Заключение и выводы

В результате анализа 3-х серий субстанции 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амина (**I**) определены следующие показатели: описание, растворимость и температура плавления. Для определения подлинности можно также рекомендовать спектрофотометрию в УФ и видимой областях спектра, спектрометрию в инфракрасной области, тонкослойную хроматографию, а также качественную реакцию с 10% раствором натрия гидроксида, которые после проведения валидации могут быть включены в нормативную документацию на субстанцию 3-бром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-4-нитро-*N*-фенил-1*H*-пиразол-5-амина (**I**).

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00144). Масс-спектрометрические исследования выполнены в лаборатории, оснащенной за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).*

***Сведения об авторах статьи:***

**Шепилова Светлана Олеговна** – заочный аспирант 4-го года обучения кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetikshepilova@mail.ru.

**Клен Елена Эдмундовна** – д. фарм. н., зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: klen_elena@yahoo.com.

**Идрисова Асия Фаиловна** – магистрант 1-го года обучения кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: asyaliven@gmail.com.

**Никитина Ирина Леонидовна** – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: irennixleo@gmail.com.

## ЛИТЕРАТУРА

1. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration / Wishart David S., Knox Craig, A.C. Guo [et al.] // Nucleic Acids Research. – 2006. – Vol.34, № 1. – P. 668-672.
2. Apixaban // Reactions Weekly. – 2021. – Vol. 1843, № 1. – P. 62.
3. Гордеева, О.О. Таргетная терапия кризотинибом немелкоклеточного рака лёгкого с транслокацией Alk: Полная Регрессия Опухоли / О.О. Гордеева, А.А. Мещеряков, Н.А. Мещерякова // Российский Онкологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 1-2. – С. 51-55.
4. Binding and neuropharmacological profile of zaleplon, a novel nonbenzodiazepine sedative/hypnotic / H. Noguchi [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2002. – Vol. 434, № 1-2. – P. 21-28.
5. Emery, P. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison / P. Emery, H. Zeidler, T.K. Kvien // The Lancet. – 1999. – Vol. 354, № 9196. – P. 2106-2111.
6. Патент РФ № RU 2785340. 1-(1,1-Диоксотиетан-3-ил)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-1,2,4-триазол-4-ий бромид, проявляющий антидепрессивную активность / Е.Э. Клен, И. Л. Никитина, Г. А. Розит [и др.]. Заявл. 15.03.2022. Опубл. 06.12.2022. Бюл. № 34.
7. Реакции тииранов с NH-гетероциклами: II1. С-бром/нитро-1-(тиетан-3-ил)пиразолы - удобные синтоны для получения замещенных 1-(тиетан-3-ил)пиразолов / Е.Э. Клен [ и др.] // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58, № 9. – С. 926-935.
8. Синтез и биологическая активность 5-алкокси- и 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразолов / Ф. А. Халиуллин [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 3. – С. 15-20.
9. Патент РФ № RU 2801039C1. 5-Аминозамещенные тиетансодержащие 3-бром-4-нитропиразолы с антидепрессивной активностью / Е. Э. Клен, И.Л. Никитина, С. О. Шепилова, Е.А. Никитина, В.Н. Павлов, А.В. Самородов, Ф. А. Халиуллин. Заявл. 24.11.2022. Опубл. 01.08.2023. Бюл. № 22.
10. Ковалева, Е.Л. Стандартизация фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «Таблетки» / Е.Л. Ковалева. – М.: Гриф и К, 2012. – 288 с.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. Т. I. [Электронный ресурс] – М.: 2018. URL: http://www.femb.ru (дата обращения: 10.07.23).
12. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. – Москва: Мир – 2006. – Стр. 439.
13. Шепилова, С.О. Исследование строения 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетанил-3)-1H-пиразолов методом ИК-спектроскопии / С.О. Шепилова, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин // Башкирский химический журнал. – 2022. – Т.29, №3. – С. 40-43.
14. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл. – БИНОМ. Лаб. Знаний: 2011.

## REFERENCES

1. Wishart David S. [et al.], DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration // Nucleic Acids Research. 2006; 34(1): 668-672. (In English).
2. Apixaban // Reactions Weekly. 2021; 1843(1): 62. (In English).
3. Gordeeva O.O., Meshcheryakov A.A., Meshcheryakova N.A. Targeted therapy with crizotinib for non-small cell lung cancer with Alk translocation: Complete Tumor Regression // Russian Journal of Oncology. 2019; 24(1–2): 51-55. (In Russ).
4. Noguchi H. [et al.] Binding and neuropharmacological profile of zaleplon, a novel nonbenzodiazepine sedative/hypnotic // European Journal of Pharmacology. 2002; 434(1–2): 21-28. (In English).
5. Emery, P. [et al.] Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison // The Lancet. 1999; 354(9196): 2106-21112. (In English).
6. Patent of the Russian Federation No. RU 2785340. 1-(1,1-Dioxothietan-3-yl)-4-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,2,4-triazol-4-im bromide, showing antidepressant activity / E.E. Klen, I. L. Nikitina, G. A. Rozit [et al.]. Appl. 15.03.2022. Published 06.12.2022. Bulletin No. 34. (In Russ).
7. Klen E.E. [et al.] Reactions of Thiiranes with NH Heterocycles: II. C-Bromo/Nitro-1-(thietan-3-yl)pyrazoles as Convenient Synthons for Substituted 1-(Thietan-3-yl)pyrazoles //Russ J Org Chem. 2022; 58(9): 1192–1199 (2022). https: //doi.org/10.1134/ S1070428022090020. (In Russ).
8. Khaliullin, F.A., Klen, E.E., Pavlov, V.N. [et al.] Synthesis and Biological Activity of 5-alkoxy- and 5-amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietan-3-yl)-1H-pyrazoles. Pharm Chem J. 2022; 56(3): 316–320 https://doi.org/10.1007/s11094-022-02636-9. (In Russ).
9. Patent of the Russian Federation No. RU 2801039C1. 5-Amino-substituted thietane-containing 3-bromo-4-nitropyrazoles with antidepressant activity / E.E. Klen, I.L. Nikitina, S. O. Shepilova, E.A. Nikitina, V.N. Pavlov, A.V. Samorodov, F. A. Khaliullin. Appl. 24.11.2022. Published 01.08.2023. Bulletin No. 22. (In Russ).
10. Kovaleva, E.L. Standardization of pharmaceutical substances and preparations in the dosage form "Pills". Moscow: Grif i K, 2012. 288 p. (In Russ).
11. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii 14 izd. Vol 1. Moscow, 2018. URL: URL: http://www.femb.ru (date of application: 10.07.23) (in Russ.).
12. Prech, E. Determination of the structure of organic compounds. Tables of Spectral Data / E. Prech, F. Bulmann, K. Affolter. – M. World:, 2006. (In Russ).
13. Shepilova S.O., Klen E.E., Khaliullin F.A. Study of the structure of 5-amino-substituted 3-bromo-4-nitro-1-(thietanyl-3)-1H-pyrazoles by IR spectroscopy // Bashkir Chemical Journal. 2022; 29 (3): 40-43 doi: 10.17122 / bcj-2022-3-40-43. (In Russ).
14. Silverstein, R. Spectrometric identification of organic compounds / R. Silverstein, F. Webster, D. Kiml. - BINOM. Lab. knowledge, 2011. (In Russ).

УДК 615.322


А.С. Шереметьева, А.Ю. Каретникова, Н.А. Дурнова

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА И ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТА ПОРСОЛТА

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов*

*Цель* – изучить влияние экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего на антидепрессивную активность мышей по тесту Порсолта.

*Материал и методы*. Оценку антидепрессивной активности животных проводили с помощью теста Порсолта на 1-е, 8-е и 15-е и 21-е сутки эксперимента. Мыши были разделены на 6 групп – контрольную и пять опытных (по 6 животных в каждой), получавших внутрижелудочно амитриптилин (10 мг/кг), спиртовой экстракт тимьяна ползучего, водный экстракт тимьяна ползучего, спиртовой экстракт тимьяна Маршалла, водный экстракт тимьяна Маршалла (концентрация густого экстракта составляла 100 мг/кг) в течение 21 суток эксперимента. Животные контрольной группы получали питьевую воду в эквивалентном количестве.

*Результаты*. Спиртовые и водные экстракты тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в дозе 100 мг/кг не показали статистически значимого увеличения времени активного плавания и снижения иммобилизации на протяжении 21-х суток эксперимента по сравнению с группой контрольных мышей. На 15- и 21-е сутки исследования время иммобилизации в опытных группах было статистически значимо выше по сравнению с группой животных, получавших только амитриптилин (10 мг/кг).

*Вывод*. Спиртовые и водные экстракты тимьянов Маршалла и ползучего в дозе 100 мг/кг показали отсутствие антидепрессивной активности в течение 21-х суток эксперимента.

***Ключевые слова***: тимьяна Маршалла, тимьян ползучий, экстракт, антидепрессивная активность.

A.S. Sheremetyeva, A.Yu. Karetnikova, N.A. Durnova

# COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF THYMUS MARSCHALLIANUS AND THYMUS SERPYLLUM EXTRACTS USING THE PORSOLT TEST

The *aim* is to study the effect of extracts of *Thymus marschallianus* Willd. and *Thymus serpyllum* L. on the antidepressant activity of mice in the Porsolt test.

*Material and methods*. The evaluation of the antidepressant activity of animals was carried out using the Porsolt test on the 1st, 8th, 15th and 21st days of the experiment. The mice were divided into 6 groups – a control group and five experimental ones (6 animals in each group) receiving intragastric amitriptyline (10 mg/kg), alcoholic extract of *Thymus serpyllum*, water extract of *Thymus serpyllum*, alcoholic extract of *Thymus marschallianus*, water extract of *Thymus marschallianus* (the concentration of the thick extract was 100 mg/kg) during 21 days of the experiment. The control group received drinking water in an equivalent amount.

*Results*. Alcoholic and water extracts of *Thymus marschallianus* and *Thymus serpyllum* at a dose of 100 mg/kg did not show a statistically significant increase in the time of active swimming or a decrease in immobilization during the 21 days of the experiment compared to the group of control mice. On the 15th and 21st days of the study, the immobilization time in the experimental groups was statistically significantly higher compared to the group of animals treated with amitriptyline (10 mg/kg).

*Conclusion*. Alcoholic and water extracts of *Thymus marschallianus* and *Thymus serpyllum* at a dose of 100 mg/kg showed no antidepressant activity during the 21-day experiment.

***Key words***: *Thymus marschallianus* Willd., *Thymus serpyllum* L., extract, antidepressant activity.

Тест принудительного плавания является классической моделью скрининга антидепрессантов на животных [1]. Согласно Porsolt et al. (1978), неподвижность, наблюдаемая у грызунов во время плавания, отражает поведенческое отчаяние, наблюдаемое при депрессии человека. В медицинской практике встречается «резистентная к терапии депрессия», для преодоления которой используют методы с заменой антидепрессанта или комбинированной терапией [2,3]. В связи с этим актуальным является поиск новых средств, в том числе растительного происхождения, обладающих антидепрессивной активностью. Ранее проведенные доклинические исследования антидепрессивной активности некоторых растительных экстрактов по тесту Порсолт (Porsolt) показали, что они способны снижать проявление депрессивных симптомов. Например, густой экстракт плодов боярышника кроваво-красного увеличивал время активных попыток крыс выбраться из воды, что было сравнимо с эффектом амитриптилина [4]; антидепрессивная активность отмечена у копеечника альпийского – увеличение латентного времени и уменьшение времени иммобилизации мышей [5]; экстракт зверобоя продырявленного у крыс с диабетом 2 типа значительно уменьшал период неподвижности по сравнению с контрольными, получавшими только средство для лечения диабета [6]; экстракт корней родиолы розовой дозозависимо увеличивал время плавания крыс и при введении его в дозе 20 мг/кг проявлял более сильный антидепрессантный эффект чем в сравнении с имипрамина (в дозе 30 мг/кг) или экстракта зверобоя продырявленного (в дозе 20 мг/кг) [7].

Среди растений рода *Thymus* антидепрессивная активность в тесте «принудительное плавание» была изучена у видов *T. fallax* Fisch. et C. A. Mey. (тимьяна обманчивого), *T. kotschyanus* Boiss. et Hohen. (тимьяна Кочи), *T. pubescens* Boiss. et Kotschy ex Celak. (тимьяна пушистого). Метанольные извлечения (5-320 мг/кг) и эфирные масла (0,1-0,7 мл/кг) из надземных частей значительно уменьшали период неподвижности животных по сравнению с контролем и проявляли дозозависимую антидепрессивную активность [8]. В другом эксперименте этанольный экстракт *T. kotschyanus* в дозах 150 и 250 мг/кг значительно уменьшал время неподвижности мышей по сравнению с контрольной группой [9].

Водный и этанольный экстракты тимьяна Маршалла (*Thymus marschallianus* Willd.) (100 мг/кг) показали антидепрессивную активность в тесте «подвешивание за хвост», эффект был промежуточным между группой негативного и позитивного (амитриптилин 10 мг/кг) контроля. У экстрактов тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L) такой зависимости не выявлено [10].

Других данных об антидепрессивной активности тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в литературе не представлено. В связи с этим актуальным является изучение антидепрессивных эффектов данных видов.

Цель исследования – изучить влияние экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего на антидепрессивную активность мышей с использованием теста Порсолта.

**Материал и методы**

Объект исследования – трава тимьяна Маршалла, которая собрана в окрестностях города Саратова в июне-июле 2020 г. в фазе цветения. Определение вида проводилось по ключу В.Н. Гладковой и Ю.Л. Меницкого по справочному пособию «Флора европейской части СССР» [11] и подтверждено ведущим специалистом по флоре Саратовской области д.б.н., профессором М.А. Березуцким. Сырье сушили в сухом, хорошо проветриваемом месте, затем измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм.

Экстракты из указанного растительного материала были приготовлены двумя разными способами:

1 – согласно требованиям ГФ XIV ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» (экстрагент – вода) [12];

2 – согласно методике [13] двухкратную экстракцию проводили 95% этиловым спиртом, упаривали и очищали хлороформом, затем полученную водную фракцию снова упаривали до получения густого экстракта. Использование данной методики обусловлено тем, что экстракт травы тимьяна Маршалла, полученный этим способом, ранее показал антимикробную [14,15], противоопухолевую [16] активность, а также незначительное влияние на когнитивные функции мышей [17].

Экспериментальное исследование было проведено на 36 беспородных мышах-самцах массой 33-40 г, возрастом 3 месяца. Животные содержались в условиях вивария с 12-часовым световым циклом, при постоянной температуре и влажности воздуха, со свободным доступом к пище и воде.

Все эксперименты проводились при соблюдении правил лабораторной практики (приказ Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. №708н), в соответствии с Женевской конвенцией «Internetional Guiding Principals for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.) и были одобрены этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета (протокол №4 от 1 декабря 2020 г.).

Животные были разделены на 6 групп – контрольную и пять опытных (по 6 животных в каждой). Мышам первой опытной группы внутрижелудочно вводили амитриптилин (А) в дозе 10 мг/кг (производитель ООО «Озон»), второй – внутрижелудочно вводили спиртовой экстракт тимьяна ползучего (ТПС), третьей – водный экстракт тимьяна ползучего (ТПВ), четвертой – спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (ТМС), пятой – водный экстракт тимьяна Маршалла (ТМВ) (концентрация густого экстракта составляла 100 мг/кг) в течение 21 суток эксперимента. Животные контрольной группы получали питьевую воду в эквивалентном количестве (К). Вводимая доза экстрактов обусловлена применением ее в ранее проведенных поведенческих тестах на лабораторных животных [10, 17], а также в экспериментах по изучению антимикробной [14] и противоопухолевой активностей [16].

Для оценки антидепрессивной активности животных проводили тест Порсолта на 1-е, 8-е, 15-е и 21-е сутки эксперимента. Во время выполнения тестирования осуществляли видеофиксацию плавания каждого животного, на основании которой оценивали суммарное время активного плавания и иммобилизации. Продолжительность составляла 3 минуты (укороченная процедура) [18-20].

Лабораторных животных из эксперимента выводили на 21-е сутки путем введения передозировки препаратов для наркоза (внутрибрюшинная комбинация Золетила (Virbac, Франция) и Ксиланита (Нита-Фарм, Россия) в дозе 0,1 мг/кг).

Обработка результатов проводилась с помощью программы «Statistica 12» (StatSoft®, США). Проверку выборок на нормальность распределения осуществляли методом Шапиро–Уилка (данные не соответствовали закону нормального распределения). Оценку статистической значимости результатов проводили с использованием методов непараметрической статистики для множественных сравнений: для сравнения независимых переменных применяли критерий Краскела-Уоллеса с использованием стандартного уровня значимости p<0,05. Для попарного сравнения после проведенного первичного анализа использовали U-критерий Манна–Уитини с перерасчетом уровня значимости. Для попарных апостериорных сравнений 6 групп была введена поправка Бонферони и принят уровень значимости p<0,01. Для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и квартили (25-й и 75-й – Q1 и Q3) [21].

**Результаты и обсуждение**

При оценке продолжительности времени суммарного сохранения активности в группах животных, получавших воду, амитриптилин, водный и спиртовой экстракты тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего при помощи критерия Краскела–Уоллеса были установлены отсутствие различий на 1-е и 7-е сутки эксперимента и наличие статистически значимых различий на 15-е и 21-е сутки эксперимента (табл. 1).

Таблица 1

Значения критерия Краскелла–Уоллеса на 1- – 21-е сутки эксперимента

| Показатель | Значение критерия | p |
|---|---|---|
| 1-е сутки эксперимента | | |
| Активное плавание | 8,6854 | 0,1223 |
| Иммобилизация | 7,7863 | 0,1684 |
| 8-е сутки эксперимента | | |
| Активное плавание | 6,9 | 0,2881 |
| Иммобилизация | 7,15 | 0,2097 |
| 15-е сутки эксперимента | | |
| Активное плавание | 12,08 | 0,0338 |
| Иммобилизация | 10,98 | 0,05 |
| 21-е сутки эксперимента | | |
| Активное плавание | 12,11 | 0,0333 |
| Иммобилизация | 13,054 | 0,0229 |

Для определения отличий между ними было проведено попарное сравнение всех групп, для этого применяли критерий Манна–Уитини с перерасчетом уровня значимости с поправкой Бонферрони. При попарном апостериорном сравнении групп на 15-е сутки исследования отмечали более длительное на 300% (p=0,01) сохранение времени активного плавания у группы мышей, получавших амитриптилин по сравнению с контролем. У животных, которым вводили ТПС, ТПВ, ТМС, ТМВ, этот показатель был незначимо выше, чем у группы контроля, но ниже по сравнению с группой животных, получавших амитриптилин – на 35% (p=0,1668), 43,6% (p=0,0453), 64% (p=0,055235) и 63,5% (p=0,0081) соответственно. На 21-е сутки время активного плавания у животных, получавших ТПС, ТПВ, ТМС, ТМВ, оставалось меньшим, чем у животных, которым вводили амитриптилин, на 52% (p=0,0281), 60,6% (p=0,3224), 55,7% (p=0,1206) и 30% (p=0,0045) и статистически значимо не отличалось от группы контроля. В динамике наблюдалось снижение времени активного плавания у мышей, получавших экстракты тимьяна ползучего (водный и спиртовой) и, наоборот, увеличение этого показателя у животных в группах, получавших экстракты тимьяна Маршалла (табл. 2).

При анализе времени иммобилизации по критерию Краскела–Уоллеса было установлено отсутствие статистически значимых различий между группами на 1-е и 7-е сутки исследования, но на 15-е и 21-е показаны статистически значимые различия по данному показателю (табл. 1). При апостериорных сравнениях (на 15-е сутки) время иммобилизации у мышей, получавших амитриптилин, было меньше по сравнению с контролем на 93,7% (p=0,01307). У животных в опытных группах суммарное время иммобилизации было выше, чем в группе животных, получавших амитриптилин: ТПС 88,9% (p=0,275), ТПВ 92,7% (p=0,0247), ТМС 94,0% (p=0,099), ТМВ 93,9% (p=0,0081), и статистически значимо не отличалось от контрольной группы. На 21-е сутки время иммобилизации у животных экспериментальных групп также было выше по отношению к группе мышей, которым вводили амитриптилин, на 80,9% (p=0,0275), 82,9% (p=0,0247), 80,7% (p=0,008) и 71,8% (p=0,0044) соответственно (табл. 3) и статистически значимо не отличалось от интактных животных.

Таблица 2

Показатели суммарного сохранения времени (в сек.) активного плавания белых мышей по тесту Порсолта (по критерию Манна–Уитни)

| Группы | 15-е сутки | 21-е сутки |
|---|---|---|
| | Me ($Q_1$, $Q_3$) | |
| Контроль | 60,5<br>(40,5; 76,5)<br>p=0,0082 | 132,5<br>(108,5; 148,25)<br>p=0,067 |
| Амитриптилин | 181<br>(126,25; 185,75) | 162,5<br>(135; 179,5) |
| Спиртовой экстракт тимьяна ползучего (ТПС) | 117,5<br>(61,5; 142,5)<br>p=0,1668 | 78<br>(53; 90,5)<br>p=0,0281 |
| Водный экстракт тимьяна ползучего (ТПВ) | 102<br>(52; 124)<br>p=0,0453 | 64<br>(49,75; 85,5)<br>p=0,3224 |
| Спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (ТМС) | 65<br>(48; 97)<br>p=0,0552 | 72<br>(50; 111)<br>p=0,1206 |
| Водный экстракт тимьяна Маршалла (ТМВ) | 66<br>(47,5; 71)<br>p=0,0081 | 113<br>(88; 113)<br>p=0,0045 |

Примечание. p – по сравнению с группой мышей, получавших амитриптилин; Me – медиана, Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили.

