

# Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал  
Том 17, № 4 (100) Июль-Август 2022 г.

## Редакционная коллегия

**Гл. редактор** - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

**Заместители главного редактора:** проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

**Члены редакционной коллегии:** проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

## Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. А.Р.Асадуллин (Уфа); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Иошин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клошкин (Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренок (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**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 -  
Научный редактор -  
Технический редактор -  
Художественный редактор -  
Корректор -  
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко  
доц. А.Н. Ишмухаметова  
доц. И.М. Насибуллин  
Н.И. Ровнейко  
Н.А. Брагина  
Н.Р. Галимова

Дата выхода: 31.08.2022  
Формат 60×84 1/8  
Условных печатных листов – 9,3  
Заказ № 57  
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 HEALTH 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 17, Number 4 (100), July-August, 2022

### Editorial Board:

**Editor-in-Chief** – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

**Associate Editors**: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

**Editorial Director** – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

**Editorial Board Members**: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

### Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**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	N.R. Galimova
<a href="http://mvb-bsmu.ru/">http://mvb-bsmu.ru/</a>	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2022

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- А.Ш. Загидуллина, Б.М. Азнабаев,  
Р.Х. Зулкарнеев, А.И. Арсланова, С.Р. Авхадеева  
**ПРИМЕНЕНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ФЕНОТИПОВ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ** 5
- A.Sh. Zagidullina, B.M. Aznabaev,  
R.Kh. Zulkarneev, A.I. Arslanova, S.R. Avkhadeeva  
**APPLICATION OF CLUSTER ANALYSIS IN THE FORMATION OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA PHENOTYPES**
- Л.В. Волевач, Н.А. Демидова, А.Ш. Нафикова,  
А.А. Камалова, А.С. Салихова, А.Р. Галиуллин,  
Л.В. Габбасова, Р.А. Гарипова, Т.С. Загидуллин, И.И. Шакирова  
**ФАКТОРЫ РИСКА, ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ У ЛИЦ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ** 9
- L.V. Volevach, N.A. Demidova, A.Sh. Nafikova,  
A.A. Kamalova, A.S. Salihova, A.R. Galiullin,  
L.V. Gabbasova, R.A. Garipova, T.S. Zagidullin, I.I. Shakirova  
**RISK FACTORS, EATING BEHAVIOR IN PEOPLE WITH CHRONIC NONCALCULOSIS CHOLECYSTITIS WITH EXCESSIVE WEIGHT**
- И.В. Сахаутдинова, И.В. Герасимова  
**ПУЛЬСАЦИОННЫЙ ИНДЕКС МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В СРОКЕ ГЕСТАЦИИ 11-14 НЕДЕЛЬ КАК ПРЕДИКТОР ПРЕЭКЛАМПСИИ** 14
- I.V. Sakhautdinova, I.V. Gerasimova  
**PULSATING INDEX OF UTERINE ARTERIES IN 11-14 WEEKS OF GESTATION AS A PREDICTOR OF PREECLAMPSIA**
- А.В. Масленников, А.Г. Яшчук,  
К.Н. Мингареева, А.Р. Сахаутдинов, О.Х. Борзилова  
**МОДЕЛЬ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЛИЦ РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА** 17
- A.V. Maslennikov, A.G. Yashchuk,  
K.N. Mingareeva, A.R. Sakhautdinov, O.Kh. Borzilova  
**MODEL OF REPRODUCTIVE BEHAVIOR IN PERSONS OF EARLY REPRODUCTIVE AGE**
- В.Б. Бердичевский, Е.И. Гутрова, С.В. Хилькевич,  
В.Г. Новоселов, И.В. Павлова, А.А. Налетов  
**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО, ЛУЧЕВОГО И БЦЖ-ИНДУЦИРОВАННОГО ЦИСТИТА** 22
- V.B. Berdichevskiy, E.I. Gutrova, S.V. Khilkevich,  
V.G. Novoselov, I.V. Pavlova, A.A. Naletov  
**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MANIFESTATION OF CHRONIC BACTERIAL, RADIATION AND BCG-INDUCED CYSTITIS**
- В.Б. Шадлинский, Г.Э. Керимзаде, Н.Т. Мовсумов  
**ДИАМЕТР РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКОВ ЛИЦЕВОГО КАНАЛА НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КТ-ИССЛЕДОВАНИЙ** 25
- V.B. Shadlinsky, G.E. Kerimzade, N.T. Movsumov  
**DIAMETER OF DIFFERENT AREAS OF THE FACIAL CANAL BASED ON THE RESULTS OF CT STUDIES**
- Д.А. Девятириков, И.Н. Путалова  
**СОМАТОТИП ДЕВУШЕК ГОРОДА ОМСКА ПРИ ИНДЕКСЕ КЕТЛЕ II, СООТВЕТСТВУЮЩЕМ НОРМАЛЬНОЙ МАССЕ ТЕЛА** 32
- D.A. Devyatirikov, I.N. Putalova  
**SOMATOTYPE OF OMSK GIRLS WITH THE VALUE OF THE QUETELET II INDEX CORRESPONDING TO NORMAL BODY WEIGHT**

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Э.Х. Галияхметова, А.А. Низамова, Н.В. Кудашкина,  
С.Р. Хасанова, П.А. Андросова, Р.Р. Галияхметова, Э.Р. Хакимова  
**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM** 35
- E.Kh. Galiakhmetova, A.A. Nizamova, N.V. Kudashkina,  
S.R. Khasanova, P.A. Andresova, R.R. Galiakhmetova, E.R. Khakimova  
**DEVELOPMENT OF A METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN THE HERB OF GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM**