Таблица 3

Показатели суммарного времени (в сек.) иммобилизации белых мышей по тесту Порсолта (по критерию Манна–Уитни)

| Группы | 15-е сутки | 21-е сутки |
|---|---|---|
| | Me ($Q_1$, $Q_3$) | |
| Контроль | 111,5<br>(61,5; 125,25)<br>p=0,013 | 59,5<br>(39; 77,25)<br>p=0,065 |
| Амитриптилин | 7<br>(3; 34,25) | 22<br>(0; 40) |
| Спиртовой экстракт тимьяна ползучего (ТПС) | 63<br>(14,75; 91,5)<br>p=0,337 | 115<br>(96; 130,5)<br>p=0,0275 |
| Водный экстракт тимьяна ползучего (ТПВ) | 96<br>(47,75; 119,5)<br>p=0,020 | 128,5<br>(69,75; 134,75)<br>p=0,0247 |
| Спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (ТМС) | 116<br>(50,5; 132)<br>p=0,099 | 114<br>(35,5; 122)<br>p=0,008 |
| Водный экстракт тимьяна Маршалла (ТМВ) | 115<br>(105; 125)<br>p=0,0081 | 78<br>(78; 103)<br>p=0,0044 |

Примечание. p – по сравнению с группой мышей, получавших амитриптилин; Me – медиана, Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили.

Спиртовые и водные экстракты тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в дозе 100 мг/кг не показали статистически значимого увеличения времени активного плавания животных и снижения иммобилизации на протяжении 21-х суток эксперимента по сравнению с группой контрольных мышей. На 15-е и 21-е сутки исследования время иммобилизации в опытных группах было статистически значимо выше по сравнению с группой животных, получавших только амитриптилин (доза 10 мг/кг).

Ранее с использованием тестов «принудительного плавания» и «подвешивание за хвост» была изучена антидепрессивная активность другого вида тимьяна – *T. kotschyanus* [9], в котором отмечено значительное снижение депрессивноподобного поведения у мышей, получавших перорально экстракт 150 и 250 мг/кг один раз в день в течение семи дней по сравнению с контрольными животными. Следует отметить, что в данном исследовании не было положительной контрольной группы животных, получавших лекарственный препарат с антидепрессантным действием, что не позволило оценить степень выраженности проявляемого экстрактом антидепрессивного эффекта.

В другом эксперименте была изучена антидепрессивная активность в тесте «принудительного плавания» метанольных экстрактов (5-320 мг/кг) и эфирных масел (0,1-0,7 мл/кг) *T. fallax*., *T. kotschyanus*. и *T. pubescens* [8]. В качестве положительного контроля в тесте был использован имипрамин (5, 10 и 20 мг/кг). В интерпретации авторов экстракты и эфирные масла уменьшали период неподвижности животных по сравнению с отрицательным контролем и проявляли дозозависимую антидепрессивную активность. Авторы описывают статистическую значимость полученных результатов с помощью теста Стьюдента–Ньюмана–Кейлса, достоверность p>0,05 [8]. Продолжительность неподвижности мышей, получавших экстракт *T. fallax* (80, 160 и 320 мг/кг), была аналогична имипрамину в дозе 20 мг/кг (p>0,05), что не позволяет сравнить полученные результаты.

Ранее нами было проведено изучение антидепрессивной активности экстрактов, приготовленных по аналогичным методикам в тесте «подвешивание за хвост» [10]. Схема эксперимента была также аналогична – длительность составила 21 сутки, тест проводили на 1-е, 8-е, 15-е и 21-е сутки. В результатах экспериментов выявлены различия: в тесте «подвешивание за хвост» спиртовой экстракт тимьяна ползучего (100 мг/кг) показал антидепрессивный эффект на 1-е сутки эксперимента; для водного экстракта антидепрессивная активность не установлена; спиртовой экстракт тимьяна Маршалла (100 мг/кг) показал антидепрессивный эффект на 8-е сутки, водный – на 1-е. В тесте «принудительного плавания» изучаемые экстракты увеличивали время активного плавания с 15-х суток.

Таким образом, изменения показателей в данном исследовании, проведенном с помощью теста Порсолта, свидетельствуют об отсутствии антидепрессивной активности у исследуемых экстрактов в дозировке 100 мг/кг. Результаты эксперимента обусловливают необходимость увеличения дозы и более продолжительного исследования эффектов вводимых веществ, так как в аналогичном эксперименте с *T. kotschyanus* в дозе 150 и 250 мг/кг наблюдалось снижение депрессивноподобного поведения у мышей по сравнению с группой контрольных животных.

**Вывод**

Спиртовые и водные экстракты тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в дозе 100 мг/кг показали отсутствие антидепрессивной активности в течение 21-х суток эксперимента.

***Сведения об авторах статьи:***

**Шереметьева Анна Сергеевна** – ст. преподаватель кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО СГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья,112. E-mail: anna-sheremetyewa@yandex.ru.

**Каретникова Алена Юрьевна** – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: alyona.karetnikova@mail.ru.

**Дурнова Наталья Анатольевна** – д.б.н., доцент, зав. кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО СГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья,112. E-mail: ndurnova@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Porsolt, R. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre Eur J Pharmacol. – 1978. – Vol. 47, № 4. – P. 379-391.
2. Або, Х. М. Депрессия, резистентная к терапии: новые определения и подходы к лечению / Х.М. Або, Е.Н. Примышева // Научный электронный журнал «Меридиан». – 2021. – № 5 (58). – С. 84-86
3. Мазо, Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению / Г.Э. Мазо, С.Е. Горбачев, Н.Н. Петрова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – №2 – С. 87-96.
4. Диуретическая и антидепрессивная активность густого экстракта из плодов боярышника кроваво-красного / В.А. Куркин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 18-22.
5. Исследование психотропных свойств экстрактов некоторых растений / И.М. Баркин [и др.] // Национальное здоровье. – 2020. – № 1. – С. 30-33.
6. Beneficial effect of Hypericum perforatum on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model / Husain, G. M. [et al.] // Acta Polon. Pharmaceut. – 2011. – Vol. 68, № 6. – С. 913-918.
7. Comparative study of Rhodiola preparations on behavioral despair of rats / A. Panossian, [et al.] // Phytomedicine. – 2008. – Vol. 15, № 1-2. – С. 84-91.
8. Morteza-Semnani, K. Effects of Essential Oils and Extracts from Certain Thymus. Species on Swimming Performance in Mice / K. Morteza-Semnani, M. Mahmoudi, G. Riahi // Pharmaceutical Biology. – 2007. – Vol. 45, № 6. – С. 464-467.
9. Doosti, M. H. The effect of ethanolic extract of Thymus kotschyanus on cancer cell growth in vitro and depression-like behavior in the mouse / M.H. Doosti, K. Ahmadi, M. Fasihi-Ramandi // Journal of traditional and complementary medicine. – 2018. – Vol. 8, № 1. – С. 89-94.
10. Сравнительное исследование антидепрессивной активности экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в тесте «подвешивание за хвост» на беспородных мышах-самцах / А.Ю. Каретникова [и др.] // Традиционная медицина. – 2022. – №3 (69). – С. 52–58.
11. Федоров А.А. Флора европейской части СССР / А.А. Федоров, Ю.Л. Меницкий. – Л.: Наука, 1978. – 259 с.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание [Электронный ресурс]. URL: https://femb.ru/record/pharmacopea14
13. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью: пат. № 2482863 Рос. Федерация; заявл. 15.02.2012; опубл.: 27.05.2013. Бюл. № 15. 11 с.
14. Шереметьева, А.С. Исследование антимикробной активности водно-спиртового экстракта тимьяна Маршалла / А.С. Шереметьева, Н.А. Дурнова, С.В. Райкова // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения. – М.: ФГБНУ ВИЛАР, 2019. – С. 509-514.
15. Антимикробная активность экстрактов тимьяна Маршалла и тимьяна ползучего в отношении клинических штаммов микроорганизмов / А.С. Шереметьева [и др.] // Традиционная медицина. – 2021. – №3 (66). – С. 27-32.
16. Шереметьева, А.С. Противоопухолевая активность in vivo водного и спиртового экстрактов Thymus marschallianus Willd. / А.С. Шереметьева, А.М. Напшева, Н.А. Дурнова // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №6. – С. 476-484.
17. Сравнительное исследование влияния экстрактов тимьяна Маршалла на когнитивные функции мышей в радиальном лабиринте А.С. Шереметьева [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т. 19, №4. – С. 443-449.
18. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / В.Н. Каркищенко [и др.] // Биомедицина. – 2011. – №1. – С. 72-74.
19. Фролова, Г.А. Этологические эффекты антиэстрогенного и антиандрогенного воздействия на самок и самцов белых крыс, отличающихся по уровню депрессивности / Г.А. Фролова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – №4. – С. 110-116.

20. Влияние различной аверсивной среды на потребление кислорода в мышцах и крови у мышей в условиях теста «Принудительное плавание» / А.В. Воронков [и др.] // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7. – №3. – С. 148-157.
21. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – №4. – С. 5-37.

## REFERENCES

1. Porsolt RD., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. Eur J Pharmacol. 1978;47(4):379–391 (In Engl) DOI: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
2. Abo Kh.M, Primysheva E.N. Depressiya, rezistentnaya k terapii: novye opredeleniya i podkhody k lecheniyu (Therapy-resistant depression: new definitions and treatment approaches). Nauchnyi ehlektronnyi zhurnal Meridian. 2021;5(58):84–86 (In Russ)
3. Mazo G.E., Gorbachev S.E., Petrova N.N. Modern strategies of diagnostic and management for antidepressant nonresponse). Vestnik of Saint Petersburg university. Medicine. 2008;(2):87–96 (In Russ)
4. Kurkin V.A., Kurkina, A.V., Zaitseva, E. N. [et al.] Neurotropic and diuretic activity of thick extract of the blood-red hawthorn’s fruits. Bulletin of siberian medicine. 2015;14(3):18–22 (In Russ).
5. Barkin I.M., Fedorova Yu.S., Kulpin P.V., Suslov N.I. Research of psychotropic properties of extracts of some plants. National health. 2020;(1):30–33 (In Russ).
6. Husain GM., Chatterjee SS., Singh PN., Kumar V. Beneficial effect of Hypericum perforatum on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model. Acta Polon. Pharmaceut. 2011;68(6):913–918 (In Engl).
7. Panossian A., Nikoyan N., Ohanyan N. [et al.] Comparative study of Rhodiola preparations on behavioral despair of rats. Phytomedicine. 2008;15(1-2):84–91 (In Engl) DOI: 10.1016/j.phymed.2007.10.003.
8. Morteza-Semnani K., Mahmoudi M., Riahi G. Effects of essential oils and extracts from certain Thymus. Species on swimming performance in mice. Pharmaceutical Biology. 2007;45(6):464–467 (In Engl) DOI: 10.1080/13880200701389177
9. Doosti MH., Ahmadi K., Fasihi-Ramandi M. The effect of ethanolic extract of Thymus kotschyanus on cancer cell growth in vitro and depression-like behavior in the mouse. Journal of traditional and complementary medicine. 2018;8(1):89–94 (In Engl) DOI: 10.1016/j.jtcme.2017.03.003.
10. Karetnikova A.Yu., Sheremetyeva A.S., Moskvina A.O., Durnova N.A. Comparative study of the antidepressant activity of Thymus marschallianus Willd. and Thymus serpyllum L. extracts in the tail suspension test on outbred male mice. Traditsionnaya meditsina. 2022;3(69):52–58 (In Russ) DOI: 10.54296/18186173_2022_3_52.
11. Fedorov AA, Menitskii YL. Flora evropeiskoi chasti SSSR (Flora of the European part of the USSR). Leningrad: Nauka, 1978:259 (In Russ).
12. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIV izdanie (State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition) [Ehlektronnyi resurs]. URL: https://femb.ru/record/pharmacopea14
13. Sposob poluchenija suhogo jekstrakta iz rastitel'nogo syr'ja, obladajushhego biologicheskoj aktivnost'ju (A method for obtaining a dry extract from plant raw materials with biological activity): pat. № 2482863 Ros. Federacija; zajavl. 15.02.2012; opubl.: 27.05.2013. Bjul. № 15. 11 s. (In Russ).
14. Sheremetyeva A.S., Durnova N.A., Raikova S.V. Research of antimicrobial activity water-alcohol extract Thymus marchallianus. Sovremennye tendentsii razvitiya tekhnologii zdorov'esberezheniya. Moskva: FGBNU VILAR, 2019.2019:509–514. (In Russ).
15. Sheremetyeva A.S., Shapoval O.G., Frolkova A.V., Durnova N.A. Antimicrobial activity of extracts of Thymus marschallianus and Thymus serpyllum against clinical strains of microorganisms. Traditsionnaya meditsina. 2021;3(66):27–32. (In Russ). DOI: 10.54296/18186173_2021_3_27
16. Sheremetyeva A.S., Napsheva A.M., Durnova N.A. Antitumor activity in vivo of aqueous and alcoholic extracts of Thymus marschallianus Willd. Pharmacy & Pharmacology. 2021;9(6):476–484 (In Russ). DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-476-484.
17. Sheremetyeva A.S., Karetnikova A.Yu., Durnova N.A. [et al.] Comparative study of the effect of Thymus marschallianus Willd. extracts on the cognitive functions of mice in the radial maze. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2021;19(4):443–449 (In Russ) DOI: 10.17816/RCF194443-449.
18. Karkischenko V.N., Kapanadze G.D., Dengina S.E. [et al.] Working out of a technique for physical endurance of small laboratory animals for studying of different medicine. Biomedicine. 2011; (1):72-74 (In Russ).
19. Frolova G.A Comparative ethological characteristics of males and females of white rats in porsolt test in blocking receptors of sex hormone. Proceeding of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2016(4):110-116 (In Russ).
20. Voronkov A.V., Gerashchenko A.D., Pozdnyakov D. I. [et al.] Effects of various aversive environments on oxygen consumption of muscle and blood in mice under conditions of the "forced swimming" test. Pharmacy & Pharmacology. 2019;7(3):148-157 (In Russ) DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-3-148-157.
21. Grzhibovsky A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Analysis of quantitative data in three or more independent groups using statistica and spss software: parametric and non-parametric tests. Science & Healthcare. 2016;(4):5-37 (In Russ).

# УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 331.5+ 615.014


А.С. Орлов, Л.С. Каширина

## АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ТЕНДЕНЦИЙ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ ТРУДА В ПРОИЗВОДСТВЕННОМ СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

В соответствии с утвержденной концепцией технологического развития России на период до 2030 года для реализации целей высокотехнологических отраслей экономики необходимо наличие достаточного количества высококвалифицированных специалистов. Поскольку производство лекарственных средств относится к основным направлениям технологического суверенитета, обеспечение отечественных фармацевтических предприятий кадрами становится одной из важнейших государственных задач.

*Цель исследования* – анализ российского фармацевтического рынка труда в производственном сегменте и определение дальнейших перспектив его развития для кадрового обеспечения отечественных предприятий, занимающихся производством лекарственных средств.

*Материал и методы.* Отчеты рекрутинговых агентств, актуальные объявления на открытые вакантные должности компаний, производителей лекарственных средств, и активных фармацевтических субстанций. Данные сайтов для абитуриентов о количестве бюджетных мест в высших учебных заведениях по направлениям подготовки химическая технология и биотехнология. В ходе работы применялись такие методы анализа, как обобщение, методы логического, системного и сравнительного анализа.

*Результаты и обсуждение.* На основании проведенного исследования был установлен дефицит специалистов предприятий по производству лекарственных средств в ряде федеральных округов РФ. Проведен анализ распределения вакансий, открытых на фармацевтических предприятиях, в результате которого выявлена нехватка персонала в ряде структурных подразделений, таких как производственный и коммерческий департаменты, а также департамент разработки и развития. Изучены реализуемые в ряде вузов России образовательные программы, направленные на подготовку специалистов в сфере технологии фармацевтического производства и выявлена необходимость расширения количества бюджетных программ с целью полного обеспечения потребности отрасли в высококвалифицированных кадрах.

*Заключение.* На отечественном фармацевтическом рынке труда наблюдается явный дефицит компетентных кадров, о чем свидетельствует большое число открытых вакансий по всей территории России. Распределение вакансий по промышленным департаментам позволяет сделать вывод о фокусировке фармацевтических предприятий не только на производстве лекарственных средств, но и на инновационной разработке, коммерческом продвижении, формировании индивидуального фармацевтического бренда. Профильные вузы, ведущие подготовку специалистов, способны обеспечить отрасль кадрами лишь на 45%, что говорит о необходимости увеличения финансируемых за счет государства учебных мест для сохранения и дальнейшего увеличения набранных темпов развития российской фармацевтической отрасли.

***Ключевые слова:*** фармацевтический рынок труда, технологический суверенитет, дефицит кадров фармацевтической отрасли, распределение вакансий фармацевтических предприятий.

A.S. Orlov, L.S. Kashirina

## ANALYSIS OF THE MODERN RUSSIAN LABOR MARKET TRENDS IN THE MANUFACTURING SEGMENT OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

In accordance with the approved concept of Russia's technological development for the period up to 2030, in order to achieve the goals of high-tech sectors of the economy, a sufficient number of highly qualified specialists is required. Given that the production of medicines was attributed to the main areas of technological sovereignty, the provision of domestic pharmaceutical enterprises with personnel becomes one of the most important state tasks.

*The objective of the study* is to analyze the current situation in the Russian pharmaceutical labor market in the manufacturing segment and to determine further prospects for its development for the staffing of domestic enterprises involved in the production of medicines.

*Material and methods* include recruiting agency reports data, up-to-date announcements for open vacancies of pharmaceutical companies and active pharmaceutical ingredients. Data from websites for applicants on the number of state-funded places in higher educational institutions in the fields of chemical technology and biotechnology. In the course of the work, such methods of analysis as generalization, methods of logical, systemic and comparative analysis were used.

*Results and discussion*. According to the study, there is a shortage of specialists at the enterprises manufacturing medicines in a number of federal districts of the Russian Federation. An analysis of the distribution of vacancies opened at pharmaceutical enterprises was made, as a result of which a shortage of personnel was revealed in a number of structural divisions, such as the production and commercial departments, as well as the design and development department. The educational programs implemented in a number of Russian universities aimed at training specialists in the field of pharmaceutical production technology were studied, and the need to expand the number of existing budget programs in order to fully meet the needs of the industry in highly qualified personnel was identified.

*Conclusion*. There is a clear shortage of competent personnel in the domestic pharmaceutical labor market, as evidenced by the large number of open vacancies throughout Russia. The distribution of vacancies by industrial departments allows us to conclude that pharmaceutical enterprises focus on not only the production of medicines, but also on innovative development, their commercial promotion, and the formation of an individual pharmaceutical brand. Specialized universities that train professionals in the field are able to provide the industry with only 45% of personnel, which indicates the need to increase state-funded training places in order to maintain and further increase the momentum of development of the Russian pharmaceutical industry.

***Key words:*** pharmaceutical labor market, technological sovereignty, shortage of personnel in the pharmaceutical industry, distribution of vacancies at pharmaceutical enterprises.

В соответствии с утвержденной концепцией технологического развития России на период до 2030 года для реализации целей высокотехнологических отраслей экономики требуется наличие достаточного количества высококвалифицированных специалистов [1]. Поскольку производство лекарственных средств относится к основным направлениям технологического суверенитета, обеспечение отечественных фармацевтических предприятий кадрами становится одной из важнейших государственных задач [2].

В настоящее время перед промышленными фармацевтическими предприятиями, занимающимися производством лекарственных средств, стоит ряд важных задач, в числе которых: увеличение объемов и изменение структуры производства для удовлетворения имеющихся потребностей населения, инновационное замещение импорта, повышение доли экспорта и дальнейшая интеграция в мировую систему лекарственного обращения, формирование конкурентной рыночной среды внутри страны. Для выполнения поставленных задач в условиях непростой геополитической обстановки важным является обеспечение потребности фармацевтических предприятий в высококвалифицированных кадрах [3, 4].

Цель работы состоит в проведении анализа сложившейся ситуации на российском фармацевтическом рынке труда в производственном сегменте и в определении дальнейших перспектив развития для кадрового обеспечения отечественных предприятий, занимающихся производством лекарственных средств.

**Материал и методы**

Анализ рынка труда базировался на основании отчетов рекрутинговых агентств и актуальных объявлениях на вакантные должности компаний, производителей лекарственных средств, и активных фармацевтических субстанций. На основании полученных данных определялись группы наиболее востребованных специалистов, оценивались распределение востребованности и наличие кадров в различных регионах страны. В ходе работы применялись такие методики аналитического подхода, как обобщение, методы логического, системного и сравнительного анализа.

**Результаты и обсуждение**

Предприятия фармацевтической промышленности располагаются в большинстве регионов России. Основная их часть расположена в европейской части страны, образуя несколько фармацевтических кластеров: кластер фармацевтической и медицинской промышленности Санкт-Петербурга в Северно-Западном федеральном округе; Ярославский фармацевтический кластер, кластер фармацевтики, биотехнологии и биомедицины в Обнинске, биотехнологический кластер «Пущино» и «Физтех XXI» в Московской области в Центральном федеральном округе, Волгоградский химико-фармацевтический кластер в Южном федеральном округе. В Уральском федеральном округе находится уральский биомедицинский кластер. В Сибирском федеральном округе образованы четыре крупных кластера: биофармацевтический кластер в Новосибирской области, кластер «Фармацевтика и медицинская техника» в Томской области, Алтайский фармацевтический кластер и медико-фармацевтический кластер «Приангарье» в Иркутской области [5]. В Дальневосточном регионе пока еще нет единого фармацевтического кластера, однако планируется создание биомедицинского кластера «Русский». В настоящее время в регионе функционируют несколько крупных предприятий, таких как ОАО «Дальхимфарм», ЗАО «Ист фарм», ГУП «Сахамедпром» [6].