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- В.Н. Дубровин, А.В. Егосхин, А.Ю. Зуев,  
Г.М. Хасанова, Е.И. Копыльцов, О.В. Леонов  
**КИШЕЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ДВА СХОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ РЕДКОЙ ПАТОЛОГИИ** 40
- V.N. Dubrovin, A.V. Egoshin, A.U. Zuev,  
G.M. Khasanova, E.I. Kopyltsov, O.V. Leonov  
**INTESTINAL METAPLASIA OF THE BLADDER. TWO SIMILAR CLINICAL CASES OF A RARE PATHOLOGY**
- М.Ш. Кашаев, И.М. Карамова, Т.З. Утяшев, И.Х. Ишмухаметов,  
Ф.Ф. Фархутдинов, Р.Ф. Фаттахов, И.Н. Халибов, А.А. Земскова,  
Р.М. Сахаутдинов, А.Е. Соловейчик, Э.И. Миргалеев, Ю.Д. Минсафина  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ РАЗОРВАННОЙ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ И ЛЕВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ Г. УФЫ** 44
- M.Sh. Kashaev, I.M. Karamova, T.Z. Utyashev, I.Kh. Ishmukhametov,  
F.F. Farkhutdinov, R.F. Fattakhov, I.N. Khabibov, A.A. Zemskova,  
R.M. Sakhautdinov, A.E. Soloveyichik, E.I. Mirgaleev, Yu.D. Minsafina  
**A CLINICAL CASE OF TREATMENT OF A RUPTURED ANEURYSM OF THE AORTIC AND LEFT ILIAC ARTERY IN UFA CLINICAL EMERGENCY HOSPITAL**

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Ш.Х. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, Р.А. Рустамханов,  
С.В. Шекин, Д.Т. Арыбжанов, Ш.М. Хуснутдинов,  
А.В. Мансурова, К.Ш. Ганцев, Д.С. Турсуметов, М.А. Мохамед  
**ЛИМФОВЕНОЗНОЕ СОУСТЬЕ И ЕГО КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ** 48
- Sh.Kh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, R.A. Rustamkhanov,  
S.V. Shekekin, D.T. Arybzhonov, Sh.M. Khusnutdinov,  
A.V. Mansurova, K.Sh. Gantsev, D.S. Tursumetov, M.A. Mohamed  
**LYMPHOVENOUS ANASTOMOSIS AND ITS CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES**

---

Н.Р. Ямолдинов, Д.С. Сарксян, М.В. Дударев, Р.Т. Мурзабаева, Л.Р. Ахтарова <b>К ВОПРОСУ О ПОРАЖЕНИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПОЧЕК ПРИ COVID-19</b>	54	N.R. Yamoldinov, D.S. Sarkhsyan, M.V. Dudarev, R.T. Murzabaeva, L.R. Akhtarova <b>ON THE ISSUE OF DAMAGE TO THE CIRCULATORY SYSTEM AND KIDNEYS IN COVID-19</b>
Ж.С. Бейсекеева, А.И. Самойленко, С.А. Кочергин, <u>Д.Е. Кулумбетова</u> <b>БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕМБРАННО-ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ ЭТИОПАТО- ГЕНЕЗА ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ</b>	60	J.S. Beisekeeva, A.I. Samoilenko, S.A. Kochergin, <u>D.E. Kulumbetova</u> <b>MEMBRANE-GLYMPHATIC THEORY OF PRIMARY GLAUCOMA ETIOPATHOGENESIS: BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL EVIDENCES</b>

## ЮБИЛЕИ

<b>ВАСИЛЯ ШАРИФЬЯНОВНА ВАГАПОВА (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</b>	72
<b>АМАНГЕЛЬДЫ СЕИТКАЗЫВОВИЧ ИБАДИЛЬДИН (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</b>	74

## СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

<b>ДИНА НАУМОВНА ЛАЗАРЕВА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</b>	76
<b>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</b>	78

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-07 – 303.722  
© Коллектив авторов, 2022

А.Ш. Загидуллина<sup>1</sup>, Б.М. Азнабаев<sup>1</sup>,  
Р.Х. Зулкарнеев<sup>1</sup>, А.И. Арсланова<sup>1,2</sup>, С.Р. Авхадеева<sup>1</sup>  
**ПРИМЕНЕНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ  
ФЕНОТИПОВ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ**  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа  
<sup>2</sup>ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №8», г. Уфа

*Цель исследования* – изучение эффективности применения иерархического кластерного анализа для формирования фенотипов первичной открытоугольной глаукомы.

*Материал и методы.* Кластерный анализ был применен для обработки стандартизированного набора клинико-генетических показателей у 348 пациентов (696 глаз) в возрасте от 45 до 87 лет (в среднем 61,28±10,13) с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

*Результаты.* По итогам многофакторного анализа были выявлены параметры, которые играют важную роль в разделении выборки пациентов с ПОУГ на клинические фенотипы. С целью определения возможных фенотипов больных осуществили кластеризацию по методу Варда с формированием древовидной диаграммы и определением четырех кластеров. Методом k-средних Мак-Квина получены структуры кластеров (фенотипов) пациентов ПОУГ с высоким процентом (96,8%) правильности оценки группировки исходных наблюдений.

*Выводы.* 1. Показана высокая эффективность применения иерархического кластерного анализа при формировании фенотипов ПОУГ. 2. На основе исследования качественных и количественных анамнестических, клинико-функциональных, морфометрических и генетических параметров у пациентов сформированы четыре клинических фенотипа первичной открытоугольной глаукомы.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, кластерный анализ, значимые факторы, кластеры, фенотипы.

A.Sh. Zagidullina, B.M. Aznabaev,  
R.Kh. Zulkarneev, A.I. Arslanova, S.R. Avkhadeeva  
**APPLICATION OF CLUSTER ANALYSIS IN THE FORMATION  
OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA PHENOTYPES**

*The purpose* is to study the effectiveness of using the hierarchical cluster analysis for the formation of primary open-angle glaucoma phenotypes.

*Material and methods.* Cluster analysis to process a standardized set of clinical and genetic parameters of 348 patients (696 eyes) aged 45 to 87 (mean 61.28±10.13) years with various stages of primary open-angle glaucoma (POAG). was used.

*Results.* Based on the results of multivariate analysis, parameters were identified that play an important role in dividing the sample of patients with POAG into clinical phenotypes. In order to determine the possible phenotypes of patients, clustering was carried out according to the Ward method with the tree diagram formation and the definition of four clusters. Using the McQueen k-means method the structures of clusters (phenotypes) of POAG patients were obtained with a high percentage (96.8%) of the correctness of the initial observations grouping.

*Conclusions.* 1. The high efficiency of hierarchical cluster analysis in the formation of POAG phenotypes has been shown. 2. Based on the study of qualitative and quantitative anamnestic, clinical and functional, morphometric and genetic parameters of patients, four clinical phenotypes of primary open-angle glaucoma were formed.

**Key words:** primary open-angle glaucoma, cluster analysis, significant factors, clusters, phenotypes.

Кластерный анализ, как один из видов многомерного статистического исследования, применяется для разделения множества исследуемых объектов на однородные группы или кластеры не по одной его характеристике, а по совокупности признаков на базе наиболее близкого внутривыборочного сходства и значимых различий между сформированными кластерами [1,2]. Такой подход позволяет осуществлять максимально объективное формирование групп исследуемых объектов.

Целью разделения пациентов на кластеры (фенотипы) определенных заболеваний является оптимизация определения их характера и особенностей клинических проявлений, отражающих гетерогенность заболевания в

целом и патофизиологические признаки разных вариантов его течения. Наряду с этим кластерный анализ, в отличие от других методов статистического анализа, позволяет исследовать большие массивы данных с разнообразными характеристиками.

Формирование фенотипов в клинической практике успешно используется при некоторых широко распространенных заболеваниях: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, шизофрения, паранойя, цереброваскулярные заболевания и др. [3-5].

Общеизвестно, что первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), как мультифакторное заболевание, является результатом комбинированного взаимодействия генов и

факторов окружающей среды. Глаукома характеризуется многообразием клинических проявлений и вариантов прогрессирования заболевания.

В связи с вышеизложенным представляет интерес применение методов многомерного математического, в том числе кластерного, анализа для формирования клинических фенотипов ПОУГ.

Цель – изучение эффективности применения иерархического кластерного анализа для формирования фенотипов первичной открытоугольной глаукомы.

#### Материал и методы

В нашем исследовании кластерный анализ был применен для структуризации стандартизированного набора клинико-генетических признаков у пациентов с ПОУГ.

В Центре лазерного восстановления зрения (ЦЛВЗ) «Оптимед» г. Уфа обследованы 348 пациентов (696 глаз) с различными стадиями ПОУГ в возрасте от 45 до 87 лет (в среднем  $61,28 \pm 10,13$ ), из них 257 (73,85%) женщин и 91 (26,15%) мужчин. Всеми участниками было подписано информированное согласие на проведение исследования.

Глаукома I стадии диагностирована на 182 (52,3%) глазах, II – на 122 (35,06%), III – на 36 (10,34%), IV – на 8 (2,3%). В исследование не вошли пациенты с аномалиями рефракции (астигматизм выше 2,0 Д, миопия и гиперметропия средней и высокой степеней), выраженным помутнением оптических сред глаза, в том числе патологическими изменениями роговицы, патологией зрительного нерва неглаукомного генеза и сетчатки, а также острыми воспалительными и дегенеративными заболеваниями органа зрения. Контрольную группу составили 48 человек без глаукомы (96 глаз), сопоставимых с пациентами ПОУГ по полу и возрасту.

Статистическая обработка результатов осуществлена с применением пакета программ IBM SPSS Statistics v.21.

До проведения кластеризации пациентов на фенотипы с целью выявления наиболее значимых из всех анализируемых клинико-генетических признаков осуществлен многофакторный дисперсионный анализ. На основании данного анализа были отобраны 37 демографических, клинических, функциональных, морфометрических и генетических параметров, оказывающих влияние на формирование количества кластеров и клинико-функциональные характеристики каждого из них.

Перед применением методов кластеризации с целью приведения к общему показателю осуществляли стандартизацию (Z-преобразование) количественных переменных, имеющих различный размах, отличающихся на порядки по их значению.

Решение задачи разделения пациентов с ПОУГ на кластеры проводили в два этапа. На первом осуществляли иерархический кластерный анализ по методу Варда (Ward's method) с целью определения возможных кластеров с формированием древовидной диаграммы (дендрограммы – Tree Clustering), описывающей совокупность объектов наблюдения. На втором этапе были получены структуры кластеров (классов) и их члены методом k-средних Мак-Квина (K-means). В качестве меры расстояния как между классами, так и между элементами внутри классов использовали евклидово расстояние.

#### Результаты

Проведен факторный анализ для определения значимости факторов, имеющих значение при делении выборки пациентов с ПОУГ на кластеры, результаты которого представлены в табл. 1.

Таблица 1

Оценка значимости факторов, влияющих на деление пациентов ПОУГ на кластеры – факторный анализ ANOVA (n=348)

Показатели	Кластер		Ошибка		F	p
	Ср. кв.	Ст. св.	Ср. кв.	Ст. св.		
1	2	3	4	5	6	7
Пол, мужской – 1, женский – 0	0,24	3	0,19	344	1,23	0,298
Возраст, лет	2424,46	3	82,48	344	29,39	0,000
Миопия, 1 – да, 0 – нет	1,96	3	0,2	344	10,04	0,000
Гиперметропия, 1 – да, 0 – нет	0,03	3	0,047	344	0,63	0,595
Катаракта, 1 – да, 0 – нет	6,02	3	0,19	344	30,71	0,000
ССГ, 1 – да, 0 – нет	3,55	3	0,15	344	24,23	0,000
Начало заболевания, лет	805,29	3	69,15	344	11,65	0,000
Длительность заболевания, лет	468,61	3	13,9	344	33,71	0,000
Коморбидность, баллы	59,25	3	2,27	344	26,09	0,000
Наследственность, 1 – да, 0 – нет	0,2	3	0,21	344	0,94	0,420
ВГД, мм рт. ст.	193,85	3	12,44	344	15,58	0,000
ЦТР, мкм	74374,84	3	215,71	344	344,79	0,000
КГ	5,73	3	0,59	344	9,69	0,000
ПЭС, 1 – да, 0 – нет	16,14	3	0,53	344	30,42	0,000

продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
Ширина УПК, 1 – узкий, 2 – широкий	0,15	3	0,09	344	1,53	0,207
Пигментация УПК (1-4 степени)	5,84	3	0,39	344	14,68	0,000
Цвет радужки	4,61	3	4,11	344	1,12	0,341
Тип радужки	0,47	3	0,58	344	0,81	0,491
Средняя толщина СНВС, $\mu\text{m}$	14189,78	3	82,53	344	171,94	0,000
Э/Д	1,29	3	0,02	344	68,74	0,000
Площадь НРП, $\text{мм}^2$	5,84	3	0,07	344	81,95	0,000
Площадь ДЗН, $\text{мм}^2$	0,4	3	0,10	344	3,91	0,009
Объем ЭДЗН, $\text{мм}^3$	1,07	3	00,04	344	25,13	0,000
Средняя толщина ГКС, $\mu\text{m}$	1084,51	3	8,22	344	131,91	0,000
FLV, %	6840,62	3	46,49	344	147,15	0,000
GLV, %	9216,07	3	83,16	344	110,82	0,000
ОНН индекс	0,02	3	0,006	344	2,38	0,069
RPC индекс	0,01	3	0,003	344	5,57	0,001
ОНН плотность, %	59,24	3	3,56	344	16,66	0,000
RPC плотность, %	6751,72	3	104,29	344	64,74	0,000
MD, dB	1165,542	3	8,78	344	132,75	0,000
PSD, dB	578,05	3	10,24	344	56,46	0,000
Мутации в гене MYOC, 1 – да, 0 – нет	0,07	3	0,03	344	2,47	0,062
Мутации в гене WDR36	0,16	3	0,04	344	4,57	0,004
Мутации в гене NTF4	0,01	3	0,009	344	0,85	0,468
Мутации в гене CYP1B1	0,002	3	0,003	344	0,67	0,574
Двусторонний процесс	0,04	3	0,03	344	1,16	0,325

Примечания. F – критерий Фишера для оценки значимости различий дисперсий выборок; p – уровень достоверности; Ср. кв. – среднее квадратичное значение; Ст. св. – степень свободы; ССГ – синдром сухого глаза; ВГД – внутриглазное давление; ЦТР – центральная толщина роговицы; КГ – корнеальный гистерезис; ПЭС – псевдоэкзофолиативный синдром; УПК – угол передней камеры; СНВС – слой нервных волокон сетчатки; НРП – нейро-ретиальный пояс; ДЗН – диск зрительного нерва; ЭДЗН – экскавация ДЗН; Э/Д – соотношение размера экскавации к размеру ДЗН; ГКС – ганглиозные клетки сетчатки; FLV (focal loss volume) – объем фокальных потерь ГКС; GLV (global loss volume) – объем глобальных потерь ГКС; ONH (index optic nerve head; полнослойный); RPC (radial peripapillary capillaries, слоя сплетения нервных волокон); MD (mean deviation) – среднее отклонение; PSD (pattern standart deviation) – среднее отклонение светочувствительности сетчатки; MYOC – ген миоцилина; OPTN – ген оптинерина; WDR36 – ген семейства G-белка, содержащего 36 WDR-повторов; NTF4 – ген нейротрофина; CYP1B1 – цитохрома P450.

С целью разделения выборки пациентов с ПОУГ на кластеры был проведен иерархический кластерный анализ с построением древовидной диаграммы (см. рисунок).

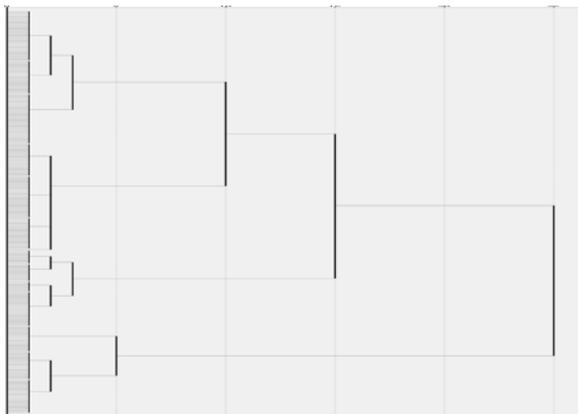


Рис. Древовидная диаграмма разделения пациентов с ПОУГ на кластеры в результате иерархического кластерного анализа. Формирование кластеров по масштабированному расстоянию

На рисунке, отражающем иерархическое дерево, расстояния объединения представлены горизонтальными осями. В результате формирования каждого отдельного кластера была определена величина расстояния, по которому однородные элементы объединены в новый кластер. Визуальный анализ дендрограммы свидетельствует о том, что в результате ветв-

ления «дерева» происходит деление на 2 кластера, каждый из которых в свою очередь делится еще на 2. Таким образом, наиболее оптимальным следует считать выделение четырех кластеров пациентов с ПОУГ.

На следующем этапе кластерного анализа с помощью метода k-средних Мак-Квина (K-means clustering) выборка пациентов была разделена на 4 класса объектов. Использовали те же переменные, что и при проведении иерархического кластерного анализа.

При определении кластеров с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v.21 сходимость была осуществлена по критерию малой величины при стабильном размещении центров кластеров. Для этого понадобилось 22 итерации, после чего расстояние между начальными центрами составило 84,74 (табл. 2). Определены расстояния между конечными центрами кластеров.

Наименее разделенными друг от друга по евклидову расстоянию (42,4 усл. ед.) были кластеры 3 и 4, затем по степени увеличения евклидовых расстояний – кластеры 3 и 2 (евклидово расстояние – 50,02 усл. ед.), кластеры 4 и 1 (50,1 усл. ед.), кластеры 1 и 3 (50,47 усл. ед.), кластеры 1 и 2 (54,07 усл. ед.). Фенотипы 2 и 4 имели наименее близкие характери-

ки, максимальную удаленность друг от друга (евклидово расстояние – 83,42 усл. ед.). В настоящем исследовании кластеры выбира-

лись так, чтобы расхождения между элементами наблюдений определенных кластеров были максимальными.

Таблица 2

Евклидовы расстояния между конечными центрами кластеров				
Кластер	1	2	3	4
1	-	54,07	50,47	50,1
2	54,07	-	50,02	83,42
3	50,47	50,02	-	42,4
4	50,1	83,42	42,4	-

Результаты проведенного анализа принадлежности пациентов к определенным фенотипам (кластерам) показали, что 96,8% исходных сгруппированных наблюдений были классифицированы правильно.