По данным анализа крупнейшей российской интернет платформы HeadHunter в области медицины и фармацевтики на каждые 12 активных резюме приходится 10 вакансий (hh-индекс равен 1,2), что ниже показателей большинства профессиональных областей. Отношение активных резюме к вакансиям, отражающее степень дефицитности специалистов, по федеральным округам, в которых имеются фармацевтические кластеры, представлено в табл. 1. Наименьшая конкуренция среди соискателей установлена в Дальневосточном федеральном округе, а наибольшая – в Центральном [7].

Таблица 1

Показатель дефицитности специалистов в области медицины и фармацевтики по федеральным округам Российской Федерации

| Федеральный округ | Показатель дефицитности(hh-индекс) |
|---|---|
| Центральный | 1,6 |
| Северо-Западный | 1,1 |
| Южный | 1 |
| Уральский | 0,6 |
| Сибирский | 0,6 |
| Дальневосточный | 0,4 |

Основываясь на открытых вакансиях каждого из предприятий перечисленных выше фармацевтических кластеров, была проведена оценка востребованности специалистов на предприятиях фармацевтической отрасли (табл. 2). При проведении оценки учитывались исключительно предприятия, участники фармацевтических кластеров, производящие лекарственные средства, и/или активные фармацевтические субстанции, а организации, специализирующиеся на производстве медицинского оборудования, оказывающие дистрибьюторские услуги и информационную поддержку на фармацевтическом рынке, не принимались в расчет.

По количеству открытых вакансий на предприятиях фармацевтической отрасли можно судить о значительном превосходстве по данному показателю Северо-Западного и Центрального федеральных округов. В них темпы развития наукоемких отраслей в целом выше, чем в среднем по стране, больше возможностей реализации инновационных стратегий развития, быстрее осуществляется привлечение инвестиций, более концентрированным является размещение финансовых и трудовых ресурсов, географическое положение выгоднее и, следовательно, транспортное обеспечение устойчивее [8,9]. В Дальневосточном и Уральском округах открытых вакансий меньше из-за большей специализации отраслей данных регионов на машиностроении, рыбной, лесной промышленности и добыче полезных ископаемых, машиностроении, горно-химической промышленности соответственно [10,11].

Таблица 2

Результаты оценки востребованности специалистов фармацевтической отрасли в различных федеральных округах Российской Федерации

<table>
<tr><th>Федеральный округ</th><th>Кластер</th><th>Число предприятий</th><th>Число предприятий по округам</th><th>Число вакансий по кластерам</th><th>Число вакансий по округам</th><th>Среднее число вакансий на предприятие</th></tr>
<tr><td>Северо-западный</td><td>Кластер фармацевтической и медицинской промышленности Санкт-Петербурга</td><td>34</td><td>34</td><td>528</td><td>528</td><td>16</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Центральный</td><td>Ярославский фармацевтический кластер</td><td>9</td><td rowspan="4">110</td><td>112</td><td rowspan="4">561</td><td rowspan="4">6</td></tr>
<tr><td>Кластер фармацевтики, биотехнологии и биомедицины в Обнинске</td><td>36</td><td>192</td></tr>
<tr><td>Биотехнологический кластер «Пущино»</td><td>44</td><td>126</td></tr>
<tr><td>«Физтех XXI»</td><td>21</td><td>131</td></tr>
<tr><td>Южный</td><td>Волгоградский химико-фармацевтический кластер</td><td>5</td><td>5</td><td>79</td><td>79</td><td>16</td></tr>
<tr><td>Уральский</td><td>Уральский биомедицинский кластер</td><td>11</td><td>11</td><td>31</td><td>31</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Сибирский</td><td>Биофармацевтический кластер Новосибирской области</td><td>15</td><td rowspan="4">83</td><td>43</td><td rowspan="4">264</td><td rowspan="4">4</td></tr>
<tr><td>Кластер «Фармацевтика и медицинская техника»</td><td>41</td><td>43</td></tr>
<tr><td>Алтайский фармацевтический кластер</td><td>24</td><td>110</td></tr>
<tr><td>Медико-фармацевтический кластер «Приангарье»</td><td>3</td><td>68</td></tr>
<tr><td>Дальневосточный</td><td>Дальневосточный кластер</td><td>3</td><td>3</td><td>47</td><td>47</td><td>16</td></tr>
</table>

На следующем этапе исследования был проведен анализ распределения открытых вакансий по департаментам фармацевтических предприятий, результаты которого представлены на рисунке. Анализ проводился на основе открытых вакансий различных фармацевтических предприятий Северо-Западного федерального округа.

В результате проведенного анализа было установлено, что большинство вакансий предполагают трудоустройство в производственном департаменте (22%), но, учитывая то, что на любом типичном предприятии фармацевтической отрасли зачастую более половины штата относится к производственному департаменту, этот показатель ниже ожидаемого. Это объясняется тем, что большую часть сотрудников производственного департамента составляют люди, непосредственно выполняющие короткие производственные операции, не требующие высокой квалификации и, соответственно, найти подобных специалистов не составляет большого труда при относительно высокой заработной плате в отрасли в целом.

Следует отметить достаточно высокую долю вакансий, приходящихся на коммерческий департамент, что не характерно для предприятий, занимающихся производством лекарственных средств. В последнее время при выборе препаратов для лечения рекомендации врачей являются далеко не единственным фактором, влияющим на принятие решений о покупке того или иного лекарственного препарата. В сегменте рецептурных препаратов данная тенденция менее выражена, чем в безрецептурном. На выбор лекарственного препарата также оказывают влияние информация, размещенная в открытых источниках, отзывы окружения, реклама, советы провизоров и фармацевтов. В этих условиях для сохранения конкурентных преимуществ на рынке предприятия все больше делают упор на формирование собственного бренда, работу с врачебным сообществом и аптечными сетями через медицинских представителей, создание рекламы и развитие интернет-страниц отдельных препаратов, что в конечном итоге дает высокие результаты [12]. Этим можно объяснить растущую потребность в специалистах коммерческого департамента фармацевтических предприятий.

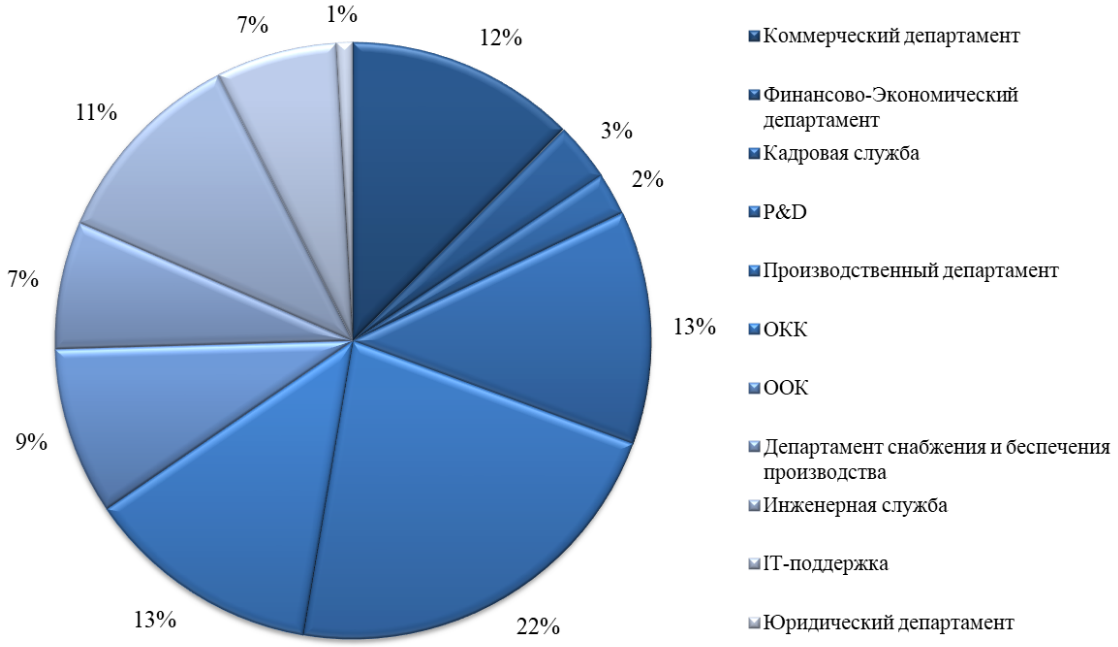



Рис. Результаты анализа распределения открытых вакансий по департаментам фармацевтических предприятий, расположенных в Северо-Западном федеральном округе

Стоит также отметить высокую долю вакансий, имеющихся в департаменте разработки и развития лекарственных препаратов. Это связано с тем, что большинство отечественных производителей специализируется на производстве дженериковых препаратов, так как процессы разработки, доклинических и клинических исследований для создания инновационных лекарственных препаратов требуют значительных временных и финансовых затрат, которые большинство предприятий отрасли не могут себе позволить. Некоторым предприятиям тяжело дается организация производства дженериков в соответствии с требованиями GMP, так как отрасль в целом длительное время находилась в стагнации. Однако ведущие фармацевтические предприятия начинают делать упор на разработку инновационных лекарственных препаратов, или формируется нацеленность отрасли на биотехнологический сектор. Уход с рынка лекарственных препаратов большого числа зарубежных производителей требует от российских компаний сосредоточения усилий на замещении препаратов уходящих компаний, чем и объясняется большой интерес к научным сотрудникам в области разработки и развития лекарственных средств[13,14,15].

Помимо анализа распределения вакансий по департаментам проводилось и ранжирование вакантных мест по уровню карьерной ступени, которое показало, что 13% вакансий открыты на занятие руководящих должностей, а остальные 87% на должности рабочих и специалистов.

На данный момент в России 12 вузов осуществляют подготовку по направлению «Химическая технология» (Бакалавриат – 18.03.01 и Магистратура – 18.04.01) по профилям фармацевтического производства. Общее число выделенных бюджетных мест по данному направлению составляет 494. В тройку лидеров по числу бюджетных мест, выделенных для подготовки будущих специалистов фармацевтической отрасли, по направлению «Химическая технология» входят Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (28,1%), Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (17,4%), МИРЭА – Российский технологический университет (11,3%). По направлению подготовки «Биотехнология» (Бакалавриат – 19.03.01 и Магистратура-19.04.01) с тем же профилем обучение осуществляется в 11 вузах с общим количеством бюджетных мест, равным 551. По числу выделенных бюджетных мест с большим отрывом две лидирующие позиции занимают Национальный исследовательский университет ИТМО и Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева с общей долей 40,1% [16].

Оценивая обеспеченность отрасли кадрами с профильным образованием, важно учитывать и то, что не все выпускники развивают свою профессиональную карьеру по полученному направлению подготовки. По данным ТАСС, по направлению подготовки, соответствующему полученному диплому выбирают работу лишь 65% выпускников, что примерно соответствует 262 бакалаврам и 60 магистрам химической технологии и 217 бакалаврам и 141 магистру биотехнологии. При такой тенденции потребность в кадрах покрывается лишь на 45%, что является недостаточным для обеспечения фармацевтических предприятий трудовыми ресурсами [17].

**Заключение**

В соответствии со стратегией развития фармацевтической промышленности и концепцией технологического развития перед предприятиями фармацевтической отрасли поставлены непростые задачи, выполнение которых не представляется возможным без полноценного обеспечения высококвалифицированными кадрами. На данный момент рабочих мест в отрасли более чем достаточно, о чем свидетельствует как относительный показатель дефицитности, так и абсолютный показатель общего числа вакантных мест. В целом, вакантные места распределены равномерно по регионам России с учетом концентрации в них самих фармацевтических предприятий.

В результате проведенного анализа распределения вакансий по производственным департаментам фармацевтических предприятий было установлено, что отрасль, во-первых, активно нацелена на инновационное развитие, на разработку отечественных оригинальных препаратов, а, во-вторых, сосредоточена на коммерческой реализации своей продукции и формировании узнаваемого бренда.

Одной из причин дефицита кадров на предприятиях является недостаточное пополнение штатов начинающими специалистами с профильным образованием. Полученные данные о количестве бюджетных мест в вузах по образовательным программам бакалавриата и магистратуры по направлениям «Химическая технология» и «Биотехнология», которые напрямую влияют на число выпускников, подтверждают эту проблему. В связи с этим важно в ближайшем будущем увеличить число бюджетных мест по направлениям, выпускники которых могут работать на фармацевтических предприятиях. Отрасль только входит в фазу своего активного развития, действующие предприятия расширяются, новые проектируются и отстраиваются, поэтому потребность в высококвалифицированных специалистах будет возрастать.

***Сведения об авторах статьи:***

**Орлов Александр Сергеевич** – канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. E-mail: alexander.orlov@pharminnotech.com.

**Каширина Лариса Сергеевна** – магистрант 2 года обучения кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. E-mail: kashirina.larisa@pharminnotech.com.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмин, В. Михаил Мишустин определил приоритетные направления технологического суверенитета России // Российская газета. – 2023. – № 83 (9028). – С.2.
2. Кузьмин, В. Мишустин: Концепция технологического развития РФ до 2030 года удвоит долю отечественных решений в экономике // Российская газета. – 2023. – № 114 (9059). – С.2.
3. Лисицкий, Н.Н. Развитие фармацевтической промышленности в России: системные проблемы и перспективы / Н.Н. Лисицкий, Ю.Н. Антохин // Экономика. Право. Инновации. – 2022. – № 2. – С.4-11.
4. Лекарствам устанавливают цели [Электронный ресурс] / А. Мануйлова // Коммерсантъ. – 2023. – № 57. URL: https://www.kommersant.ru/doc/5913674
5. Юркина, Н.В. Фармацевтический кластер: понятие и особенности развития сибирских кластеров / Н.В. Юркина // Социально-экономические науки и гуманитарные исследования – 2016. – № 11. – С. 38-45.
6. Стельмах, В. С. Экономическое состояние фармацевтических предприятий Дальнего Востока / В.С. Стельмах // Управление экономическими системами: электронный научный журнал –2017. – № 9 (103). – С.23-43.
7. Сравнение по регионам [Электронный ресурс] // HH.ru. – 2023. URL: https://stats.hh.ru/region-comp,son#dateFrom=1&dateTo=2&region%5B%5D=700005&region%5B%5D=700006&region%5B%5D=700002&region%5B%5D=700008&profarea%5B%5D=13
8. Ивановский, Л.В. Конкурентные преимущества макрорегиона как фактор инновационного развития Северо-Западного федерального округа / Л.В. Ивановский, М.Н. Безлепкин, И.В. Булдакова // Инновации. – 2016. – № 9 (215). – С.87-91.
9. Матвеева, Л.К. Промышленное развитие регионов в условиях трансформации промышленной политики России: от коронавируса до санкций // Л.К. Матвеева // Россия: тенденции и перспективы развития – 2022. – № 17 (3). – С. 127-131.
10. Демьяненко, А.Е. Оценка потенциала и особенности социально-экономического развития регионов Уральского федерального округа / А.Е. Демьяненко // Дискуссия – 2019. – № 5 (96). – С. 20-35.
11. Басалаева, Е.В. Дальний Восток, перспективы развития: локомотив промышленного и технологического развития АТР или лидер «зеленой» экономики? / Е.В. Басалаева // Развитие таможенного дела Российской Федерации: дальневосточный вектор – 2021. – № 2. – С. 34-38.

12. Ткаченко, О.В. Факторы формирования потребительского поведения на региональном фармацевтическом рынке России: опыт социологического исследования / О.В. Ткаченко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Общественные науки – 2012. - № 2 (22). – С.71-80.
13. Ветрова, Е.Н. Методические подходы к локализации промышленного производства на современном этапе / Е.Н. Ветрова, Г.С. Азиров // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Экономика и экологический менеджмент» – 2023. – №1. – С.3-12.
14. Кривцова, А.А. Основные преимущества и тенденции развития биотехнологических кластеров / А.А. Кривцова // Креативная экономика – 2020. – Т. 14, № 5. – С.817-828.
15. Шушунова, Т.Н. Проблемы и перспективы инновационно-технологического развития отечественной фарминдустрии / Т.Н. Шушунова // Россия: тенденции и перспективы развития – 2021. – № 16 (1). – С.677-678.
16. Государственные ВУЗы с бюджетными местами со специальностью «Химическая технология» в бакалавриате очно [Электронный ресурс] // EduNetwork. – 2023. URL: https://vuz.edunetwork.ru/99/?form=1&spec=124&gos=y&free=y
17. Гайдаровский форум [Электронный ресурс] // ТАСС. – 2022. URL: https://tass.ru/obschestvo/13421899

## REFERENCES

1. Kuz'min V. Mihail Mishustin opredelil prioritetnye napravleniya tekhnologicheskogo suvereniteta Rossii (Mikhail Mishustin identified priority areas for Russia's technological sovereignty). Rossijskaya gazeta.2023;83 (9028):2. (in Russ.)
2. Kuz'min V. Mishustin: Koncepciya tekhnologicheskogo razvitiya RF do 2030 goda udvoit dolyu otechestvennyh reshenij v ekonomike (Mishustin: The concept of technological development of the Russian Federation until 2030 will double the share of domestic solutions in the economy). Rossijskaya gazeta.2023;114 (9059):2. (in Russ.)
3. Lisitskiy N.N., Antokhin Y.N. Development of the pharmaceutical industry in Russia: systemic problems and prospects. Economics. Law. Innovation. 2022;2:4-11. (in Russ.)
4. Lekarstvam ustanavlivayut tseli (Targets are set for medicines) [Electronic resource]. Kommersant".2023;57. URL: https://www.kommersant.ru/doc/5913674 (in Russ.)
5. Yurkina N.V. Farmatsevticheskii klaster: ponyatie i osobennosti razvitiya sibirskikh klasterov (Pharmaceutical cluster: the concept and features of the development of Siberian clusters). Sotsial'no-ekonomicheskie nauki i gumanitarnye issledovaniya. 2016;11:38-45. (in Russ.)
6. Stelmakh V.S. The economic state of pharmaceutical companies in the Russian Far East. Upravlenie ekonomicheskimi sistemami: elektronnyi nauchnyi zhurnal. 2017;9(103):23-43. (in Russ.)
7. Sravnenie po regionam (Comparison by region) [Electronic resource]. HH.ru; 2023. URL: https://stats.hh.ru/region-comparison #dateFrom=1&dateTo=2&region%5B%5D=700005&region%5B%5D=700006&region%5B%5D=700002&region%5B%5D=700008&profarea%5B%5D=13 (in Russ.)
8. Ivanovskiy L.V., Bezlepkin M.N., Buldakova I.V. Competitive advantages of the macro-region as a factor of innovation development of the North-West Federal District. Innovatsii. 2016;9(215):87-91. (in Russ.)
9. Matveeva L.K. Promyshlennoe razvitie regionov v usloviyakh transformatsii promyshlennoi politiki Rossii: ot koronavirusa do sanktsii (Industrial development of regions in the context of the transformation of Russia's industrial policy: from coronavirus to sanctions). Rossiya: tendentsii i perspektivy razvitiya. 2022;17(3):127-131. (in Russ.)
10. Demyanenko A.E. Assessment of potential and peculiarities of socio-economic development of regions of the Ural federal district. Diskussiya (Discussion). 2019; 5 (96):20-35. (in Russ.)
11. Basalaeva E. V. Far East, Development Prospects: Engine of Industrial and Technological Development of the Asia-Pacific Region or Leader of Green Economy? Razvitie tamozhennogo dela Rossiiskoi Federatsii: dal'nevostochnyi vector (Development of the customs business of the Russian Federation: the Far East vector). 2021;2:34-38. (in Russ.)
12. Tkachenko O.V. Faktory formirovaniya potrebitel'skogo povedeniya na regional'nom farmatsevticheskom rynke Rossii: opyt sotsiologicheskogo issledovaniya (Factors of formation of consumer behavior in the regional pharmaceutical market of Russia: the experience of sociological research). Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Obshchestvennye nauki (News of higher educational institutions. Volga region. Social Sciences).2012;2(22):71-80. (in Russ.)
13. Vetrova E.N. Methodological approaches to the localization of industrial production at the present stage. Scientific journal NRU ITMO. Series «Economics and Environmental Management». 2023;1:3-12. (in Russ.)
14. Krivtsova A.A. Osnovnye preimuschestva i tendentsii razvitiya biotekhnologicheskikh klasterov (The main advantages and trends in the development of biotechnological clusters). Kreativnaya ekonomika. 2020;14(5):817-828. (in Russ.)
15. Shushunova T.N. Problemy i perspektivy innovatsionno-tekhnologicheskogo razvitiya otechestvennoi farmindustrii (Problems and Prospects of Innovative and Technological Development of the Domestic Pharmaceutical Industry).Rossiya: tendentsii i perspektivy razvitiya (Russia: trends and development prospects). 2021;16(1):677-678. (in Russ.)
16. Gosudarstvennye VUZy s byudzhetnymi mestami so spetsial'nost'yu «Khimicheskaya tekhnologiya» v bakalavriate ochno (State universities with state-funded places with the specialty "Chemical Technology" full-time bachelor's degree) [Electronic resource]. EduNetwork. 2023. URL: https://vuz.edunetwork.ru/99/?form=1&spec=124&gos=y&free=y (in Russ.)
17. Gaidarovskii forum (Gaidar Forum) [Electronic resource]. TASS. 2022. URL: https://tass.ru/obschestvo/13421899 (in Russ.)

# КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 612.766


О.И. Воронцова[1], Л.А. Удочкина[2], Ю.А. Тоцких[1]

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ВОДИТЕЛЕЙ ТРАНСПОРТНЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОХОДКИ

*[1]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева», г. Астрахань*
*[2]ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань*

В структуре нозологических форм профессиональных заболеваний водителей патология опорно-двигательного аппарата составляет 44%.

*Цель исследования* – оценить состояние опорно-двигательного аппарата водителей транспортных средств методом клинического анализа походки, проанализировать ее пространственно-временные характеристики.