### Обсуждение

Клиническая гетерогенность и многофакторность пациентов с ПОУГ обусловлено многообразием ее тяжести и вариантов течения. Следовательно, имеет смысл формирование с помощью кластерного анализа на базе клинико-генетических параметров пациентов отдельных подклассов ПОУГ с целью изучения в дальнейшей перспективе характеристик и особенностей развития динамики заболевания.

Процедура кластеризации исходной выборки на подгруппы, несомненно, обладает рядом преимуществ: не требует предварительного определения целевых значений (функции ошибки или потерь), в связи с чем представляется возможным использование технологии «обучение без учителя»; позволяет анализировать большие массивы данных; при таком методе структуризация объектов более естественна и обоснована, чем при традиционной классификации.

В литературных источниках в основном описываются отдельные клинико-генетические кластеры ПОУГ, сформированные на основе общности метаболических и хромосомных нарушений у пациентов [6,7].

В ряде работ приведен анализ отдельных генетических модификаций, ассоциированных с определенными количественными признаками, такими как ВГД, экскавация ДЗН, соотношение размера экскавации к ДЗН, ЦТР и других, в качестве эндотипов, лежащих в основе заболевания [8,9].

В результате применения кластерного анализа в отношении пациентов с ПОУГ J. Charlesworth et al. [10] были выделены количественные эндотипы ВГД и VCDR, при этом оба основных показателя генети-

чески и фенотипически коррелировали с заболеванием.

За прошедшие годы с помощью иерархического кластерного метода было создано несколько различных кластеров функциональных поражений при ПОУГ на основе показателей полей зрения, предполагающих проекции связей с морфометрической характеристикой оптической когерентной томографии (ОКТ) – RNFL или просто поперечные связи между контрольными точками в периметрических исследованиях [11,12].

При анализе данных опубликованных исследований мы не встретили работ, в которых кластерный анализ применяется с целью разделения пациентов с ПОУГ на клинико-генетические фенотипы.

Формирование кластеров пациентов с ПОУГ с помощью кластерного анализа на основе стандартизированного набора признаков является одним из возможных подходов при выявлении основных клинико-генетических и патогенетических основ развития заболевания и подходов к ведению пациентов.

### Выводы

1. Возможность учета больших массивов данных выборки пациентов с различными характеристиками, а также высокий процент (96,8%) правильности оценки группировки исходных наблюдений свидетельствуют о высокой эффективности применения данного вида математического анализа в качестве прикладного инструмента для решения многомерной статистической задачи – формирование фенотипов заболевания.

2. В результате использования иерархического кластерного анализа на основе исследования качественных и количественных анамнестических, клинико-функциональных, морфометрических и генетических параметров у пациентов сформированы четыре клинических фенотипа первичной открытоугольной глаукомы.

### Сведения об авторах статьи:

Загидуллина Айгуль Шамильевна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 272-41-73. E-mail: aigul.zagidullina@gmail.com.

Азнабаев Булат Маратович – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 272-41-73.

**Зулкарнеев Рустэм Халитович** – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

**Арсланова Айгуль Ирековна** – аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-офтальмолог ГБУЗ РБ ГКБ №8 г. Уфа. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

**Авхадеева Светлана Рудольфовна** – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 272-41-73.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берестнева, О.Г. Методы исследования структуры медицинских данных / О.Г. Берестнева, И.А. Осадчая, Е.В. Немеров // Векторы благополучия: экономика и социум. – 2012. – Т. 1, № 2. – С. 333-338.
2. Cluster analysis in Nursing Research: an introduction, historical perspective, and future directions / H. Dunn [et al.] // West J. Nurs. Res. – 2018. – Vol. 40, № 11. – P. 1658-1676.
3. Ненашева, Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2-11.
4. Радиационно-эпидемиологическая классификация заболеваемости и смертности ликвидаторов от цереброваскулярных заболеваний методами кластерного анализа и главных компонент / В.К. Иванов [и др.] // Радиация и риск. – 2014. – № 4. – С. 8-21.
5. Alshahrani, M. Semantic Disease Gene Embeddings (SmuDGE): phenotype-based disease gene prioritization without phenotypes / M. Alshahrani, R. Hoehndorf // Bioinformatics. – 2018. – Vol. 34, № 17. – P. 901-907.
6. A data mining metabolomics exploration of glaucoma / J. Kouassi Nzoughe [et al.] // Metabolites. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 49.
7. Differential metabolic markers associated with primary open-angle glaucoma and cataract in human aqueous humor / C.W. Pan [et al.] // BMC Ophthalmol. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 183.
8. Ocular hypertension treatment study group. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma / M.O. Gordon [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120, № 6. – P. 714-720.
9. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial / M.C. Leske [et al.] // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 11. – P. 1965-1972.
10. The path to open-angle glaucoma gene discovery: endophenotypic status of intraocular pressure, cup-to-disc ratio, and central corneal thickness / J. Charlesworth [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. – Vol. 51, № 7. – P. 3509-3514.
11. Gardiner, S.K. Detection of functional deterioration in glaucoma by trend analysis using comprehensive overlapping clusters of locations / S.K. Gardiner, S.L. Mansberger // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 18470.
12. Torres, L.A. Correlating structural and functional damage in glaucoma / L.A. Torres, M. Hatanaka // J. Glaucoma. – 2019. – Vol. 28, № 12. – P. 1079-1085.