*Материал и методы.* Обследовано 46 добровольцев мужского пола, средний возраст 39,6±4,7 года, средний вес 77,4±3,7 кг. Из них 24 человека были профессиональными водителями со стажем более 8 лет и 22 человека (группа сравнения), не являвшихся профессиональными водителями. Пространственно-временные и кинематические характеристики походки регистрировались с использованием системы трехмерного видеоанализа движений Vicon (Vicon, Great Britain), пространственно-временные параметры походки проанализированы с помощью программного обеспечения Vicon Nexus и Vicon Polygon (Vicon, Great Britain).

*Результаты.* В группе водителей выявлены достоверное увеличение каденции, увеличение времени двойной поддержки, уменьшение длины шага и полушага, уменьшение времени шага, уменьшение скорости походки.

***Ключевые слова*:** опорно-двигательный аппарат, водители транспортных средств, анализ походки, кинематические характеристики походки, пространственно-временные характеристики походки, система трехмерного видеоанализа данных, Vicon, антропометрические параметры.

O.I. Vorontsova, L.A. Udochkina, Yu.A. Totskikh

## ASSESSMENT THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM OF DRIVERS USING THE METHOD OF CLINICAL GAIT ANALYSIS

In the structure of nosological forms of occupational diseases of drivers, the pathology of the musculoskeletal system amounts to 44%.

*The purpose* of this study is to assess the state of the musculoskeletal system of drivers using the method of clinical gait analysis, to analyze its spatiotemporal characteristics of gait.

*Material and methods*. 46 male volunteers were examined, average age 39.6±4.7 years, average weight 77.4±3.7 kg. 24 people were professional drivers with more than 8 years of experience and 22 people (comparison group) who were not professional drivers. The spatiotemporal and kinematic characteristics of the gait were recorded using the Vicon 3D video motion capture system (Vicon, Great Britain), the spatiotemporal parameters of the gait were analyzed using the Vicon Nexus and Vicon Polygon (Vicon, Great Britain) software.

*Results.* In the group of drivers, a significant increase in cadence, an increase in the time of double support, a decrease in the stride length and half step, a decrease in the stride time, and a decrease in gait speed were revealed.

***Key words*:** musculoskeletal system, driver, gait analysis, kinematic characteristics of gait, spatiotemporal characteristics, three-dimensional video data analysis system, Vicon, anthropometric parameters.

Водители транспортных средств – входят в группу особого риска по развитию профессиональных заболеваний, имеющую один из самых высоких показателей распространенности производственных травм. Разработка программ профилактики профессиональной патологии для водителей недостаточна. Известно, что ухудшение здоровья водителей приводит к увеличению числа дорожно-транспортных происшествий [2]. Проблема оценки состояния их здоровья должна быть решена в том числе и с применением современных методов ранней диагностики. В структуре нозологических форм профессиональных заболеваний водителей патология опорно-двигательного аппарата (ОДА) составляет 44% и является одной из самых распространенных [3]. Длительное воздействие вибрации и малоподвижный образ жизни являются ключевыми факторами, усугубляющими этот вид патологии, частота и выраженность которой у профессиональных водителей с годами лишь возрастает [8]. Оценить функцию ОДА позволяют системы трехмерного видеоанализа методом клинического анализа походки.

Основная цель данного исследования – оценить состояние опорно-двигательного аппарата водителей транспортных средств методом клинического анализа походки, проанализировать пространственно-временные характеристики как базовые показатели изменения паттерна походки.

**Материал и методы**

В исследовании приняло участие 24 добровольца мужского пола (средний возраст 39,05±3,40 года, средний вес 76,3±5,2 кг), являющегося профессиональным водителем, имеющим опыт работы более 8 лет – группа исследования. В группу сравнения вошли 22 лица мужского пола (средний возраст 40,02±4,10 года, средний вес 78,2±2,5 кг), не являющихся профессиональными водителями, проводящих за рулем легкового автомобиля менее 3 часов в сутки. Условием включения в группу исследования и группу сравнения было отсутствие у мужчин хирургических вмешательств, неврологических расстройств и травм опорно-двигательного аппарата нижних конечностей за последние двенадцать месяцев. Каждый участник подписал информированное согласие на проведение эксперимента. Основным методом исследования был выбран клинический анализ походки. Пространственно-временные и кинематические характеристики походки регистрировались с использованием системы трехмерного видеоанализа движений Vicon (Vicon, Great Britain) с частотой дискретизации 100 Гц. В работе применялись 10 камер Vicon T40, стабилометрическая платформа Accu Gait (США). Камеры были расположены и закреплены на штативах по периметру аудитории, длина платформы составляла 5 м. Выполнялась серия из 5 последовательных проходок в удобном для человека темпе с последующим вычислением средних значений показателей. Светоотражающие маркеры диаметром 1 см были расположены на основных анатомических ориентирах тела, согласно скелетной модели Full Body Plug in Gait [4], состоящей из 39 маркеров. За основу исследования был взят цикл шага при нормальной ходьбе человека [1]. Пространственно-временные параметры походки были проанализированы с помощью программного обеспечения Vicon Nexus и Vicon Polygon (Vicon, Great Britain). Рассматривались следующие характеристики: ширина и длина шага и полушага, время одиночной и двойной поддержки, каденция, скорость и время ходьбы. Определяли: скорость ходьбы как скорость перемещения центра массы человека в направлении движения; ширина шага как расстояние между центрами голеностопных суставов по медиолатеральной линии; длина шага как расстояние от точки начального контакта одной стопы при касании с опорой до точки начального контакта противоположной ноги с опорой. Кроме того, вычисляли: каденцию – частоту выполненных шагов в минуту; время двойной поддержки – период времени, в течение которого обе ноги находятся в контакте с опорной поверхностью; время одиночной поддержки – период времени, в течение которого только одна нога находится в контакте с опорой.

Все полученные данные подвергали статистической обработке при помощи программного пакета Microsoft Excel. Проверка распределения признака (критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилкса) показала распределение близкое к нормальному, статистическая обработка данных проведена методами вариационной статистики. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0{,}05$.

**Результаты**

При анализе пространственно-временных характеристик походки были выявлены достоверные различия в следующих параметрах: скорость походки, длина шага и полушага, время шага, каденция (см. таблицу). В группе сравнения скорость походки составила 1,25±0,05 м/с, тогда как в группе водителей 1,13±0,03 м/с; показатели каденции в группе сравнения были 109±1,1 шаг/м, а в исследуемой группе – 114±1,2 шаг/м; время двойной поддержки в группе сравнения составила 0,21±0,23 с, в исследуемой – 0,29±0,02 с; длина полушага в группе сравнения определена как 0,62±0,03 м, а в группе водителей – 0,54±0,02 м; ширина шага в группе сравнения составила 0,17±0,02 м, в исследуемой группе – 0,19±0,04 м; время шага в группе сравнения – 0,61±0,02 с, а в исследуемой – 0,51±0,04 с.

Таблица

Пространственно-временные характеристики походки водителей транспортных средств в сравнении с группой условно-здоровых лиц (не водителей)

| Группа | Скорость походки, м/с | Ширина полушага, м | Длина полушага, м | Каденция, шаг/мин | Длина шага, м | Время двойной поддержки, с | Время шага, с |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Сравнения | 1,25±0,05 | 0,17±0,02 | 0,62±0,03 | 109±1,1 | 1,24±0,05 | 0,21±0,03 | 0,61±0,02 |
| Водителей | 1,13±0,03 | 0,19±0,04 | 0,54±0,02 | 114±1,2 | 1,08±0,06 | 0,29±0,02 | 0,51±0,04 |

В группе водителей транспортных средств было выявлено увеличение каденции, увеличение времени двойной поддержки, уменьшение длины шага и полушага, уменьшение времени шага и скорости походки. Других статистически значимых различий в пространственно-временных характеристиках походки выявлено не было.

**Обсуждение**

Длительный процесс вождения вызывает деструктивные физиологические и психофизические реакции, порождая мышечное напряжение и провоцируя водителей к потере контроля над ситуацией на дороге [4]. Ученые проводили исследование различных стратегий ходьбы людей после двух часов беспрерывного вождения автомобиля и выявили, значительное увеличение динамической нагрузки на опорно-двигательный аппарат с ростом мышечной активности нижних конечностей [7,11]. Дополнительным фактором, ответственным за нарушение стратегии ходьбы водителей, является усталость мышц нижних конечностей, вследствие длительного вождения [10] и воздействия более высокой амплитуды вибрации всего тела, которая способствует постуральной нестабильности [9]. Эти данные напрямую коррелируют с полученными нами результатами исследований. В частности, у водителей транспортных средств наблюдалось увеличение каденции в цикле шага и уменьшение скорости походки [6]. Исследователями также отмечается увеличение времени двойной поддержки у водителей.

**Выводы**

Общие факторы риска для водителей транспортных средств включают длительный рабочий день в сидячем положении и повышенные вибрационные нагрузки. Развитие патологий опорно-двигательного аппарата отражается на паттерне походки данной категории лиц. При проведении клинического анализа походки у них было выявлено увеличение каденции и времени двойной поддержки, уменьшение длины шага и полушага, уменьшение времени шага и скорости походки. Необходимы дальнейшие исследования для изучения кинематики движений суставов верхних и нижних конечностей у водителей транспортных средств для разработки эффективных стратегий снижения профессионального травматизма.

*Исследования проведены в рамках программы развития Астраханского государственного университета им. В.Н. Татищева Приоритет 2030, стратегический проект №2 «Цифровая платформа транспортного коридора «Север-Юг»».*

***Сведения об авторах статьи:***

**Воронцова Ольга Ивановна –** к.п.н, доцент, в.н.с., руководитель ЦКП «Трехмерное исследование биомеханики движений» ФГБОУ ВО АГУ им. В.Н. Татищева. Адрес: 414040, г. Астрахань, ул. Татищева, 16А. E-mail: aspuvorontsova@gmail.com.

**Удочкина Лариса Альбертовна –** д.м.н., доцент, зав. кафедрой анатомии, проректор по международной и межрегиональной деятельности ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: udochkin-lk@mail.ru.

**Тоцких Юлия Александровна –** магистрант, специалист ЦКП «Трехмерное исследование биомеханики движений» ФГБОУ ВО АГУ им. В.Н. Татищева. Адрес: 414040, г. Астрахань, ул. Татищева, 16А. E-mail: 228497011@rambler.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцова, О.И. Структура шагового цикла по данным анализа кинетических и кинематических параметров походки человека / О.И. Воронцова, М.В. Лозовская // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 3. – С. 9-15.
2. Факторы, влияющие на состояние здоровья профессиональных водителей городских автобусов / К.Г. Гуревич [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. – 2006. – №35. – С. 7-8.
3. Сувидова, Т.А. Гигиеническая оценка условий труда и профессиональной заболеваемости работников автотранспортных предприятий / Т.А. Сувидова, А.М. Олещенко, В.В. Кислицына // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – №6. – С. 4-7.
4. Кинематические параметры движения в плечевом суставе при нормальной ходьбе человека / Л.А. Удочкина [и др.] // Морфология. – 2017. – Т. 152, № 6. – С. 67-71.
5. Chiu, M.C. The effect of gait speed and gender on perceived exertion, muscle activity, joint motion of lower extremity, ground reaction force and heart rate during normal walking / M.C. Chiu, M.J. Wang // Gait Posture. – 2007. – 25. – P. 385-392.
6. Cvetkovic, M.M. Assessing Post-Driving Discomfort and Its Influence on Gait Patterns / M.M. Cvetkovic, D. Soares, Baptista, J.S. // Sensors. - 2021. – 21. - 8492. https://doi.org/ 10.3390/s21248492.
7. Barefoot vs common footwear: A systematic review of the kinematic, kinetic and muscle activity differences during walking / S. Franklin [et al.] // Gait Posture. – 2015. – 42. – P. 230-239.
8. Work-related musculoskeletal disorders among occupational drivers in Mubi, Nigeria / S.M. Maduagwu [et al.] // Int. J. Occup. Saf. Ergon. -2021. – 28. – P. 572–580.
9. Countering postural posteffects following prolonged exposure to whole-body vibration: A sensorimotor treatment. / O. Oullier [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. – 2009. – 105. – P. 235-245.
10. Lower limb muscle fatigability is not associated with changes in movement strategies for balance control in the upright stance / Sant'Anna do Carmo Aprigio [et al.] // Hum. Mov. Sci. – 2020. – 70. – P.102588.
11. Senthanar, S.. Factors associated with musculoskeletal pain and discomfort among Canadian truck drivers: A cross-sectional study of worker perspectives /S. Senthanar, P.L. Bigelow // J. Transp. Health. – 2018. – 11 – P. 244-252.

## REFERENCES

1. Vorontcova O.I., Lozovskaya M.V. Structure of gait cycle based on kinetic and kinematical parameters. Journal of New Medical Technologies, eedition.2017; 3: 9-15. (in Russ)
2. Gurevich K.G. [et al.] Faktory, vliyayushchie na sostoyanie zdorov'ya professional'nykh voditelei gorodskikh avtobusov (Factors affecting the health of professional city bus drivers). Vestnik NovGU. 2006;35:7-8. (in Russ)
3. Suvidova T.A., Oleshchenko A.M., Kislitsyna V.V. Hygienic evaluation of work conditions and occupational morbidity of automobile transport workers. Russian Journal of Occupational Health And Industrial Ecology. 2018;6: 4-7. (in Russ)

4. Udochkina L.A., Vorontsova O.I., Mazin I.G., Goncharova L.A., Akhmineyeva A. Kh. Kinematic parameters of motion in the shoulder joint during normal walking of people. Morphology. 2017; 152(6):67-71. (in Russ)
5. Chiu M.C., Wang M.J. The effect of gait speed and gender on perceived exertion, muscle activity, joint motion of lower extremity, ground reaction force and heart rate during normal walking. Gait Posture. 2007;25: 385–392. (in Engl)
6. Cvetkovic M.M., Soares D., Baptista, J.S. Assessing Post-Driving Discomfort and Its Influence on Gait Patterns. Sensors. 2021;21:8492. (in Engl) https://doi.org/ 10.3390/s21248492.
7. Franklin S. [et al.]Barefoot vs common footwear: A systematic review of the kinematic, kinetic and muscle activity differences during walking. Gait Posture. 2015;42:230–239. (in Engl)
8. Maduagwu S.M. [et al.] Work-related musculoskeletal disorders among occupational drivers in Mubi, Nigeria. Int. J. Occup. Saf. Ergon. 2021;28:572–580. (in Engl)
9. Oullier O. [et al.] Countering postural posteffects following prolonged exposure to whole-body vibration: A sensorimotor treatment. Eur. J. Appl. Physiol. 2009;105:235–245. (in Engl)
10. Sant'Anna do Carmo Aprigio [et al.] Lower limb muscle fatigability is not associated with changes in movement strategies for balance control in the upright stance. Hum. Mov. Sci. 2020;70:102588. (in Engl)
11. Senthanar, S.; Bigelow, P.L. Factors associated with musculoskeletal pain and discomfort among Canadian truck drivers: A cross-sectional study of worker perspectives. J. Transp. Health. 2018;11:244-252. (in Engl)


УДК 572.087:611.019


А.А. Васильев, Д.Н. Лященко

# ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ ПО АНАЛИЗУ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург*

*Цель.* Получить актуальные антропометрические данные юношей и девушек в возрасте 13-18 лет, постоянных жителей Оренбургской области.

*Материал и методы.* Проведено исследование 112 физически здоровых подростков, постоянно проживающих в Оренбургской области с помощью рутинных антропометрических инструментов. Исследование включало измерение тотальных, диаметральных и обхватных размеров туловища и сегментов конечностей, толщины кожно-жировых складок и определение компонентного состава тела участников, а также силового показателя методом кистевой динамометрии.

*Результаты.* Очевидной разницы средних показатели роста, обхватных и диаметральных размеров в соответствующих возрастных группах не выявлено.

*Выводы.* Отмечено сглаживание границы между уровнем физического развития детей подростковой и юношеской групп.

***Ключевые слова:*** возрастная антропология, антропометрия, акселерация, подростки.

A.A. Vasiliev, D.N. Liashchenko

# THE FIRST DATA ON THE ANALYSIS OF ANTHROPOMETRIC INDICATORS OF CHILDREN OF SENIOR SCHOOL AGE IN THE ORENBURG REGION

*Objective.* To obtain new data on anthropometric indicators of boys and girls at the age of 13-18 years, permanently residing in the Orenburg region.

*Material and methods.* The study was conducted on 112 physically healthy adolescents permanently residing in the Orenburg region using routine anthropometric tools. The study included measuring the total, diametrical and girth dimensions of the torso and limb segments, the thickness of skin folds and body composition of the participants, as well as the strength index by carpal dynamometry.

*Results.* There was no obvious difference in the average growth rates, girth and diametrical dimensions in the respective age groups.

*Conclusions.* Smoothing of the border between the level of physical development of children of adolescent and youth groups was noted.

***Key words:*** age anthropology, anthropometry, acceleration, teenagers.

Многие современные антропометрические исследования раскрывают тенденцию ускоренного физического роста молодого населения Российской Федерации. Научные свидетельства акселерации регистрируются с начала XXI века и позволяют предположить, что сегодня исследователи могут наблюдать пик этого явления [2,3,6-8] Постоянное ускорение темпа физического развития детей требует от ученых и врачей-педиатров пристального внимания и разработки современных стандартов оценки физического развития.

Цель исследования – получить актуальные антропометрические данные юношей и девушек в возрасте 13-18 лет, постоянных жителей Оренбургской области.

## Материал и методы

Для достижения поставленной цели в период июль-август 2022 года были изучены антропометрические показатели 112 юношей и девушек в возрасте от 13 до 18 лет. В исследуемую группу вошли только соматически здоровые подростки без хронических заболеваний, преимущественно славянской национальности, являющиеся постоянными жителями Оренбургской области. Выборка основывалась на предварительном анкетировании участников. Исследования одобрены этическим комитетом ОрГМУ и не противоречит законодательству Российской Федерации, проводится с соблюдением правил проведения массовых исследований с оформлением добровольного согласия участников исследования или их законных представителей.

Обследуемые были разделены на половозрастные группы в соответствии с возрастной классификацией ВОЗ, состав групп представлен в табл.1.

Таблица 1

Состав обследуемой выборки

| Возрастной период | Юноши | Девушки |
|---|---|---|
| 13-15 лет (подростковый период) | 29 | 30 |
| 16-18 лет (юношеский период) | 33 | 20 |

Исследование проведено на базе медико-санитарного пункта детского оздоровительного лагеря «Зарница», оснащенного современным антропометрическим оборудованием: ростомером, антропометром, сантиметровой лентой, биоимпедансными весами для оценки компонентного состава тела, калипером, медицинским пульсоксиметром и кистевым динамометром. Соматометрическое исследование проводили, опираясь на методические рекомендации Б.Д. Никитюка по комплексной антропометрии с учетом унифицированной методики проведения антропометрических исследований В.В. Бунака и рекомендаций по определению компонентного состава тела (И.Г. Пашкова, И.В. Гайворонский, Д.Б. Никитюк, 2019) [1,4,5].

Исследование состояло из следующих этапов:

1. Соматометрия (определение тотальных, диаметральных и обхватных размеров туловища и сегментов конечностей, толщины кожно-жировых складок и биоипедансометрии).

2. Физиометрия (проба Руфье-Диксона и кистевая динамометрия).

3.Математический анализ и интерпретация результатов исследования, включающие расчет антропометрических индексов массы тела (ИМТ), полового диморфизма Таннера (ИТ), координат Хит–Картера и силового показателя (СП).

4. Статистическая обработка данных в программе Microsoft Excel 2021.

**Результаты и обсуждение**

В результате исследования были получены новые данные по антропометрическим показателям юношей и девушек в возрасте 13-18 лет, постоянно проживающих на территории Оренбургской области.

В табл. 2 приведены средние показатели длины тела обследованных.

Таблица 2

Средние показатели длины тела молодых людей, проживающих в Оренбургской области, см

| Возрастной период | Юноши | Девушки |
|---|---|---|
| 13-15 лет (подростковый период) | 169,5±11,5 | 163±5,2 |
| 16-18 лет (юношеский период) | 177,5±3,7 | 164±4,8 |

Классическим маркером соматического развития являются диаметральные размеры скелета, такие как поперечный диаметр грудной клетки (ГК), таза и дистальных эпифизов плеча и бедра. Средние показатели представлены в табл. 3.

При регистрации обхватных размеров также наблюдается их незначительный прирост в возрастных группах. Средние значения по шести используемым показателям продемонстрированы в табл. 4.

Разница средних показателей индекса массы тела во всех группах не выявлена.

Интересно, что аналитический анализ показателей полового диморфизма по Таннеру выявил в группе девушек обеих возрастных групп практически полное соответствие антропометрических параметров биологическому полу. В подростковой группе девушек 96,67% обследованных гинекоморфны, а в юношеской – 90%. Однако в группах лиц мужского пола выявляются значительные смещения показателей в сторону андроморфизма. Данные по половому диморфизму мальчиков представлены на графике (см. рисунок).

Таблица 3

Средние показатели диаметральных размеров тела молодых людей, проживающих в Оренбургской области, см

| Пол | Возраст, лет | ГК | Таз | Плечо | Бедро |
|---|---|---|---|---|---|
| Юноши | 13-15 | 26,4±2,7 | 26,4±3,0 | 6,7±0,5 | 9,3±1,0 |
| | 16-18 | 28,3±1,6 | 29,3±3,1 | 7,1±0,4 | 9,2±0,5 |
| Девушки | 13-15 | 24,2±1,8 | 24,3±1,8 | 6,0±0,7 | 8,2±06 |
| | 16-18 | 25,6±1,6 | 28,3±3,1 | 6,3±0,6 | 7,9±0,5 |

Таблица 4

Средние показатели обхватных размеров тела молодых людей, проживающих в Оренбургской области, см

| Пол | Возраст, лет | Окружность, см | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ГК | талии | плеча | предплечья | бедра | голени |
| Юноши | 13-15 | 80,9±9,5 | 71,8±9,7 | 25,5±3,9 | 24,3±2,8 | 50,2±7,9 | 34,4±4,1 |
| | 16-18 | 84,7±5,4 | 75,5±6,5 | 27,1±2,8 | 25,7±2,0 | 54,2±8,0 | 35,6±3,3 |
| Девушки | 13-15 | 72,3±4,8 | 64,9±4,8 | 23,7±2,2 | 22,7±1,6 | 53,1±6,9 | 34,4±2,9 |
| | 16-18 | 81,7±5,9 | 65,9±5,6 | 23,9±2,4 | 21,8±1,5 | 55,1±4,3 | 33,6±2,1 |

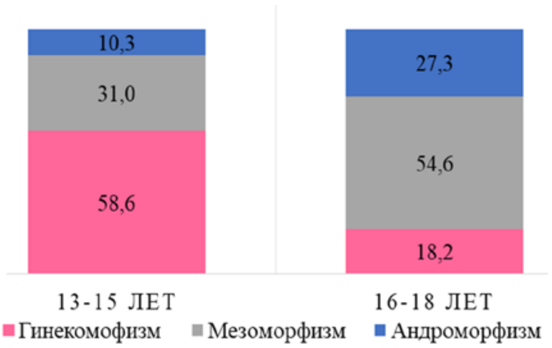



Рис. Возрастная разница полового диморфизма мальчиков 13-18 лет, постоянно проживающих в Оренбургской области, см

Кистевая динамометрия показала, что достаточная мышечная сила как в группе девушек-подростков, так и в старшей группе выявлена у 80% обследованных. В группе мальчиков-подростков достаточная мышечная сила выявлена у 44,83% обследованных, в юношеской – у 87,88.

## Заключение

Анализ данных, полученных в этом исследовании, позволяет сделать следующие выводы. Относительное опережение в физическом развитии, или акселерацию современных подростков, можно обнаружить при сравнении их антропометрических показателей с аналогичными у детей старшего возраста. В приведенном выше сравнении видно значительное сходство параметров в возрастных группах. Однако, если в группах мальчиков ещё имеются значительные различия, например, в мышечной силе и параметрах полового диморфизма, то в двух сравниваемых возрастных группах девушек наблюдается практически полное соответствие параметров. Полученные данные могут быть опорным справочным материалом в исследовательских и медицинских целях на территории Оренбургской области.

***Сведения об авторах статьи:***

**Васильев Андрей Александрович** – аспирант, ассистент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: prorezerv@yandex.ru.

**Лященко Диана Наилевна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: lyaschenkod@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бунак, В.В. Антропометрия: практический курс: пособие для университетов / В.В. Бунак. – М.: Учпедгиз, 1941. – 368 с.
2. Галкина, Т.Н. Антропометрические характеристики девушек-студенток Медицинского института Пензенского государственного университета / Т.Н. Галкина, О.В. Калмин // Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – №1 – С. 5-14.
3. Кацова, Г.Б. Особенности физического развития современных школьников г. Оренбурга / Г.Б. Кацова, Н.П. Малеева, Т.Н. Павленко, Л.В. Попова [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – №3 (приложение). – С.44-48.
4. Никитюк, Д.Б. Использование метода комплексной антропометрии в спортивной и клинической практике: методические рекомендации / Д.Б. Никитюк, Е.А. Бурляева, В.А. Тутельян, К.В. Выборная [и др.]. – М.: Спорт, 2018. – 64 с.
5. Пашкова, И.Г. Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека / И.Г. Пашкова, И.В. Гайворонский, Д.Б. Никитюк. – М.: СпецЛит, 2019. – 159 с.
6. Салдан, И.П. Современные тенденции в изменениях показателей физического развития детей и подростков (обзорная статья) / И.П. Салдан, С.П. Филиппова, О.В. Жукова, О.И. Швед [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – №1. – С.14-20.
7. Сауткин, М.Ф. Возрастно-половые закономерности физического развития школьников 10–15 лет в свете акселерации / М.Ф. Сауткин // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2016. – №2. – С.46-53.
8. Скачкова, М.А. Новые технологии в комплексной оценке состояния здоровья детей и подростков / М.А. Скачкова, А.В. Метелева, О.В. Никитина // Альманах молодой науки. – 2013. – № 1. – С.31-34.

## REFERENCES

1. Bunak V.V. Antropometriya: Prakticheskij kurs: Posobie dlya universitetov (Anthropometry: A Practical Course: A Handbook for Universities) M.: Uchpedgiz, 1941. - 368 s. (in Russ.)
2. Galkina T.N., Kalmin O.V. Antropometricheskie harakteristiki devushek-studentok Medicinskogo instituta Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta (Anthropometric characteristics of female students of the Medical Institute of Penza State University) Izvestiya vuzov. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. 2015;(1):5-15. (in Russ.)
3. Kacova G.B., Maleeva N.P., Pavlenko T.N., Popova L.V., Dmitrieva M.K., Zarishnyak N.V. Osobennosti fizicheskogo razvitiya sovremennyh shkol'nikov g. Orenburga (Features of the physical development of modern schoolchildren in the city of Orenburg). Orenburg medical herald. 2017;(3):44-48. (in Russ.)
4. Nikityuk D.B., Burlyaeva E.A., Tutel'yan V.A., Vybornaya K.V., Lavrinenko S.V., Klochkova S.V., Alekseeva N.A., Vybornov V.D., Balandin M.Y., Sorokin A.A. Ispol'zovanie metoda kompleksnoj antropometrii v sportivnoj i klinicheskoj praktike: metodicheskie rekomendacii. (Using the method of complex anthropometry in sports and clinical practice: manual) M.: Sport, 2018. – 64 s. (in Russ.)
5. Pashkova I.G., Gajvoronskij I.V., Nikityuk D.B. Somatotip i komponentnyj sostav tela vzroslogo cheloveka (Somatotype and component composition of the body of an adult) M.:SpecLit, 2019. – 159 s. (in Russ.)
6. Saldan I.P., Filippova S.P., Zhukova O.V., Shved O.I., Pashkov A.P., Potseluev N.Yu., Schulz K.V., Nagornyak A.S. Current trends in changes of physical development indicators of children and adolescents. Bulletin of Medical Science. 2019. № 1. C. 13-18. (in Russ.)
7. Sautkin M.F. Age and sex patterns of physical development of students 10-15 years old in the light of the acceleration. Personality in a changing world: health, adaptation, development. 2016;(2):46-53. (in Russ.)
8. Skachkova M.A., Meteleva A.V., Nikitina O.V. Novye tekhnologii v kompleksnoj ocenke sostoyaniya zdorov'ya detej i podrostkov Al'manah molodoj nauki (New technologies in the comprehensive assessment of the health status of children and adolescents) 2013;(1):31-34. (in Russ.)

УДК 611.736.911


Г.Н. Суворова, С.Н. Чемидронов, А.В. Колсанов

# ОСОБЕННОСТИ ТОПОГРАФИИ M. LEVATOR ANI В ПРОМЕЖУТОЧНОМ ФЕТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара*

В последнее время одним из актуальных вопросов медицины является проблема дисфункции тазового дна. К наиболее частым проявлениям ее относят недержание мочи, недержание кала, пролапс тазовых органов. Распространенность уринальной и каловой инконтиненции у лиц пожилого возраста достигает 50%, а в неотложной хирургической коррекции этих состояний нуждается более 7% пациентов. Морфологические исследования плодов человека позволяют в деталях проследить особенности антенатального развития тазового дна для лучшего понимания анатомии и патогенеза миофасциальной недостаточности поддерживающего аппарата органов малого таза.

*Цель:* изучить особенности топографии мышцы, поднимающей задний проход, в промежуточном фетальном периоде развития человека.

*Материал и методы.* На фиксированных плодах человека с 14 по 26 неделю гестации провели морфометрию высоты стояния основания подвздошно-копчикового отдела мышцы, поднимающей задний проход относительно ориентиров chondropelvis.

*Результаты.* В ходе исследования было выявлено физиологическое опускание (десценция) сухожильной дуги мышцы, поднимающей задний проход. Процесс десценции более выражен у плодов мужского пола в связи с более интенсивным лонгитудинальным ростом костей таза; у плодов женского пола процесс десценции стабилизируется на 21-й неделе внутриутробного развития.

*Заключение.* Полученные данные демонстрируют половые особенности внутриутробного развития тазового дна человека во втором триместре гестации и могут быть использованы для лечения тазовых дисфункций с учетом особенностей топографии сухожильной дуги m. levator ani.

***Ключевые слова*:** m. levator ani, m.iliococcygeus, arcus tendineus musculi levatoris ani, плод человека.

G.N. Suvorova, S.N. Chemidronov, A.V. Kolsanov

# THE TOPOGRAPHY FEATURES OF LEVATOR ANI MUSCLE IN THE INTERMEDIATE FETAL PERIOD OF HUMAN DEVELOPMENT

Recently, one of the topical issues of medicine is the problem of pelvic floor dysfunction. The most frequent manifestations of it include urinary incontinence, fecal incontinence, pelvic organ prolapse. The prevalence of urinary and fecal incontinence in old age reaches 50%, and more than 7% need urgent surgical correction of these conditions. Morphological studies of human fetuses allow us to trace in detail the features of the antenatal development of the pelvic floor for a better understanding of the anatomy and pathogenesis of myofascial insufficiency of the supporting apparatus of the pelvic organs.

*The aim* is to study the topography features of levator ani muscle in the intermediate fetal period of human development.

*Material and methods.* On fixed human fetuses of 14 to 26 weeks of gestation, morphometry of iliococcygeal part of levator ani muscle insertion to orienteers of chondropelvis was performed.

*Results.* The study revealed a physiological lowering (descension) of the tendinous arch of levator ani muscle. The process of descension is more pronounced in male fetuses due to more intensive longitudinal growth of pelvic bones; in female fetuses, the process of descension stabilizes at 21 weeks of intrauterine development.

*Conclusion.* The data obtained demonstrate the sexual features of the intrauterine development of the human pelvic floor in second trimester of gestation and can be used for the treatment of pelvic dysfunctions, taking into account the features of the topography of the tendinous arch of levator ani muscle.

***Key words*:** m. levator ani, m. iliococcygeus, arcus tendineus musculi levatoris ani, human fetus.

Проблема дисфункции тазового дна активно обсуждается разными специалистами современной медицины. Наиболее частыми клиническими проявлениями тазовой дисфункции являются недержание мочи, недержание кала, пролапс тазовых органов [1].

По разным данным распространенность недержания мочи колеблется в пределах от 3 до 17%, стрессовое недержание мочи встречается до 50%, частота анального недержания составляет от 1,5% у детей до 50% у людей пожилого возраста [2]. Морфофункциональные характеристики мышечно-фасциальной основы тазового дна играют ключевую роль в развитии этих проблем. По некоторым данным пролапс органов малого таза достигает 50% у рожавших женщин в возрасте старше 80 лет, 7% из которых требуется неотложная хирургическая помощь [2]. В последние годы растет число публикаций в которых авторы чаще уделяют внимание физиологическим аспектам тазового дна в поддержании внутренних органов (Barbaric 2001; Abrams 2005) [1,2]. Однако нужно отметить сравнительно небольшое количество статей по фетальной анатомии и эмбриологии мышц тазового дна (Bitoh 2002; Fritsch и Fröhlich 1994; van der Putte 2005) [2-5].

Промежуточный фетальный период актуален для изучения не только с точки зрения морфологии, но и в связи с ростом числа преждевременных родов глубоко недоношенным плодом, частота которых варьирует в различных странах мира от 5 до 18% [6]. В России, согласно критериям живорожденности Всемирной организации здравоохранения, дети, родившиеся после 22 недель гестационного срока с массой тела при рождении 500 г и выше, признаются жизнеспособными и подлежат выхаживанию [7,8]. Все эти факты побудили провести данное исследование.

Цель – изучить особенности топографии мышцы, поднимающей задний проход, в промежуточном фетальном периоде развития человека.

**Материал и методы**

Исследование построено на изучении и анализе секционного материала плодов человека с 14- по 26-ую неделю гестации, разделенных на пять возрастных групп. Забор материала проводился с соблюдением всех необходимых этических и юридических норм (ФЗ РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», ФЗ РФ «О погребении и похоронном деле», Приказ Минздравсоцразвития России № 1687н от 27.12.2011, Приказ Минздрава Российской Федерации № 808н от 02.10.2009). Все исследуемые плоды не имели пороков развития, а также признаков синдрома внутриутробной задержки развития плода (основные антропометрические параметры соответствовали срокам гестации). Распределение плодов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение плодов по срокам гестации

| Возрастная группа | Срок гестации, недели | Количество объектов | | Всего n=84 |
|---|---|---|---|---|
| | | мужской пол | женский пол | |
| I | 14-15 | 6 | 6 | 12 |
| II | 16-18 | 10 | 11 | 21 |
| III | 19-20 | 10 | 9 | 19 |
| IV | 22-23 | 8 | 8 | 16 |
| V | 24-26 | 9 | 7 | 16 |

Фиксация плодов осуществлялась в 5% растворе формалина не менее 30 суток после предварительной капельной инъекции в пупочную вену через катетер до 80 мл и дополнительным струйным введением до 5 мл в полость брюшины, плевральные полости, ротовую полость. В дальнейшем проводилось макропрепарирование промежностной области плода с выделением миофасциальных структур тазового дна. Данные морфометрии проанализированы в программе IBM SPSS Statisics 23. Нормальность распределения определялась на основе критерия Shapiro-Wilk (W). Характеристика вариационных рядов для количественных признаков с непараметрическим распределением ввиду их малочисленности представлена с помощью медианы (Me) и процентилей [P25;P75]. При сравнении двух независимых выборок непараметрических данных использовался непараметрический критерий Mann–Whitney (U-test) при парных сравнениях. Отличия считались значимыми при $p<0,01$.

**Результаты и обсуждение**

Макроскопическое исследование тазового дна плодов 14-15 и 16-18 недель показало, что мышца, поднимающая задний проход, визуально не дифференцируется на лобково-копчиковую и подвздошно-копчиковую мышцы. Хорошо дифференцирована внутренняя запирательная мышца со слабовыраженной фасцией. Волокна мышцы, поднимающей задний проход, начинаются от нижней ветви лобковой кости и от фасции передней половины внутренней запирательной мышцы. Фасция развита слабо, сухожильная дуга мышцы, поднимающей задний проход arcus tendineus m. levator ani, не визуализируется. Отчетливо видно направление волокон мышцы, поднимающей задний проход (рис.1). Они имеют почти поперечную ориентацию по отношению к плоскости выхода малого таза. Медиально m. levator ani волокнами вплетается в прямую кишку и соединительную ткань, окружающую половые органы.

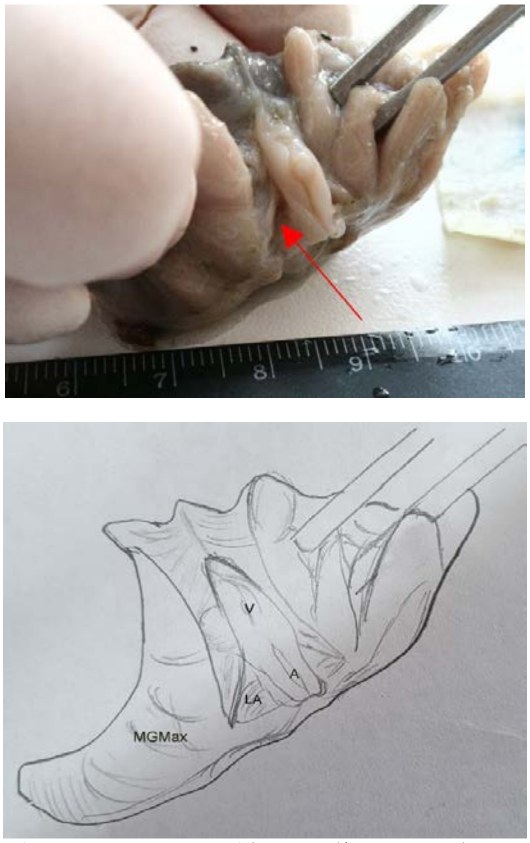



Рис. 1. Промежность плода 16 недель (фото и схема). Мышца, поднимающая задний проход, показана красной стрелкой. На схеме LA – мышца, поднимающая задний проход, со стороны седалищно-прямокишечной ямки; MGMax – большая ягодичная мышца; V– предверие влагалища; A– анальное отверстие

У плодов более поздних сроков гестации 20 недель четко визуализируется фасция внутренней запирательной мышцы и сухожильная дуга мышцы, поднимающей задний проход. Лобково-копчиковая и подвздошно-копчиковая мышцы отчетливо дифференцированы (рис. 2).

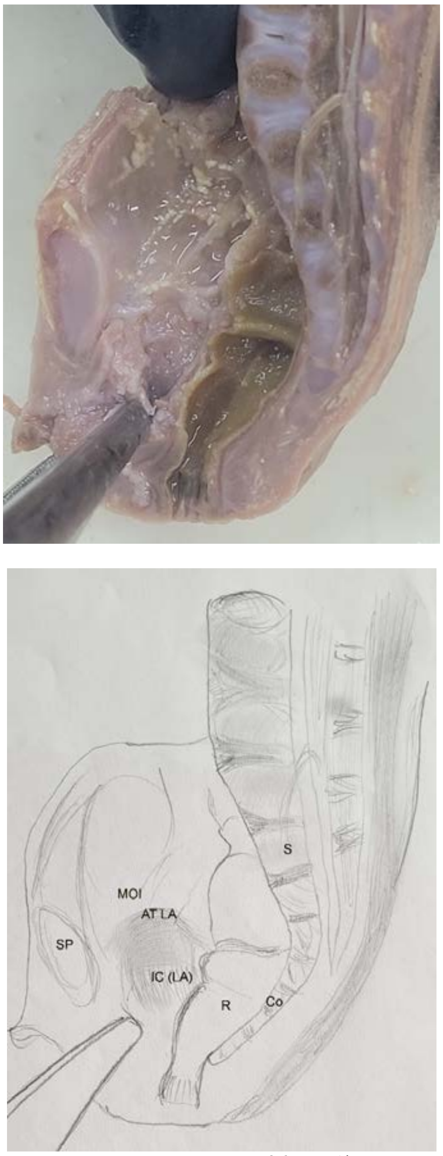
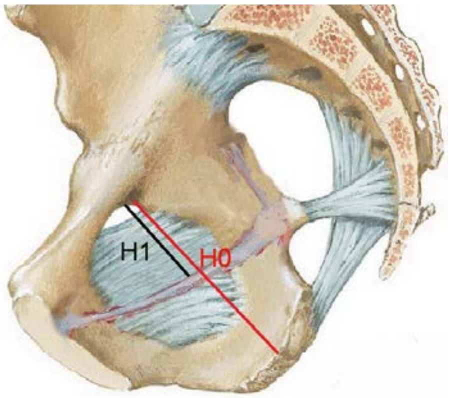


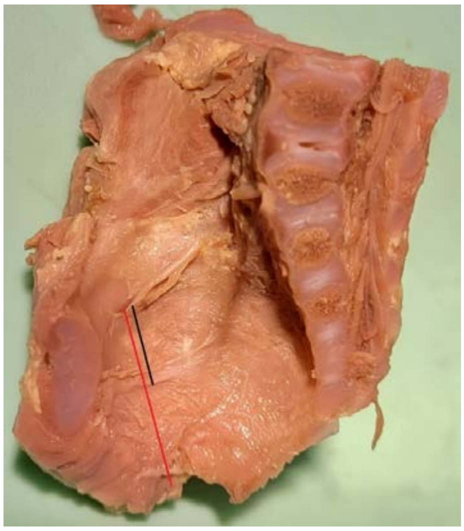

Рис. 2. Сагиттальный срез плода жен. 26 нед. (фото и схема): MOI – m. obturator internus с удаленной фасцией; AT LA – arcus tendinous m. levator ani; IC (LA) – m. iliococcygeus m. levator ani; R – rectum; SP – symphysis pubicus; S – os sacrum; Co – os coccygeum

Проводимые в дальнейшем исследования по изучению параметров структур тазового дна полностью соответствуют одной из рабочих гипотез – в связи с прямохождением у человека возникает эволюционная десценция мышцы, поднимающей задний проход, проявляющаяся в антенатальном онтогенезе в начале промежуточного фетального периода.

После идентификации сухожильной дуги мышцы, поднимающей задний проход, запирательной борозды верхней ветви лобковой кости и седалищного бугра производились измерения относительной десценции arcus tendinous m. levatoris ani. Эта величина определялась как соотношение расстояния от самой выступающей точки сухожильной дуги мышцы, поднимающей задний проход, до запирательной борозды лобковой кости (верхней границы запирательного канала) H1 (черный отрезок) к расстоянию от запирательной борозды к середине седалищного бугра H0 (красный отрезок) (рис. 3).




а



б

Рис. 3. Схематичное изображение (а) определения относительной десценции сухожильной дуги леватора, ее определение у плода жен. 26 нед. (б). Объяснения в тексте. (Верхний ориентир – запирательная борозда лобковой кости – показан на препарате вместе с запирательным сосудисто-нервным пучком)

Данные ориентиры максимально объективно позволяют проанализировать взаимоотношение сухожильной дуги как основания прикрепления подвздошно-копчиковой мышцы, поднимающей задний проход к латеральной стенке малого таза. Согласно работам W. Koch и E. Marani сухожильная дуга мышцы, поднимающей задний проход, впервые определяется как плотный мезенхимальный тяж со стороны внутренней поверхности нижней ветви лобковой кости у 3,5-недельных эмбрионов [1]. К 8 неделям сухожильная дуга «перекрывает» внутреннюю запирательную мышцу на четверть, а к 10-12 неделям – наполовину.