## REFERENCES

1. Berestneva O.G., Osadchaja I.A., Nemerov E.V. Metody issledovanija struktury medicinskih dannyh // Vektory blagopoluchija: jekonomika i socium. 2012;1(2): 333-338 (In Russ).
2. Dunn H. et al. Cluster analysis in Nursing Research: an introduction, historical perspective, and future directions // West J. Nurs. Res. 2018; 40(11): 1658-1676. (In English).
3. Nenasheva, N.M. Fenotipy bronhial'noj astmy i vybor terapii // Prakticheskaja pul'monologija. 2014;(2): 2-11 (In Russ).
4. Radiacionno-jepidemiologicheskaja klassifikacija zaboлеваemosti i smernosti likvidatorov ot cerebроваскулярных zaboлеваний metodami klasterного analiza i glavnyh komponent // Radiacija i risk. 2014;(4): 8-21 (In Russ).
5. Alshahrani M., Hoehndorf R. Semantic Disease Gene Embeddings (SmuDGE): phenotype-based disease gene prioritization without phenotypes // Bioinformatics. 2018;34 (17): 901-907. (In English).
6. Kouassi Nzoughe J. et al. A data mining metabolomics exploration of glaucoma // Metabolites. 2020;10(2): 49. (In English).
7. Pan C.W. et al. Differential metabolic markers associated with primary open-angle glaucoma and cataract in human aqueous humor // BMC Ophthalmol. 2020;20(1): 183. (In English).
8. Gordon M.O. et al. Ocular hypertension treatment study group. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma // Arch. Ophthalmol. 2002;120(6): 714-720. (In English).
9. Leske M. C. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial // Ophthalmology. 2007;114(11): 1965-1972. (In English).
10. Charlesworth J. et al. The path to open-angle glaucoma gene discovery: endophenotypic status of intraocular pressure, cup-to-disc ratio, and central corneal thickness // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010;51(7): 3509-3514. (In English).
11. Gardiner S.K., Mansberger S.L. Detection of functional deterioration in glaucoma by trend analysis using comprehensive overlapping clusters of locations // Sci. Rep. 2020; 10(1): 18470. (In English).
12. Torres L.A., Hatanaka M. Correlating structural and functional damage in glaucoma // J. Glaucoma. 2019;28(12): 1079-1085. (In English).

УДК 616.3-008.1

© Коллектив авторов, 2022

Л.В. Волевач, Н.А. Демидова, А.Ш. Нафикова,  
А.А. Камалова, А.С. Салихова, А.Р. Галиуллин,  
Л.В. Габбасова, Р.А. Гарипова, Т.С. Загидуллин, И.И. Шакирова  
**ФАКТОРЫ РИСКА, ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ У ЛИЦ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ  
С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ**

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

*Целью исследования явилась оценка факторов риска и пищевого поведения у лиц с избыточным весом при патологии желчевыводящих путей.*

*Материал и методы.* Исходя из стандарта диагностики согласно лабораторно-инструментальным обследованиям было отобрано 140 пациентов 18-35 лет с хроническим некалькулезным холециститом, распределенных на группы. Первую группу составили лица с избыточной массой тела – 64 человека, вторую группу составили пациенты без избыточного веса – 76 человек. Группу контроля составили 49 человек без желчевыводящей патологии и без избыточного веса.

*Результаты и обсуждение.* Были определены ведущие факторы риска (изменения в режиме сна, стрессовый фактор, гиподинамия и др.) с частотой колебаний от 12 до 4 (ОР от 17 до 3,8) баллов. Ограничительное пищевое поведение наблюдалось у 55,2% лиц с неизменным весом,  $p=0,004$ ; 73,4% – лица с избыточной массой тела,  $p=0,0003$ . Эмоциогенный тип пищевого поведения при избыточной массе тела наблюдался у 76,6%,  $p=0,000001$ ; 50,0% – лица с нормальным весом –  $p=0,004$ . Экстернальный тип пищевого поведения был у лиц с избыточной массой тела,  $p=0,000002$  – 85,9%, при нормальном весе – у 67,1%,  $p=0,08$ .

*Выводы.* Выявлены ведущие факторы риска, особенности пищевого поведения при патологии желчевыводящих путей у пациентов с избыточным весом, что необходимо учитывать их при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* факторы риска, типы пищевого поведения, хронический некалькулезный холецистит, избыточная масса тела, молодой возраст.

L.V. Volevach, N.A. Demidova, A.Sh. Nafikova,

A.A. Kamalova, A.S. Salihova, A.R. Galiullin,

L.V. Gabbasova, R.A. Garipova, T.S. Zagidullin, I.I. Shakirova

## RISK FACTORS, EATING BEHAVIOR IN PEOPLE WITH CHRONIC NONCALCULOSIS CHOLECYSTITIS WITH EXCESSIVE WEIGHT

The aim of the study was to assess risk factors, eating behavior in overweight individuals with biliary tract pathology.

*Material and methods.* Based on the diagnostic standard according to laboratory and instrumental examinations, 140 patients aged 18-35 years with chronic non-calculous cholecystitis were selected, divided into groups. The first group consisted of persons with overweight - 64 people, the second group without excess weight - 76 people. The control group consisted of 49 people without biliary pathology and without excess weight.

*Results and discussion.* Leading risk factors were identified (changes in sleep patterns, stress factor, physical inactivity, and others), the frequency of score fluctuations was from 12 to 4 (RR from 17 to 3.8). Restrictive eating behavior - in 55.2% of persons with unchanged weight,  $p=0.004$ ; in 73.4% - in persons with overweight,  $p=0.0003$ . Emotional type of eating behavior with overweight - 76.6%,  $p=0.000001$ ; in persons with normal weight - in 50.0%,  $p=0.004$ . External type of eating behavior - in persons with overweight,  $p=0.000002$ , in 85.9%, with normal weight - in 67.1%,  $p=0.08$ .

*Conclusions.* This study showed that the assessment of risk factors, eating disorders in overweight individuals with biliary tract pathology will allow them to be taken into account when carrying out therapeutic and preventive measures.

*Key words:* risk factors, types of eating behavior, chronic non-calculous cholecystitis, overweight, young age.

В настоящее время отмечается рост болезней желчевыводящих путей [1,2,3]. На долю некалькулезного холецистита приходится до 6-7 случаев на 1000 населения. Учитывая быстрый темп научно-технического прогресса общества, наблюдается рост частоты ожирения среди населения [4,5,6]. Каждый индивидум имеет несколько хронических заболеваний – коморбид. Достаточно распространенное явление, сочетание хронических заболеваний желчевыводящей системы и избыточного веса [7,8,9,10]. У данного контингента пациентов часто наблюдаются нарушения (расстройства) пищевого поведения. Выделяют ограничительный, экстернальный и эмоциогенный типы расстройств. Изучение расстройств пищевого поведения при сочетанной патологии является актуальным, так как работ по данной теме недостаточно [11,12,13,14,15].

Цель исследования – оценка факторов риска и пищевого поведения у лиц с патологией желчевыводящих путей и избыточным весом.