Морфометрические показатели относительной десценции сухожильной дуги мышцы, поднимающей задний проход H1/H2, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели относительной десценции сухожильной дуги m. levator ani у плодов в динамике

| Параметр | | | Группы / сроки гестации (возраст), неделя | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | I | II | III | IV | V |
| | | | 14-15 | 16-18 | 19-20 | 21-23 | 24-26 |
| Относительная высота H1/H2 | Муж. | Ме | 0,45 | 0,52 | 0,63 | 0,61 | 0,65 |
| | | Пределы [$P_{25}$;$P_{75}$] | [0,41;0,46] | [0,47;0,54] | [0,55;0,65] | [0,55;0,62] | [0,59;0,67] |
| | Жен. | Ме | 0,41 | 0,48 | 0,55 | 0,58 | 0,58 |
| | | Пределы [$P_{25}$;$P_{75}$] | [0,40;0,43] | [0,45;0,5] | [0,51;0,58] | [0,55;0,62] | [0,56;0,63] |

Выбор верхнего ориентира в виде запирательной борозды лобковой кости позволил проводить измерения по верхней поверхности запирательного нерва у его входа в запирательный канал. Этот ориентир оказался удобным для проведения исследования, особенно у плодов меньших сроков гестации. Полученные данные достоверно показали увеличение относительной десценции сухожильной дуги мышцы, поднимающей задний проход, у плодов мужского пола III группы (19-20 нед.) (Р =0,001).

У плодов женского пола отмечается стабилизация показателя относительной десценции с 19-й недели.

**Заключение**

У плодов промежуточного фетального периода происходит интенсивный рост chondropelvis. В связи с более интенсивным ростом высотных (продольных) размеров таза у плодов мужского пола происходит относительная десценция arcus tendinous m. levator ani начального отдела подвздошно-копчиковой порции мышцы, поднимающей задний проход. Эта мышечная пластинка, формируя нижнюю стенку брюшной полости, с одной стороны, и крышу седалищно- прямокишечной ямки – с другой, определяет основные параметры различных форм тазового дна. Данные параметры необходимо учитывать при проведении реконструктивных операций при хирургическом лечении пролапса органов малого таза.

***Сведения об авторах статьи:***

**Суворова Галина Николаевна** – д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. ORCID: 0000-0002-0462-1344.

**Чемидронов Сергей Николаевич –** к.м.н. доцент, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: s.n.chemidronov@samsmu.ru. ORCID: 0000-0002-9843-1065.

**Колсанов Александр Владимирович –** профессор РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. ORCID: 0000-0002-4144-7090.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мирошников В.М. Промежность человека: анатомо-эмбриологические и клинические аспекты / В.М. Мирошников. – Астрахань: АГМА, 2001. – 235 с.
2. Koch, W. Early development of the human pelvic diaphragm / W. Koch, E. Marani// Adv Anat Embryol Cell Biol. – 2007. – Vol 192. – P. 1-111.
3. Barbaric, ZL. Magnetic resonance imaging of the perineum and pelvic floor./ ZL Barbaric, AK Marumoto, S Raz // Top Magn Reson Imaging. – 2001. – Vol. 12. – P. 83-92; doi: 10.1097/00002142-200104000-00002.
4. Development of the pelvic floor muscles of murine embryos with anorectal malformations. /Y. Bitoh [et al.] // J Pediatr Surg. – 2002. – Vol 37. – P. 224-232; doi 10.1053/jpsu.2002.30259.
5. Fritsch, H. Development of the levator ani muscle in human fetuses. / H. Fritsch, B. Frohlich // Early Hum Dev. – 1994. – Vol 37. – P. 15-25; doi: 10.1016/0378-3782(94)90143-05.
6. The unfinished agenda of preterm births. / Y Ran [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 2323. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32170-5.
7. Абилитация глубоко недоношенных новорожденных /Лебедева О.В. [и др.]// Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т.14, №1. – С. 17-27; doi: 10.17021/2019.14.1.17.27.
8. Лященко Д.Н. Закономерности становления топографии и анатомия сердца и крупных сосудов средостения в раннем плодном периоде онтогенеза человека и их прикладное значение: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Оренбург, 2013. – 42 с.

## REFERENCES

1. Miroshnikov V.M. Promezhnost' cheloveka: anatomo-embriologicheskie i klinicheskie aspekty (Human perineum: anatomical, embryological and clinical aspects). Astrahan': AGMA, 2001: 235. (in Russ).
2. Koch W., Marani E. Early development of the human pelvic diaphragm. Adv Anat Embryol Cell Biol.2007;192:1-111. (in Engl)
3. Barbaric ZL., Marumoto AK, Raz S. Magnetic resonance imaging of the perineum and pelvic floor. Top Magn Reson Imaging. 2001;12:83-92. (in Engl) doi: 10.1097/00002142-200104000-00002.
4. Bitoh Y. et al. Development of the pelvic floor muscles of murine embryos with anorectal malformations. J Pediatr Surg. 2002;37:224-232. (in Engl) doi: 10.1053/jpsu.2002.30259.
5. Fritsch H, Frohlich B. Development of the levator ani muscle in human fetuses. Early Hum Dev. 1994;37: 15-25. (in Engl) doi: 10.1016/0378-3782(94)90143-05.
6. Ran Y. et al. The unfinished agenda of preterm births. Lancet. 2016;388: 2323. (in Engl) doi: 10.1016/S0140-6736(16)32170-5.
7. Lebedeva O.V., Polyanina E.Z., Kirilochev O.K., Kashirskaya E.I. Abilitation of very premature newborns: significance and prospects for developvent. Astrakhan medical journal. 2019;14(1):17-27. (In Russ.) https://doi.org/10.17021/2019.14.1.17.27
8. Lyashchenko D.N. Zakonomernosti stanovleniya topografii i anatomiya serdca i krupnyh sosudov sredosteniya v rannem plodnom periode ontogeneza cheloveka i ih prikladnoe znachenie (Regularities of the formation of topography and anatomy of the heart and large vessels of the mediastinum in the early fetal period of human ontogenesis and their applied significance): avtoref. dis. … d-ra med. nauk. Orenburg, 2013:42. (in Russ)

УДК 617.741:616-073.584


В.В. Гарькавенко[1], В.В. Салмин[2], П.М. Балашова[3]

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ХРУСТАЛИКА НА ОСНОВЕ СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]*КГБУЗ «ККОКБ им. профессора П.Г. Макарова», г. Красноярск*
[2]*Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Москва*
[3]*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск*

*Цель исследования.* Определить плотность хрусталика при возрастной катаракте на основе спектрофлуориметрического исследования и выявить корреляции данного показателя с суммарным временем ультразвукового воздействия в ходе факоэмульсификации.

*Материал и методы.* На базе КГБУЗ ККОКБ им. проф. П.Г. Макарова проведена регистрация спектрофлуориметрического индекса плотности хрусталика у 60 пациентов (60 глаз) с последующей факоэмульсификацией катаракты (ФЭК) и времени ультразвукового воздействия.

*Результаты.* Выявлена высокая положительная корреляция индекса плотности хрусталика с использованным при ФЭК суммарным временем ультразвукового воздействия (коэффициент корреляции Пирсона = 0,86, $p \leq 0,05$). Отражены осложнения оперативного лечения катаракт высокой плотности, потребовавшие проведения передней витрэктомии, имплантации жестких интраокулярных линз, а также противовоспалительного лечения в послеоперационном периоде.

*Заключение.* Спектрофлуориметрический метод исследования плотности хрусталика позволяет выявить группы риска пациентов при хирургии катаракты, основываясь на суммарном времени ультразвука.

***Ключевые слова:*** спектрофлуориметрия, катаракта, факоэмульсификация.

V.V. Garkavenko, V.V. Salmin, P.M. Balashova

# DETERMINATION OF THE DENSITY OF THE LENS ON THE BASIS OF A SPECTROFLUORIMETRIC STUDY

*The objective of the study* was to determine the density of the lens in age-related cataract based on a spectrofluorimetric study and to identify the correlations of this indicator with the total time of ultrasonic exposure during phacoemulsification.

*Material and methods.* On the base of Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital named after Professor P. G. Makarov, the registration of the spectrofluorimetric index of lens density in 60 patients (60 eyes) was carried out, followed by cataract phacoemulsification and registration of the time of ultrasonic exposure.

*Results.* A high positive correlation of the lens density index with the total time of ultrasonic exposure used in cataract phacoemulsification was obtained (Pearson correlation coefficient = 0,86, $p \leq 0,05$). The complications of surgical treatment of high-density cataracts that required anterior vitrectomy, implantation of rigid intraocular lenses, as well as anti-inflammatory treatment in the postoperative period are shown.

*Conclusion.* The spectrofluorimetric method for studying the density of the lens makes it possible to identify risk groups in cataract surgery based on the total ultrasound time.

***Key words:*** spectrofluorimetry, cataract, phacoemulsification.

Катаракта занимает первое место среди причин абсолютной слепоты, а количество пациентов с данной патологией достигает 28,7 млн человек [1].

К 2025 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует увеличение численности людей, страдающих катарактой, до 50 миллионов. По опубликованной в России информации помутнение хрусталика встречается у 3,36% городского населения и у 3,63% сельского. В настоящее время в стране распространенность данной патологии достигает 1200 человек на 100 тыс. населения, что в пересчете на абсолютные значения составляет около 1 млн 750 тыс. [2]. В 2016 году в Европейском союзе было выполнено более 4 миллионов операций по поводу катаракты [3], в Великобритании в 2018–2019 годах проведено 452000 катарактальных хирургических вмешательств [4].

11 марта 2020 года ВОЗ объявила вспышку коронавируса (COVID-19) глобальной пандемией [5]. В России так же, как и во всем мире, многие офтальмологические стационары были перепрофилированы в инфекционные госпитали для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Это, в свою очередь, привело к частичной или полной остановке оказания плановой специализированной медицинской помощи и связанным с этим последующим проблемам не только у пациентов, но и у хирургов [6].

Korina Theodoraki et al, проанализировавшие 15689 пациентов в Moorfields Eye Hospital (Великобритания), прооперированных по поводу катаракты, отметили, что частота разрывов задней капсулы хрусталика увеличилась с 0,99 до 1,62% за период пандемии. Автор связывает это с увеличением количества более запущенных случаев [7]. В Греции (по материалам больницы общего профиля им. Г. Папаниколау в Салониках) в период пандемии зафиксированы снижение хирургической активности на 97% и увеличение пациентов с запущенными случаями – «white cataract» как на одном, так и на двух глазах [8].

Кроме того, увеличилось время ожидания хирургического лечения катаракты. Так, в Австралии до пандемии COVID-19 среднее время до оперативного вмешательства составляло от 3 до 15 месяцев. В настоящий момент операция по удалению катаракты в рамках бюджетного финансирования будет сделана в лучшем случае в течение 4 месяцев с момента направления пациента, а в худшем – срок ожидания может составлять более 30 месяцев [9].

Канадские офтальмологи приводят данные о том, что среднее время ожидания оперативного лечения катаракты увеличилось с 14,4±1,4 недели в 2019–2020 гг. до 18,2±2,7 недели в 2020–2021 гг. Количество выполненных операций уменьшилось с 13103 в 2019–2020 гг. до 9308 в течение следующих 2-х лет [10].

Vedachalam R. с соавт. (2022 г) в Индии провели анализ случаев запущенных катаракт у 1472 пациентов. Результаты проведенного анкетирования позволили установить причины позднего обращения. Причинами задержки операции по удалению катаракты были признаны: отсутствие офтальмологической помощи в районе проживания пациентов (44,2%), неосведомленность о возможности проведения плановых операциях (42,6%), отсутствие общественного транспорта (37%), страх заразиться COVID-19 (23,4%) и ожидание населением выездных лагерей (20,4%) [11].

Таким образом, в связи с увеличением сроков ожидания оперативного лечения, длительной приостановкой плановой хирургической офтальмологической помощи, субъективными причинами (боязнь обращаться в медицинские учреждения), ухудшением общесоматического состояния населения увеличилось количество пациентов с запущенными стадиями катаракты (бурый, плотный хрусталик).

Разрушение ядра хрусталика при бурых катарактах может сопровождаться излишней хирургической травмой из-за длительности манипуляций и большой суммарной энергии ультразвука, в результате чего вероятен риск развития буллезной кератопатии, и, как следствие, могут потребоваться сквозная кератопластика и закрытая витрэктомия и т.д. [12].

Нами разработан спектрофлуориметрический метод исследования плотности хрусталика, основанный на регистрации количественного содержания таких флуорофоров, как никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД), которые участвуют во всех реакциях биосинтеза [13], так как в основном в практической офтальмологии оценка основывается на методе биомикросокопии и опыте хирурга.

Цель исследования – определить плотность хрусталика при возрастной катаракте на основе спектрофлуориметрического исследования и выявить корреляции данного показателя с суммарным временем ультразвукового воздействия в ходе факоэмульсификации.

**Материал и методы**

Исследования проводились в КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. профессора П.Г. Макарова» при поддержке кафедры медицинской биофизики ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России.

В клиническую группу входили 60 пациентов (средний возраст — 76,4±4,4 года) с диагнозом зрелая возрастная катаракта (60 глаз), с остротой зрения 0,05 и ниже. Критериями исключения были: наличие осложненной катаракты, сопровождающиейся набуханием и подвывихом хрусталика, а также травмой глаза в анамнезе.

Пациентам проведено офтальмологическое обследование с применением рефрактометрии, визометрии, биомикроскопии, тонометрии, офтальмоскопии, ультразвукового исследования за день до и на следующий день после оперативного лечения и при выписке.

Флуориметрические показатели хрусталика регистрировали с помощью офтальмологического спектрофлуориметра в предоперационном периоде (рис. 1) [14].

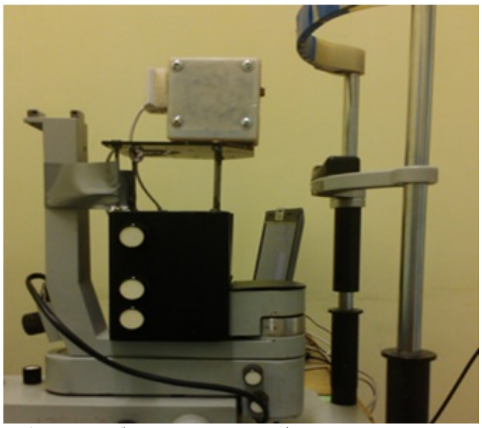


Рис. 1. Малогабаритный спектрофлуориметр «Флуорит»

Для вычисления индекса плотности хрусталика (ИПХ) был разработан специальный программный комплекс на базе операционной системы Windows 7, интерфейс которого изображен на рис. 2.

Хирургическое лечение катаракты проводили методом факоэмульсификации (ФЭК) с имплантацией эластичных интраокулярных линз (ИОЛ) Hanita (Израиль) и Ocuflex (Индия).

Все операции были выполнены одним хирургом. В конце операции с помощью спектрофлуориметрического исследования хрусталика регистрировали total ultrasound – показатель суммарного времени ультразвука в ходе операции. Наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде проводили в сроки до 6 дней.

В настоящей работе использовали методы описательной статистики, корреляционного анализа с применением программы Statsoft Statistica 12. Данные представляли в виде среднего значения±стандартное отклонение (Mean±SD). Также оценивали коэффициент корреляции Пирсона ($p \leq 0,05$).

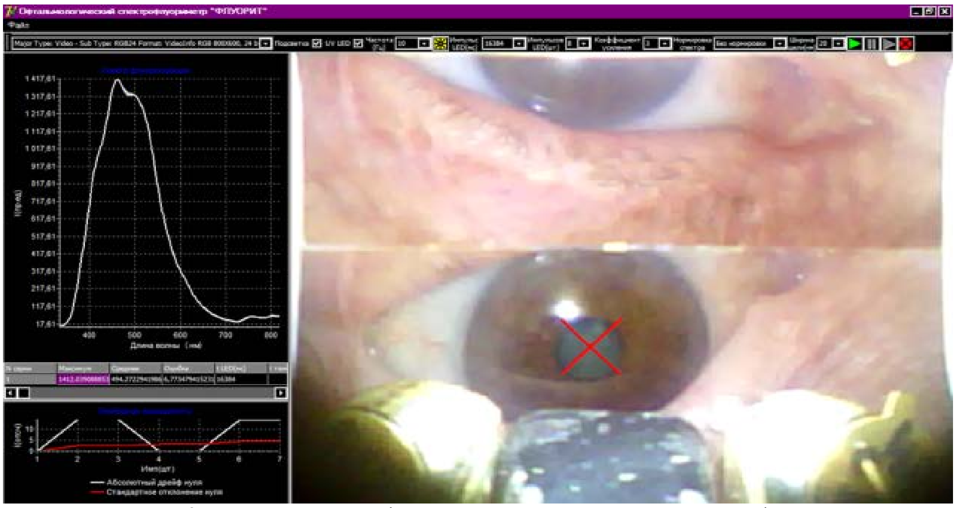


Рис. 2. Внешний вид модифицированного пользовательского интерфейса программного обеспечения (ПО) офтальмологического спектрофлуориметра

**Результаты и обсуждение**

Изучены корреляционные связи индекса плотности хрусталика, полученного при проведении УФ-индуцированной флуоресцентной спектроскопии с суммарным временем ультразвукового воздействия (total ultrasound) в ходе факоэмульсификации, в результате чего выявлена прямая линейная ассоциация этих двух показателей (рис. 3).

Выявлена сильная положительная корреляционная связь индекса плотности катаракты с временем ультразвукового воздействия (коэффициент корреляции Пирсона = 0,86, $p \leq 0,05$): патент на изобретение РФ RU2647788C2 «Способ определения времени ультразвукового воздействия при хирургии возрастных катаракт» (В.В. Гарькавенко, В.В. Салмин, В.И. Лазаренко) [15].

Хирургия катаракты направлена на улучшение остроты зрения, однако острота зрения в послеоперационном периоде может остаться без изменения из-за наличия другой патологии (например, возрастной макулярной дегенерации). В таблице представлены осложнения, зафиксированные в клинической группе пациентов в ходе операции ФЭК, и выделенные группы риска.

Анализ исходов хирургического лечения катаракты в раннем послеоперационном периоде выявил прямую зависимость между индексом плотности хрусталика и развитием интра- и послеоперационных осложнений. У пациентов с индексом плотности хрусталика менее 1,0 (37 глаз) операция прошла без осложнений, ИОЛ имплантирована в капсульный мешок. В первые сутки после операции роговица была прозрачной, с единичными складками десцеметовой мембраны в оптической зоне, сохраняющимися в течение 2-3 дней.

У пациентов с индексом плотности 1,0-1,5 (14 глаз) в 21,4% случаев в ходе операции был диагностирован разрыв задней капсулы, пришлось прибегнуть к проведению передней витрэктомии с последующей имплантацией эластичной ИОЛ в цилиарную борозду. У этой группы пациентов послеоперационный отек роговицы оставался более выраженными и был купирован на фоне противоотечного и противовоспалительного лечения на 5-7-й день наблюдения. При хирургическом лечении катаракты у пациентов с коэффициентом плотности хрусталика свыше 1,5 (9 глаз) в 77,8% случаев в ходе операции наблюдали разрыв задней капсулы или повреждение связок хрусталика, причиной которых явились излишние манипулции в передней камере, связанные с высокой плотностью хрусталика. При этом пришлось прибегнуть к проведению передней витрэктомии и имплантации зрачковой или переднекамерной ИОЛ, после чего в 100% случаев отмечался выраженный диффузный отек роговицы, сохранявшийся до 10 дней.

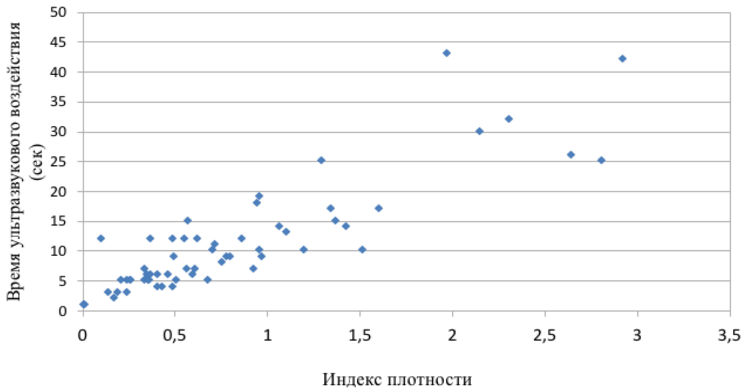



Рис. 3. Линейные зависимости времени ультразвукового воздействия при ФЭК от индекса плотности хрусталика (диаграммы рассеивания)

Таблица

Результаты интра- и послеоперационных осложнений при ФЭК в клинической группе пациентов

| Индекс плотности хрусталика | Прооперированные катаракты абс (%) | Осложнения | | Группа риска |
|---|---|---|---|---|
| | | разрыв задней капсулы, абс (%) | послеоперационный отек роговицы, абс (%) | |
| До 1,0 | 37 (61,6) | 0 | 3 (8,1) | Низкая |
| 1,0-1,5 | 14 (23,3) | 3 (21,42) | 6 (42,8) | Средняя |
| Свыше 1,5 | 9 (15,1) | 7 (77,7) | 9 (100) | Высокая |

В связи с частичной приостановкой плановой хирургической помощи из-за пандемии COVID-19 число пациентов с бурыми, плотными, осложненными катарактами, безусловно, возросло, что требует применения дополнительных объективных методов оценки плотности хрусталика для прогнозирования возможных осложнений при удалении катаракты с помощью факоэмульсификации и назначения более опытного хирурга. Спектрофлуориметрическое исследование дает возможность проведения такой диагностики. При этом возникает необходимость заранее информировать пациентов с высоким индексом плотности хрусталика о большей частоте вероятных интра- и послеоперационных осложнений на этапе подписания им добровольного информированного согласия.

**Заключение**

На основании применения спектрофлуориметрического метода выявлена положительная сильная корреляционная связь индекса плотности хрусталика с суммарным временем воздействия ультразвука на ткани глаза в ходе факоэмульсификации (коэффициент корреляции Пирсона = 0,86, p≤0,05).

С учетом величины индекса плотности хрусталика (ИПХ) у пациентов с катарактой выделены три группы риска развития интра- и послеоперационных осложнений.

У больных со значением данного показателя 1,5 и выше (высокая группа риска) осложнения (повреждение связок хрусталика, разрыв задней капсулы, послеоперационый отек роговицы) возникли в 77% случаев, с индексом 1,0-1,5 – в 21,4% (средняя группа риска), при ИПХ до 1,0 (низкая группа риска) операции прошли без осложнений.

Полученные результаты позволяют рекомендовать метод спектрофлуориметрического исследования хрусталика в качестве диагностического для прогнозирования хода течения факоэмульсификации катаракты и развития возможных осложнений с целью их предотвращения.


***Сведения об авторах статьи:***

**Гарькавенко Виктор Валерьевич** – к.м.н., заведующий отделением КГБУЗ ГБУЗ ККОКБ им. профессора П.Г. Макарова. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Никитина, 1в. E-mail: victor-unique@yandex.ru.

**Салмин Владимир Валерьевич** – д.ф-м.н., профессор кафедры лазерных микро-нано и биотехнологий (87, ИФИБ КАФ.87) Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ ». Адрес: 115409, г. Москва, Каширское шоссе, 31. E-mail: vsalmin@gmail.com.

**Балашова Полина Михайловна** – врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии им. проф. М.А. Дмитриева с курсом ПО ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1. E-mail: Doctor-polly@mail.ru.


## ЛИТЕРАТУРА


1. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis / R.R. Bourne [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2017. – Vol. 5, №9. – P. 888-97. DOI 10.1016/S2214-109X(17)30293-0
2. Бранчевский, С. Л. Распространенность нарушения зрения вследствие катаракты по данным исследования RAAB в Самаре / С. Л. Бранчевский, Б. Э. Малюгин // Офтальмохирургия. – 2013. – Т. 3. – С. 82-85.
3. Surgical operations and procedures statistics [Electronic source]. URL:https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Surgical_operations_and_procedures_statistics (Date of the application 5.05.2023)
4. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of cataract surgery: Report 1, visual outcomes and complications / A. C. Day [et al.] // Eye Lond Engl. - 2015. – Vol. 29. – P. 552-560.

5. Organization, WH WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 20 July 2022. [Electronic source]. URL: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-covid-19-media-briefing--20-july-2022 (Date of the application 7.05.2023)
6. Impact of COVID-19 on ophthalmic specialist training in the United Kingdom—the trainees' perspective / R. Hussain [et al.] //Eye. – 2020. – Vol. 34, №. 12. – P. 2157-2160.
7. Impact of cessation of regular cataract surgery during the COVID pandemic on the rates of posterior capsular rupture and post-operative cystoid macular oedema. K. Theodoraki [et al.] // Eye. – 2022. – P. 1-6.
8. Cataract Surgery during the COVID-19 Pandemic: Insights from a Greek Tertiary Hospital / S. Tsironi [et al.] // Geriatrics. – 2022. – Vol. 7, №. 4. – P. 77.
9. The true cost of hidden waiting times for cataract surgery in Australia / J. Huang-Lung [et al.] //Public Health Res Pract. – 2022. – Vol. 32, №3. – P. 31342116. DOI: 10.17061/phrp31342116
10. Eshghi, S.R. T. Effect of the COVID-19 pandemic on elective cataract surgery wait times / S. R. T. Eshghi, M. Cheema, K. F. Damji // Canadian Journal of Ophthalmology. – 2022. - S0008-4182(22)00274-5. DOI: 10.1016/j.jcjo.2022.09.001
11. Reasons for delay in cataract surgery in patients with advanced cataracts during the COVID-19 pandemic / R. Vedachalam [et al.] // Indian Journal of Ophthalmology. – 2022. – Vol. 70, №. 6. – P. 2153-2157.
12. Davison J.A., Chylack L.T.Jr. Clinical application of the lens opacities classification system III in the performance of phacoemulsification. J. Cataract Refract. Surg. 2003; 29: 138–45.
13. Development of optoelectronic hardware: program complex for the analysis of hypoxia in the anterior eye camera in persons wearing contact lenses. Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS) / A. A. Topakova [et al.] // Proc. SPIE 9917, Saratov Fall Meeting 2015. – 2016. – Vol. 991715. DOI:10.1117/12.2229816
14. Владимирова, Е. С. Флуоресцентная диагностика состояния хрусталика человека in vivo / Е. С. Владимирова, В. В. Салмин, А. Б. Салмина // Журнал прикладной спектроскопии. – 2012. – Т.79, № 1. – С. 136-40.
15. Способ определения времени ультразвукового воздействия при хирургии возрастных катаракт: патент № 2647788C2 Рос. Федерации; заявл. 18. 07.2016; опубл. 19.03.2018. Бюл. № 8. 8 с.

## REFERENCES

1. Bourne R.R. [et al.]. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2017; 5(9):888-97. doi 10.1016/S2214-109X(17)30293-0 (in Engl)
2. Branchevskiy S.L., Malyugin B.E. Incidence of visual impairment due to cataract according to the RAAB study in Samara. Ophthalmosurgery = Oftal'mohirurgiya. 2013;3: 82–85. (In Russ.)
3. Surgical operations and procedures statistics [Electronic source]. URL:https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained /index.php ?title=Surgical_operations_and_procedures_statistics (Date of the application 5.05.2023) (in Engl)
4. Day A. C. [et al.]. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of cataract surgery: Report 1, visual outcomes and complications. Eye Lond Engl. 2015; 29: 552–560. (in Engl)
5. Organization, WH WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 20 July 2022. [Electronic source]. URL: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-covid-19-media-briefing-20-july-2022 (Date of the application 7.05.2023) (in Engl)
6. Hussain R. [et al.]. Impact of COVID-19 on ophthalmic specialist training in the United Kingdom - the trainees' perspective. Eye. 2020; 34(12): 2157-2160. (in Engl)
7. Theodoraki K. [et al.]. Impact of cessation of regular cataract surgery during the COVID pandemic on the rates of posterior capsular rupture and post-operative cystoid macular oedema. Eye. 2022: 1-6. (in Engl)
8. Tsironi S. [et al.]. Cataract Surgery during the COVID-19 Pandemic: Insights from a Greek Tertiary Hospital. Geriatrics. 2022;7(4): 77. (in Engl)
9. Huang-Lung J. [et al.]. The true cost of hidden waiting times for cataract surgery in Australia. Public Health Res Pract. 2022; 32(3): 31342116. doi: 10.17061/phrp31342116(in Engl)
10. Eshghi S. R. T., Cheema M., Damji K. F. Effect of the COVID-19 pandemic on elective cataract surgery wait times. Canadian Journal of Ophthalmology. 2022: S0008-4182(22)00274-5. doi: 10.1016/j.jcjo.2022.09.001(in Engl)
11. Vedachalam R. [et al.] Reasons for delay in cataract surgery in patients with advanced cataracts during the COVID-19 pandemic. Indian Journal of Ophthalmology. 2022;70(6): 2153-2157. (in Engl)
12. Davison J.A., Chylack L.T.Jr. Clinical application of the lens opacities classification system III in the performance of phacoemulsification. J. Cataract Refract. Surg. 2003; 29: 138–45
13. Topakova A. A. [et al.]. Development of optoelectronic hardware: program complex for the analysis of hypoxia in the anterior eye camera in persons wearing contact lenses. Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS). Proc. SPIE 9917, Saratov Fall Meeting 2015. 2016; 991715. doi:10.1117/12.2229816(in Engl)
14. Vladimirova E. S., Salmin V. V., Salmina A. B. Fluorescent diagnostics of the state of the human lens in vivo. Journal of Applied Spectroscopy. 2012; 79(1): 136-40. (In Russ.)
15. Sposob opredelenija vremeni ul'trazvukovogo vozdejstvija pri hirurgii vozrastnyh katarakt (A method for determining the time of ultrasonic exposure in age-related cataract surgery): patent № 2647788C2 Ros. Federacii; zajavl. 18. 07.2016; opubl. 19.03.2018. Bjul. № 8. 8 s. (In Russ.)

УДК 611.728.3


А.Р. Хурамшина

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КРИВИЗНЫ СУСТАВНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа*

*Цель исследования* – выявить наиболее точный и эффективный метод определения кривизны суставных поверхностей сочленовных костей коленного сустава.

*Материал и методы.* Материалом служили 20 коленных суставов ампутированных конечностей лиц пожилого и старческого возрастов без травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Сравнивались два метода определения кривизны суставных поверхностей: с помощью запатентованного устройства (патент №2011153311/13, 2011.12.27, Павловская Е.А., Слесаренко Н.А. Власенко А.Н.) [1] и с помощью радиусного шаблона (ГОСТ 4126-82).

*Результаты.* Были получены числовые значения радиусов кривизны идентичных участков суставной поверхности медиального мыщелка бедра с помощью двух методов. При этом не было обнаружено достоверной разницы между сравниваемыми способами определения кривизны.

*Выводы.* Наименее трудоемким и менее затратным для определения кривизны суставной поверхности является метод измерения радиусным шаблоном.

***Ключевые слова:*** коленный сустав, суставная поверхность, радиус кривизны, радиусный шаблон.

A.R. Khuramshina

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF METHODS ASSESSMENTS OF THE CURVATURE OF ARTICULAR SURFACES

*The purpose* of the study is to identify the most accurate and effective method for determining the curvature of the articular surfaces of the articular bones of the knee joint.

*Material and methods.* The material was 20 knee joints of amputated limbs of elderly and senile persons without injuries or diseases of the musculoskeletal system. Two methods for determining the curvature of articular surfaces were compared: using a patented device (patent No. 2011153311/13, 2011.12.27, Pavlovskaya E.A., Slesarenko N.A. Vlasenko A.N.) [1] and using a radius template (GOST 4126-82).

Results. Numerical values of the radii of curvature of identical sections of the articular surface of the medial femoral condyle were obtained using two methods. However, no significant difference was found between the compared methods for determining curvature.

*Conclusions.* The least labor-intensive and less expensive method for determining the curvature of the articular surface is the radius template measurement method.

***Key words:*** knee joint, articular surface, radius of curvature, radius template.

Коленный сустав человека представляет собой активно функционирующую систему, структуры которой постоянно подвергаются различного рода воздействиям. Изменение геометрии суставной поверхности ведет к нестабильности коленного сустава с риском повреждения связок, возникновения и прогрессирования остеоартроза коленного сустава [6,7].

Особое положение среди элементов коленного сустава занимают мениски, которые, являясь своеобразными посредниками между сочленовными поверхностями бедренной и большеберцовой костей, подвергаются сжатию, сдавлению и трению с их стороны. При этом контактные поверхности менисков наиболее подвержены возрастным изменениям, что, в свою очередь, приводит к изменению рельефа контактирующих поверхностей и биомеханики сустава [2].

Кроме того, проведенные исследования указывают на то, что важным фактором, влияющим на стабильность сустава наряду с прочностными характеристиками связочного аппарата, являются взаиморасположение и взаимосвязи его элементов [3,4].

Определение площади и кривизны суставных поверхностей мыщелков бедренной и большеберцовой костей имеет значение для прогнозирования повреждений элементов коленного сустава.

Целью нашей работы является сравнение 2-х методов, применяемых для определения радиуса кривизны поверхностей и выявление наиболее оптимального из них.

Задачи:

1) определить радиус кривизны суставной поверхности медиального мыщелка бедренной кости устройством для определения радиуса кривизны, разработанным Е.А. Павловской с соавторами Н.А. Слесаренко, А.Н. Власенко (патент №2011153311/13, 2011.12.27) [1].

2) определить радиус кривизны суставных поверхности медиального мыщелка бедренной кости радиусным шаблоном, изготовленным фирмой «Etalon», Китай (ГОСТ 4126-82).

3) сравнить данные, полученные при определении радиуса кривизны суставных поверхностей этими двумя методами.

### Материал и методы

Для исследования были использованы 20 фиксированных в 10% формалине ампутированных в нижней трети бедра конечностей, людей пожилого и старческого возрастов (от 61 до 79 лет), без учета гендерной принадлежности. Материалы были взяты из фонда кафедры анатомии человека Башкирского государственного медицинского университета. Все морально-этические права соблюдены (заключение локального этического комитета от 19.10.2022 г., протокол № 6). Большинство конечностей были без видимых признаков патологических изменений суставных поверхностей мыщелков бедренной кости, некоторые из них – с признаками дегенеративно-дистрофических изменений. Вскрытие коленного сустава производилось методом препарирования с поэтапным выделением кожи, мышц и связок.

Апробирование методов проводилось на предварительно изолированном от смежных структур медиальном мыщелке бедренной кости:

1) Устройство для определения радиуса кривизны суставной поверхности (Рис. 1).

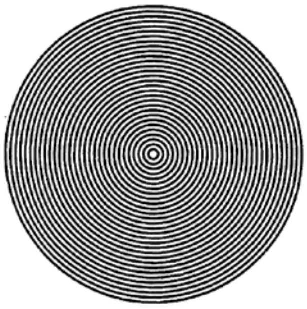


Рис. 1. Устройство для определения радиуса кривизны суставной поверхности (патент №2011153311/13, 2011.12.27, Павловская Е.А., Слесаренко Н.А. Власенко А.Н.).

Устройство представляет собой бумажный круг диаметром 95 мм с нанесенными на нем с концентрическими черно-белыми окружностями толщиной 1 мм; радиус центральной черной окружности составляет 3 мм.

Способ определения:

1) нанесение на суставную поверхность двух линий в краниокаудальном и медиолатеральном направлениях;

2) снятие слепков по этим линиям;

3) совмещение каждого слепка с наиболее близкой по изогнутости окружностью;

4) измерение радиуса кривизны.

Измерение радиуса кривизны суставных поверхностей проводится с помощью линейки или измерительного циркуля от центра круга до точки соприкосновения слепка с окружностью (в миллиметрах) [1].

2) Радиусный шаблон (Рис. 2). Шаблон применяется для измерения выпуклых и вогнутых поверхностей. На каждом секторе из шаблонов нанесен размер радиуса. При измерении кривизны радиусным шаблоном соответствующий сектор должен плотно прилегать к поверхности [5].

Рис. 2. Радиусный шаблон №3, фирма «Etalon», Китай (ГОСТ 4126-82).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы Statistica 12. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

**Результаты и обсуждение**

По суставной поверхности медиального мыщелка бедренной кости проводили 3 линии: 2 поперечные и 1 продольную. I поперечная линия проводилась через наиболее выступающую точку переднего отдела мыщелка, II поперечная линия – через наиболее выступающую точку заднего отдела. Продольная линия проводилаясь в передне-заднем направлении, через наиболее выступающие точки передней и задней поперечных линий.

Таблица

Радиус кривизны медиального мыщелка бедренной кости при определении разными методами в мм.

| № протокола | Устройством для определения радиуса кривизны | | | | Радиусный шаблон | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Линия 1 | Линия 2 | Линия 3 | | Линия 1 | Линия 2 | Линия 3 | |
| | | | 1 | 2 | | | 1 | 2 |
| 1 | 26 | 24 | 24 | 19 | 21 | 18 | 25 | 18 |
| 2 | 25 | 23 | 23 | 19 | 25 | 20 | 25 | 20 |
| 3 | 25 | 22 | 22 | 18 | 26 | 20 | 25 | 22 |
| 4 | 24 | 22 | 22 | 17 | 26 | 22 | 14 | 25 |
| 5 | 26 | 23 | 23 | 18 | 26 | 20 | 25 | 22 |
| 6 | 22 | 16 | 25 | 25 | 22 | 16 | 25 | 26 |
| 7 | 26 | 20 | 25 | 22 | 26 | 20 | 25 | 22 |
| 8 | 25 | 20 | 25 | 25 | 25 | 20 | 25 | 25 |
| 9 | 26 | 20 | 25 | 22 | 25 | 20 | 25 | 22 |
| 10 | 25 | 17 | 22 | 25 | 25 | 16 | 22 | 25 |
| 11 | 25 | 20 | 18 | 16 | 25 | 20 | 18 | 16 |
| 12 | 26 | 22 | 25 | 16 | 26 | 22 | 25 | 16 |
| 13 | 26 | 16 | 18 | 20 | 25 | 16 | 18 | 20 |
| 14 | 26 | 18 | 25 | 20 | 26 | 18 | 25 | 20 |
| 15 | 25 | 16 | 20 | 18 | 25 | 16 | 20 | 18 |
| 16 | 26 | 18 | 25 | 20 | 26 | 18 | 25 | 20 |
| 17 | 25 | 18 | 25 | 25 | 25 | 18 | 25 | 25 |
| 18 | 26 | 16 | 22 | 16 | 26 | 16 | 22 | 16 |
| 19 | 26 | 18 | 22 | 20 | 26 | 18 | 22 | 20 |
| 20 | 25 | 19 | 22 | 20 | 25 | 18 | 22 | 20 |

Примечание. Поперечные линии: линия 1 – через наиболее выступающую точку переднего отдела поверхности медиального мыщелка бедренной кости; линия 2 – через наиболее выступающую точку заднего отдела поверхности медиального мыщелка бедренной кости. Линия 3 (продольная): 1 – на пересечении с линией 1; 2 – на пересечении с линией 2.

При определении радиуса кривизны по первому методу были изготовлены слепки суставной поверхности медиального мыщелка бедренной кости по названным линиям. Для их изготовления использовался скульптурный пластилин. Полученный слепок прикладывался на устройство и сопоставлялся с соответствующей по размеру окружностью шаблона. Измерение радиуса кривизны суставной поверхности проводилось с помощью линейки от центра круга устройства до точки соприкосновения слепка с соответствующей окружностью.

Для определения радиуса кривизны вторым методом было достаточно лишь обеспечить плотное прилегание подобранного под поверхность шаблона.

Полученные данные были внесены в таблицу.

Сравнительный анализ числовых данных, полученных с использованием двух методов, показал одинаковые результаты.

**Выводы**

1. Определение радиуса кривизны суставной поверхности мыщелка бедренной кости устройством для определения радиуса кривизны является более трудоемким и в какой-то степени более затратным.

2. Наименее трудоемким и менее затратным для определения кривизны суставной поверхности является метод измерения радиусным шаблоном.

*Заявление о конфликте интересов*. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

***Сведения об авторе статьи:***

**Хурамшина Айгуль Рафкатовна** – аспирант кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ribakur@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Устройство и способ для определения радиуса кривизны суставных поверхностей / Павловская Е.А., Слесаренко Н.А., Власенко А.Н. // Патент. 2011.
2. Рыбалко, Д.Ю. Особенности гистологического строения различных зон менисков коленного сустава человека на этапах постнатального онтогенеза / Д.Ю. Рыбалко, В.Ш. Вагапова, О.Х. Борзилова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Том 10, № 1. – С. 99-102.
3. Рыбалко, Д.Ю. Задние фиксирующие структуры коленного сустава / Д.Ю. Рыбалко, С.В. Клявлин, В.Ш. Вагапова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Том 11, № 3 (63). – С. 80-83.
4. Соосные структуры заднего фиксирующего аппарата коленного сустава человека / Рыбалко Д.Ю. [и др.] // Морфология. – 2020. Т. 157, № 2-3. – С. 181.
5. Chaurasia A, Tyagi A, Santoshi J A, et al. (January 25, 2021) Morphologic Features of the Distal Femur and Proximal Tibia: A Cross-Sectional Study. Cureus 13(1): e12907. DOI 10.7759/cureus.12907
6. Sam Van Rossom1, Mariska Wesseling1, Colin R Smith, Darryl G Thelen, Benedicte Vanwanseele, Dieter Van Assche, Ilse Jonkers. The influence of knee joint geometry and alignment on the tibiofemoral load distribution: a computational study // Knee. 2019; 26(4): 813-823. doi: 10.1016/j.knee.2019.06.002.
7. Drew Lansdown, MD and C. Benjamin Ma, MD. The Influence of Tibial and Femoral Bone Morphology on Knee Kinematics in the ACL Injured Knee // Ci Spots Med. 2018; 37(1): 127-136. doi:10.1016/j.csm.2017.07.012.

## REFERENCES

1. Ustroistvo i sposob dlya opredeleniya radiusa krivizny sustavnykh poverkhnostei / Pavlovskaya E.A., Slesarenko N.A., Vlasenko A.N. // Patent. 2011. (In Russ)
2. Rybalko, D.Yu. Peculiarities of histological tructure of knee joint menisci on the stages of postnatal ontogenesis / D.Yu. Rybalko, V.Sh. Vagapova, O.Kh. Borzilova // Meditsinskii vestnik Bashkortostana. – 2015. – Tom 10, № 1. – S. 99-102. (In Russ)
3. Rybalko, D.Yu. Posterior fixating structures of the knee joint/ D.Yu. Rybalko, S.V. Klyavlin, V.Sh. Vagapova // Meditsin-skii vestnik Bashkortostana. – 2016. – Tom 11, № 3 (63). – S. 80-83. (In Russ)
4. Coaxial structures of the rear fixation apparatus of human knee joint/ Rybalko D.Yu. [i dr.] // Morfologiya. – 2020. T. 157, № 2-3. – S. 181. (In Russ)
5. Chaurasia A, Tyagi A, Santoshi J A, et al. (January 25, 2021) Morphologic Features of the Distal Femur and Proximal Tibia: A Cross-Sectional Study. Cureus 13(1): e12907. DOI 10.7759/cureus.12907
6. Sam Van Rossom1, Mariska Wesseling1, Colin R Smith, Darryl G Thelen, Benedicte Vanwanseele, Dieter Van Assche, Ilse Jonkers. The influence of knee joint geometry and alignment on the tibiofemoral load distribution: a computational study // Knee. 2019; 26(4): 813-823. doi: 10.1016/j.knee.2019.06.002.
7. Drew Lansdown, MD and C. Benjamin Ma, MD. The Influence of Tibial and Femoral Bone Morphology on Knee Kinematics in the ACL Injured Knee // Ci Spots Med. 2018; 37(1): 127-136. doi:10.1016/j.csm.2017.07.012.