### Материал и методы

Критериями включения в исследование был подтвержденный диагноз хронический некалькулезный холецистит согласно современным клиническим рекомендациям, стандарту оказания медицинской помощи, и наличие нормальной/ избыточной массы тела в

соответствии с классификацией ожирения по ИМТ=25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> по ВОЗ (IOTF WOF, WHO 1997). Дизайн исследования включал 140 пациентов 18-35 лет с хроническим некалькулезным холециститом. Выделены группы в зависимости от ИМТ: с избыточной массой тела – 64 человека (II группа) с ИМТ=27±0,5 кг/м<sup>2</sup>, без избыточного веса 76 человек (I группа). Группа контроля – 49 человек с неизменным весом и без патологии желчевыводящей системы.

Критерии исключения: вторичное, симптоматическое ожирение (церебральное, эндокринное, с установленным генетическим дефектом), булимия на фоне расстройств нервной системы, артериальная гипертензия, беременные.

Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Изучены типы пищевого поведения: ограничительный, эмоциогенный и экстернальный (по голландскому опроснику DEBQ).

Статистический анализ проведен с помощью программы STATISTICA 10. Осуществлены подсчет средней арифметической (M), ее стандартной ошибки (m), критерия Стьюдента для показателей с нормальным распределением для оценки степени достоверности различий средних и относительных величин. Осуществлен подсчет медианы, кри-

терия Манна–Уитни для показателей с ненормальным распределением. Подсчитан критерий Фишера для абсолютных показателей. По критерию Колмогорова–Смирнова оценивался характер распределения количественных признаков. Для оценки распространенности факторов риска при холецистите применены относительный риск (ОР) и балльный подсчет. Устанавливали вероятность возможной ошибки (p) в оценке результатов исследования. Достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Данная работа проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией и Положением локального этического комитета вуза [https://bashgmu.ru/science\\_and\\_innovation/klinik\\_heskie-issledovaniya-i-ispytaniya/](https://bashgmu.ru/science_and_innovation/klinik_heskie-issledovaniya-i-ispytaniya/).

### Результаты

В работе рассмотрены факторы риска, провоцирующие развитие патологии желчевыводящих путей с учетом показателя веса. Ведущими причинами явились генетическая предрасположенность к ожирению (отягощенность у ближайших родственников) в группе пациентов с избыточным весом (ОР=23,2/Балл=14), генетическая предрасположенность к патологии желчевыводящей системы (отягощенность у ближайших родственников по холециститу) как в I, так и во II группах (ОР=22,8/Балл=14).

Следующими по значимости были факторы, определяющие образ жизни (табл. 1).

Таблица 1  
Ведущие факторы, определяющие образ жизни пациентов с некалькулезным холециститом

Фактор	Балл	ОР
Нарушения в режиме сна, не > 6 часов	12	17
Стрессовый фактор	11	13,9
Гиподинамия	10	9,2
Работа в ночное время	9	8,7
Использование «модных» диет	8	7,6
Рацион с высоким содержанием углеводов	7	6,8
Рацион с высоким содержанием жиров	4,0	3,8
Ночной прием пищи	4,0	3,6
Редкий прием пищи (1-2 раза в день)	4,0	3,4
Отсутствие утреннего приема пищи	4,0	3,1

Нами были изучены показатели пищевого поведения (ПП) в клинических группах. Выявлено, что во всех группах имеются нарушения пищевого поведения. В I группе – в 85,5% случаев, во II группе – в 100% случаев, в контрольной группе – в 63,3% случаев. У обследуемых не было отмечено рационального типа пищевого поведения.

Ограничительный тип пищевого поведения в I группе у 42 (55,2%),  $p=0,004$ , во II группе – у 47 (73,4%),  $p=0,0003$ , в контрольной группе – у 19 (38,8%) соответственно (табл. 2). Изученный ограничительный тип пищевого поведения характеризовался следующими проявлениями: прием малого количества пищи за один прием, уменьшение частоты приема пищи, тщательное соблюдение диетических рекомендаций в связи с наличием патологии.

Расстройства пищевого поведения в группах обследуемых, %

Таблица 2

Пациенты	Расстройства пищевого поведения					
	Ограничительное	p, ТМФ	Эмоциогенное	p, ТМФ	Экстернальное	p, ТМФ
I группа (n=76)	55,2	$p=0,004$	50,0	$p=0,004$	67,1	$p=0,08$
II группа (n=64)	73,4	$p=0,00003$	76,6	$p=0,000001$	85,9	$p=0,000002$
Группа контроля (n=49)	38,8	–	28,6	–	40,8	–

Примечание. ТМФ – точный метод Фишера;  $p < 0,05$  – достоверность в различиях показателей.

У пациентов I группы набрано максимальное количество баллов ( $3,8 \pm 0,04$ ) (норма до 2,4),  $p < 0,01$ . Следует отметить, что среди пациентов данной группы наибольшие баллы  $3,2 \pm 0,01$ ,  $p < 0,05$  набрали люди с пищевым поведением экстернального типа.

Во II группе на чаще встречались пациенты с экстернальным пищевым поведением –  $3,54 \pm 0,09$  балла,  $p < 0,01$ , затем эмоциогенным и ограничительным:  $3,03 \pm 0,07$ ,  $p < 0,001$  и  $2,48 \pm 0,03$  баллов,  $p < 0,001$  (табл. 3).

Степень расстройств пищевого поведения у обследуемых лиц в баллах ( $M \pm m$ )

Таблица 3

Расстройство пищевого поведения	Ограничительное поведение	Эмоциогенное поведение	Экстернальное поведение
I группа (n=76)	$3,8 \pm 0,04^{**}$	$2,8 \pm 0,05^{***}$	$3,2 \pm 0,01^*$
II группа (n=64)	$2,48 \pm 0,03^{***}$	$3,03 \pm 0,07^{***}$	$3,54 \pm 0,09^{**}$
Группа контроля (n=49)	$2,7 \pm 0,09$	$2,1 \pm 0,05$	$2,7 \pm 0,14$

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  (Mann–Whitney U Test).