УДК 616.12-089


Н.Г. Сибагатуллин, И.Р. Ягафаров,
И.Р. Закиров, А.С. Каримов, В.В. Трофимов

# О РОЛИ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСТСТЕРНОТОМНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛИГАТУРНОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ ГРУДИНЫ

*ГАУЗ «Альметьевская межрайонная многопрофильная больница», г. Альметьевск*

*Цель* – изучить влияние механических свойств шовного материала на частоту постстернотомных осложнений при лигатурном остеосинтезе грудины в кардиохирургической практике.

*Материал и методы.* В период с 2008 по 2022 годы при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения в 1-й группе больных (n=1487) продольно рассеченная грудина ушивалась традиционно 7-8 узловыми швами стальной проволокой, модуль упругости которой на порядок превышает таковой для кости. Во 2-й группе (n=758) – непрерывным швом двумя капроновыми нитями полиамидной природы, обладающими близким к кости модулем упругости. Каждой из нитей выполнялись 3-5 стежков.

*Результаты.* После остеосинтеза грудины стальной проволокой наблюдались 34 (2,3%) случая нестабильности грудины (НГ), в том числе у 16 (1,1%) – пациентов с присоединением глубокой стернальной инфекции (ГСИ). При остеосинтезе грудины непрерывным швом капроновой нитью случаев НГ не отмечено; наблюдался один случай ГСИ (0,1%).

*Заключение.* Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии механических свойств шовного материала на костную ткань в профилактике постстернотомных осложнений при лигатурном остеосинтезе грудины.

***Ключевые слова:*** остеосинтез грудины, стальная проволока, капроновая нить, гармонизация, модуль упругости, постстернотомные осложнения.

N.G. Sibagatullin, I.R. Yagafarov,
I.R. Zakirov, A.S. Karimov, V.V. Trofimov

# ON THE ROLE OF THE MECHANICAL PROPERTIES OF SUTURE MATERIAL IN THE PREVENTION OF POSTSTERNOTOMIC COMPLICATIONS IN LIGATURE OSTEOSYNTHESIS OF THE STERNUM

*The objective* is to study the effect of the mechanical properties of the suture material on the poststernotomic complications in the ligature osteosynthesis of the sternum in cardiac surgery practice.

*Material and methods.* In the period from 2008 to 2022, during heart operations under cardiopulmonary bypass, the longitudinally dissected sternum in the 1st group of patients (n= 1487) was sutured traditionally with 7-8 interrupted stitches using steel wire, the modulus of elasticity of which is much higher than that for the bone. In the 2nd group (n=758) sternum was sutured with a continuous suture with two nylon threads of polyamide nature, having a modulus of elasticity close to that of the bone. Each of them made 3-5 stitches.

*Results.* In the steel wire osteosynthesis group, 34 (2.3%) cases of sternal instability were observed, including 16 (1.1%) cases with the addition of deep sternal infection (DSI). After osteosynthesis of the sternum with a nylon thread with a continuous suture technique, there were no cases of instability of the sternum; 1 (0,1%) case of DSI was observed.

*Conclusion.* The results of the study indicate the positive effect of the mechanical properties of the suture material on the bone tissue in the prevention of poststernotomic complications during ligature osteosynthesis of the sternum.

***Key words:*** osteosynthesis of the sternum, steel wire, nylon thread, harmonization, elastic modulus, poststernotomic complications.

Прошло более полувека после внедрения продольной стернотомии при операциях на сердце [1]. Однако до последнего времени с определенным постоянством продолжают наблюдаться случаи тяжелых постстернотомных осложнений в виде нестабильности грудины (НГ) и глубокой стернальной инфекции (ГСИ), сопровождающиеся летальностью до 47% [2-7].

Нередко причиной возникновения НГ оказывается прорезывание грудины связующей стальной проволокой, обладающей высокой твердостью по сравнению с костью [2]. Исходя из этого, существенный дисбаланс жесткостных характеристик кости и шовного материала можно рассматривать как фактор риска развития НГ при лигатурном остеосинтезе грудины.

Примером успешного решения проблемы дисбаланса механических свойств соединяемых материалов в медицинской практике является опыт гармонизации жесткостных различий кости и металлического протеза в ортопедии за счет снижения жесткостных характеристик металла и увеличения пористости в зоне контакта с костью [8].

Для гармонизации лигатурного остеосинтеза грудины в качестве связующей была исследована близкая по модулю упругости к кости полиамидная капроновая нить, а для синхронизации натяжений между стежками апробирован непрерывный шов грудины [9].

Предварительные исследования по использованию гармонизованной лигатурной фиксации грудины в клинической практике показали улучшение результатов остеосинтеза и заметное снижение частоты осложнений [10]. Настоящее исследование направлено на обобщение многолетнего опыта остеосинтеза грудины в данной модификации в сравнении с традиционной фиксацией стальной проволокой.

Цель – изучить влияние механических свойств шовного материала на частоту постстернотомных осложнений при лигатурном остеосинтезе грудины в кардиохирургической практике.

**Материал и методы**

В период с декабря 2008 по декабрь 2022 года через продольную стернотомию выполнено 2903 операции на сердце. В ретроспективное одноцентровое исследование включены 2245 больных, оперированных на сердце через продольную стернотомию в условиях искусственного кровообращения (ИК); исключены 603 пациента, оперированных на работающем миокарде, 55 – умерших от причин, не связанных с осложнениями стернотомной раны.

В зависимости от варианта остеосинтеза грудины больные были разделены на две группы. У больных 1-й группы (n=1487) грудина фиксировалась 7-8 чрескостными узловыми швами стальной проволокой (Ethicon «Johnson&Johnson» США, №7), модуль упругости которой на порядок превышает таковой для кости. Во 2-й группе (n=758) в качестве лигатуры применялась капроновая нить из полиамида (МедКапрон, USP6, MP8, длина 75 см) с близким к кости модулем упругости. Грудину ушивали непрерывно-обвивным швом через межреберья двумя нитями, выполняя каждой по 3-5 стежков. Для увеличения площади контакта нити с костью, особенно в нижней части грудины нередко стежки накладывались чаще. Далее потягиванием за парные нити сводились края грудины. При этом следили за синхронностью межстежковых натяжений. Завершающее плотное сведение фрагментов грудины с компрессией достигалось дотягиванием нитей на скользящем узле.

В раннем послеоперационном периоде стабильность фиксации грудины оценивали при кашле больного. Ощущение монолитности грудины при этом свидетельствовало о стабильной фиксации.

Тип мозолеобразования грудины в зависимости от варианта фиксации определили у 11 больных при обращении их для повторных вмешательств в отдаленные сроки. Восемь случаев после фиксации капроновой нитью, 3 – стальной проволокой.

Усилие, необходимое для сведения краев грудины капроновой нитью (МедКапрон, USP6, MP8), определяли в эксперименте на трупах (n=12) с помощью динамометра, прочность на разрыв капроновой нити – на разрывной машине «РЭМ 200».

При статистической обработке результатов исследования пользовались программой Microsoft Excel 2010. Количественные показатели представлены в виде $M\pm2\delta$ (М – среднее значение, δ – стандартное отклонение), данные имели нормальное распределение, применялся критерий Стьюдента,. Качественные показатели представлены процентами с использованием критерия Хи-квадрат.

**Результаты**

В 1-й группе больные преимущественно с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), во 2-й – с пороками клапанов сердца, сочетаниями с ИБС и другими болезнями сердца (см. рисунок).

По возрасту больные в группах существенно не отличались, в то же время в 1-й группе преобладали больные мужского пола (87,3% против 53,8). Факторы риска развития постстернотомных осложнений до операции были выявлены у 82,8% больных 2-й и у 50,0% 1-й групп.

Данные периоперационных исследований представлены в таблице.

Величина усилия, необходимая для плотного сведения краев грудины натягиванием капроновой нити в эксперименте (n=12) составила от 7 до 10 кг, в среднем 8,9±0,63 кг. Для разрыва капроновой нити (МедКапрон, USP6, MP8) на разрывной машине понадобилась сила от 14,1 до 17,8 кг, в среднем 16,2±1,4 кг.

Постстернотомные осложнения наблюдались у 155 (10,4%) больных 1-й группы, у 22 (2,9%) – 2-й. Среди них поверхностные раневые инфекции отмечены у 121 (8,1%) пациентов 1-й группы, у 20 (2,6%) – 2-й. Нестабильность грудины в 1-й группе наблюдалась у 34 (2,3%), во 2-й у 1 (0,1%). Присоединение ГСИ в 1-й группе отмечено у 16 (1,1%) больных, во 2-й – у одного (0,1%).

Во 2-й группе случай НГ (0,1%) был обусловлен переломом узко оставленного при распиле участка грудины. Случай присоединения ГСИ (0,1%) наблюдался у больной после операции протезирования митрального клапана и рестернотомии по поводу кровотечения. В обоих случаях больные были оперированы повторно и выписаны с выздоровлением.

Повторно были прооперированы 16 больных 1-й группы с развитием НГ с ГСИ. На операции обнаруживались прорезывания, фрагментация грудины стальной проволокой, нередко с обрывами. После хирургической санации выздоровление наступило у 15 (93,7%); умер один пациент (6,3%).

Больные 1-й группы с НГ без присоединения инфекции (n=18) после стабилизации общего состояния были выписаны; семеро с признаками умеренной флотации нижней половины, одиннадцать – в нижней трети грудины.

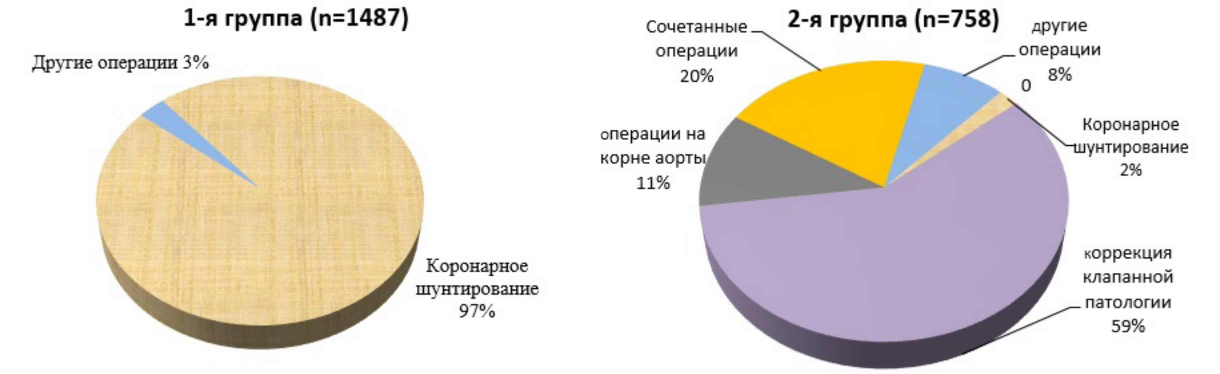



Рис. Распределение больных в группах с учетом проведенных операций

Таблица

Показатели периоперационных исследований

| Показатели | 1-я группа (n=1487) | 2-я группа (n=758) | P |
|---|---|---|---|
| Продолжительность операции, мин. | 228,3±106,3 | 235,2±161,4 | <0,05 |
| Время пережатия аорты, мин. | 50,11±37,50 | 91,0±76,2 | <0,001 |
| Время вентиляции легких, час | 16,02±60,80 | 16,62±23,80 | >0,1 |
| Время фиксации грудины, мин. | 17,5±5,3 | 10,5±3,4 | <0,001 |
| Потребность в инотропной поддержке после операции, % | 22,5 | 46,6 | <0,001 |
| Поступление по дренажам, мл | 403,6±345,4 | 320,6±241,0 | <0,001 |

У больных 2-й группы при выписке случаев НГ не отмечено. В то же время в отдаленные сроки на фоне упорного кашля наблюдались два случая НГ (0,2%). В одном случае у женщины 57 лет, страдающей ожирением (ИМТ 41,3 кг/м$^2$), хронической болезнью почек 5-й стадии (программный гемодиализ), хроническим бронхитом с частыми обострениями, через месяц после сочетанной операции аортокоронарного шунтирования и протезирования аортального клапана; в другом, у 73-летнего мужчины после операции протезирования митрального и пластики трикуспидального клапанов вследствие присоединения через 4 месяца после выписки острой двухсторонней внебольничной пневмонии.

В первом случае повторное вмешательство было отложено из-за некупирующегося бронхита; во втором – выполнен реостеосинтез грудины с благоприятным результатом.

Типы формирования костных мозолей грудины в зависимости от варианта ее фиксации были прослежены при повторных вмешательствах на сердце. После фиксации стальной проволокой спустя 12,18 и 48 месяцев обнаруживался экзостальный тип, указывающий на заживление кости в присутствии подвижности фрагментов [11]. После фиксации грудины капроновым швом (n=8) через 6-54 месяцев во всех случаях выявлен интракостальный тип мозолеобразования, свидетельствующий о стабильности фиксации грудины в периоде заживления [11].

Следует отметить успешное применение в работе эффекта пружинения капроновой нити для обеспечения дополнительной межфрагментарной компрессии грудины.

**Обсуждение**

Как известно, сталь обладает высокой твердостью и на порядок превосходит кость по модулю упругости, что нередко становится причиной прорезывания грудины после остеосинтеза стальной проволокой [2,10].

Для снижения упругодеформативных различий связующей и костной ткани при лигатурном остеосинтезе грудины в данной работе представлен опыт гармонизации. В качестве связующего материала, гармонирующего по модулю упругости с костной тканью, для фиксации грудины использовали капроновую нить полиамидной природы, для обеспечения синхронности натяжения между стежками апробирован непрерывный шов грудины.

Согласно полученным результатам, послеоперационные осложнения наблюдались значительно реже у пациентов 2-й группы. Возможно, это связано с меньшей травматизацией тканей операционной раны, использованием меньшего числа узлов для фиксации грудины (два против 7-8), отсутствием необходимости чрескостного прошивания грудины и сокращением времени остеосинтеза.

В 1-ой группе (n=1487) вследствие прорезывания грудины стальной проволокой наблюдалось 34 (2,3%) случая НГ. Из них в 18 случаях НГ носила асептический и локальный характер, в 16 (1,1%) – тотальный, с диастазом грудины на всем протяжении и присоединением ГСИ.

Исследования показали, что капроновая нить, в отличие от стальной проволоки, удобна в работе. Эластичность и легкое скольжение в тканях капроновой нити, в отличие от стальной проволоки, обеспечивают плотное сопоставление фрагментов грудины по всей поверхности распила [10].

**Выводы**

1. Гармонизация механических свойств связующей и кости с использованием капроновой нити и техники непрерывного шва при лигатурном остеосинтезе грудины обеспечивает надежное межфрагментарное соединение, требуемое для преодоления динамических нагрузок в периоде заживления и предупреждения постстернотомных осложнений.

2. При лигатурном остеосинтезе грудины с гармонизацией механических свойств шовного материала и костной ткани наблюдалось кратное снижение частоты ГСИ, не отмечено случаев прорезывания грудины и обрывов капроновой нити.

***Сведения об авторах статьи:***

**Сибагатуллин Нур Гасымович** – д.м.н., профессор, зав. кардиохирургическим отделением ГАУЗ АММБ. Адрес: 423458, г. Альметьевск, ул. Радищева, 67. E-mail: nurSib@yandex.ru.

**Ягафаров Ильдус Римович** – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, заместитель главного врача по ВМП ГАУЗ АММБ. Адрес: 423458, г. Альметьевск, ул. Радищева, 67.

**Закиров Илшат Рифович** – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург ГАУЗ АММБ. 423458, г. Альметьевск, ул. Радищева, 67.

**Каримов Альберт Салимович** – врач анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ АММБ. Адрес: 423458, г. Альметьевск, ул. Радищева, 67.

**Трофимов Виктор Владимирович** – врач-перфузиолог ГАУЗ АММБ. Адрес: 423458, г. Альметьевск, ул. Радищева, 67.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dalton, M. L. Julian’s Reintroduction of Milton’s Operation / M. L. Dalton, S. R. Connally, W.C.Sealy // The Annals of thoracic surgery.– 1992. – V. 53. – №. 3. – P. 532-533.
2. McGregor, W.E. Mechanical analysis of midline sternotomy wound clouse. W.E. McGregor, D.R. Trumble, J.A. Magovern//Thorac Cardiovasc Surg. – 1999. – V. 117. – №. 6. – P. 1144-1150.
3. Проспективное рандомизированное исследование сравнения различных методов фиксации грудины после кардиохирургических операций / Э.Р. Чарчян [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 31-37.
4. Randomized, multicenter trial comparing sternotomy closure with rigid plate fixation to wire cerclage / B. A. Keith [et al.]// The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2017. – V. 153. – №. 4. – P. 888-896. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.093
5. An Innovative Approach for Sternal Closure / L. S. Levin [et al.] // The Annals of thoracic surgery. – 2010. – V. 89. – № 6. – P. 1995-1999. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.089
6. Дюжиков, А.А. Сравнительная эффективность различных методов остеосинтеза грудины после аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца на фоне избыточной массы тела / А.А. Дюжиков, А.А. Карташов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, №. 5. – С. 38-41.
7. Остеосинтез грудины после аортокоронарного шунтирования / В.В. Кудряшов [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 65-67.
8. Khanoki, S. A. Multiscale Design and Multiobjective Optimization of Orthopaedic Hip Implants with Functionally Graded Cellular Microstructure // S. A Khanoki, D. Pasini //ASME. Journal of Biomechanical Engineering. – 2012. – V. 134. – № 3. – P. 1-10. doi: 10.1115/1.4006115
9. Способ восстановления целостности грудины после стернотомии многостежковым швом: пат. № 2598969 Рос. Федерация; заяв.: 04.08.2015; опубл.: 10.10.2016. Бюл. №28. 9 с.
10. Лигатурная фиксация грудины в кардиохирургической практике: выбор материала и техники шва / Н.Г. Сибагатуллин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 206-212. doi: 10.17116/kardio202114031206
11. Руководство по внутреннему остеосинтезу / М.Е. Мюллер [и др.]. – М.: Изд-во AdMarginem, 1996. – 750 с.

## REFERENCES

1. Dalton M. L., Connally S. R., Sealy W.C. Julian’s Reintroduction of Milton’s Operation. The Annals of thoracic surgery. 1992; 53(3):532-533. (in Engl)
2. McGregor W.E., Trumble D.R., Magovern J.A. Mechanical analysis of midline sternotomy wound clouse. Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117(6):1144-1150. (in Engl)
3. Charchian ÉR, Stepanenko AB, Gens AP, Khovrin VV, Kudryashov AM, Galeev NA, Belov IuV. Prospective randomized trial to compare various sternal closure techniques after cardiac surgery. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2017;10(3):31-37. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kardio201710331-37
4. Keith B. A. [et al.] Randomized, multicenter trial comparing sternotomy closure with rigid plate fixation to wire cerclage. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2017;153(4):888-896. (in Engl) doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.093
5. Levin L. S. [et al.] An Innovative Approach for Sternal Closure. The Annals of thoracic surgery. 2010;89(6):1995-1999. (in Engl) doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.089
6. Dyuzhikov AA, Kartashov AA. Comparative efficacy of different sternum osteosynthesis techniques in obese patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2013;6(5):38-41. (In Russ.)
7. Kudryashov V.V. [et al.] Osteosintez grudiny posle aortokoronarnogo shuntirovaniya (Osteosynthesis of the sternum after coronary artery bypass grafting). Bashkortostan medical journal. 2013; 8(6):65-67. (In Russ).
8. Khanoki S. A., Pasini D. Multiscale Design and Multiobjective Optimization of Orthopaedic Hip Implants with Functionally Graded Cellular Microstructure. ASME. Journal of Biomechanical Engineering. 2012; 134(3):1–10. (in Engl) doi: 10.1115/1.4006115
9. Sposob vosstanovleniya tselostnosti grudiny posle sternotomii mnogostezhkovym shvom (A method for restoring the integrity of the sternum after sternotomy with a multi-stitch suture). pat. № 2598969 Ros. Federacija; zajav.: 04.08.2015; opubl.: 10.10.2016. Bjul. №28. 9 s.
10. Sibagatullin NG, Bikchantaev AA, Shamseeva GA, Yagafarov IR, Gusmanov DS, Faskhutdinov NG, Zaripov BA, Sharafutdinov AR. Sternal fixation in cardiac surgery: the choice of material and suturing technique. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2021;14(3):206-212. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/kardio202114031206
11. Myuller M.E. [et al.] Rukovodstvo po vnutrennemu osteosintezu (Manual on internal osteosynthesis). Izdatel& stvo AdMarginem, Moskva. 1996:750. (In Russ).

# ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

**В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:**

**1. Официальное направление от учреждения**
**2. Статья (три экземпляра)**
**3. Резюме и ключевые слова**
**4. Сведения об авторах**
**5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
**6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

**Требования к оформлению документов**

**1. Статья должна сопровождаться направлением** на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

**2. Оформление статьи.**

• На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

• Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

• Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

• Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

• Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

• Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

• Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

**• Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

**[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.**

**3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках**, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

**4. Сведения об авторах.**

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

**5. Требования к иллюстрациям.**

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

• Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

**6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.**

- ✓ **Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.**
- ✓ **Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.**
- ✓ **Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.**
- ✓ **В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.**
- ✓ **Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.**
- ✓ **На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.**
- ✓ **Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.**

- ✓ ***С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте*** **http://www.mvb-bsmu.ru**

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 31.08.2023 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Усл.-печ. л. 11,86. Тираж 500 экз. Заказ № 65.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России