У обследуемых пациентов эмоциогенный тип пищевого поведения был связан с приемом большего количества пищи, как правило, на фоне психоэмоционального напряжения, что являлось неблагоприятным фактором при сочетании избыточной массы тела и

ожирения. В I группе обследуемых эмоциогенный тип пищевого поведения встречался у половины пациентов;  $p=0,004$ . Степень влияния факторов образа жизни –  $2,8 \pm 0,05$  балла,  $p < 0,001$  (табл. 2, 3). В II группе у 76,6% пациентов выявлялся эмоциогенный тип пищевого

поведения;  $p=0,000001$ . В группе контроля эмоциогенный тип пищевого поведения выявлен у 28,6% пациентов, уровень влияния факторов образа жизни  $2,1\pm 0,05$  балла. Эмоциогенный тип пищевого поведения являлся неблагоприятным при избыточной массе тела и ожирении. У обследуемых лиц лабильный эмоциональный фон был провоцирующим фактором риска появления избыточного веса в течение двух месяцев.

Экстернальный тип пищевого поведения превалировал среди пациентов II группы (85,9%;  $p=0,000002$ ). Уровень влияния факторов образа жизни составил  $3,54\pm 0,09$  балла (норма 2,7);  $p<0,01$ . Полученные показатели взаимосвязаны с повышенной реакцией пациента в ответ на зрительные и обонятельные воздействия при наличии пищевого раздражителя. В I группе экстернальный тип наблюдался у 67,1% пациентов;  $p=0,08$ , степень нарушений составила  $3,2\pm 0,01$  балла;  $p<0,05$ . В группе контроля у 40,8% определялся экстернальный тип, уровень составил  $2,7\pm 0,14$  балла.

#### Обсуждение

При изучении расстройств пищевого поведения (ПП) в клинических группах экстернальный тип встречался у пациентов с любым весом и имел одинаковую степень проявлений. При анализе полученных данных определена зависимость различных типов пищевого поведения от веса. Во II группе пациентов (85,9%) чаще выявлялся экстернальный тип, у 76,6% лиц отмечался эмоциогенный тип, у 73,4% – ограничительный тип расстройств. У 67,1% пациента I группы встречался экстернальный тип, у 55,2% – ограничительный тип пищевого поведения, у 55,2 – эмоциогенный тип (см. рисунок).

Среди пациентов всех групп также обнаружены смешанные типы, что является результатом воздействия комплекса факторов риска в развитии и прогрессировании расстройств пищевого поведения (ПП). У 13,2%

пациентов I группы выявлялось рациональное ПП,  $p=0,01$ . У 21 пациента – 1-й тип нарушений ПП (27,6%),  $p=0,31$ , у 18 человек – 2-й тип ПП (23,7%),  $p=0,02$ , у 13 – 3-й тип ПП (17,1%), ( $p=0,08$ ).



Рис. Пищевое поведение у обследуемых пациентов с нормальной и избыточной массой тела (%)

Во II группе 1-й тип расстройств ПП выявлен у 15 человек (23,4%),  $p=0,0089$ , 2-й тип ПП – у 11 (17,2%) человек,  $p=0,242$ , 3-й тип – у 38 (59,4%) человек ПП,  $p=0,000001$ . В контрольной группе в 46,9% случаев выявлялось рациональное пищевое поведение, у 25 – 1-й тип ПП (51%), у 11 – 2-й тип ПП (22,4%), у 5 лиц – 3-й тип ПП (10,2%). Наличие смешанных типов ПП является прогностическим неблагоприятным для обследуемых лиц.

#### Заключение

Определены ведущие факторы риска у лиц с патологией желчевыводящих путей: изменения в режиме сна, стрессовый фактор, гиподинамия, работа в ночное время, алиментарный фактор.

Выявлены особенности типов пищевого поведения при патологии желчевыводящих путей у пациентов с избыточным весом. Это позволит оптимизировать диагностические и лечебно-профилактические мероприятия, поможет планировать и проводить лично-ориентированные образовательные программы для пациентов.

#### Сведения об авторах статьи:

**Волвач Лариса Васильевна** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: larisa\_volevach@mail.ru.

**Демидова Надежда Александровна** – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nad\_dem@mail.ru.

**Нафикова Айгуль Шаукатовна** – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aibolit1982@yandex.ru.

**Камалова Алиса Атласовна** – к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alisakamalova@mail.ru.

**Салихова Альфира Сибатовна** – к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Галиуллин Артур Рифович** – к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Габбасова Лилия Вадимовна** – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: liligab@yandex.ru

**Гарипова Роза Айратовна** – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 8. E-mail: roz\_bond@mail.ru

**Загидуллин Тимур Салаватович** – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timurzagii@yandex.ru

**Шакирова Ирина Ирековна** – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman, D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV / D.A. Drossman // *Gastroenterology*. – 2016. pii: S0016–5085 (16)00223–7.
2. Jessri, M. Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women / M. Jessri, B. Rashidkhani // *J. Health Popul. Nutr.* – 2015. – 33(1). – P.39-49.
3. Drossman, D. A. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction/ D.A. Drossman, W.L. Hasler // *Gastroenterology*. – 2016. – 150 (6). – P.1257–1261.
4. Мохова, И.Г. Гендерные особенности нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением/ И.Г. Мохова, Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая // *Профилактическая медицина* – 2017. – №6 (Т. 37). – С.86-91.
5. Михайлова, А.П. Вопросы квалификации и психологической диагностики пищевого поведения в норме и при его нарушениях / А.П. Михайлова, Д.А. Иванова, А.В. Штрахова / *Вестник ЮУрГУ. Серия Психология*. – 2019. – № 1 (12). – С. 97-117.
6. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review / M. Galmiche [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2019 May 1. – 109(5). – P.1402-1413. doi: 10.1093/ajcn/nqy342.
7. Bern, E.M. Gastrointestinal Manifestations of Eating Disorders / E.M. Bern, E.R. Woods, L. Rodriguez // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2016 Nov. – 63(5):e77-e85. Review.
8. Avila, J.T. Eating disorders in adolescents with chronic gastrointestinal and endocrine diseases // J.T. Avila, K.T. Park, N.H. Golden // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2019 Mar. – 3(3). P.181-189. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30386-9.
9. Желчнокаменная болезнь как клинический маркер метаболического синдрома / А.А. Свистунов [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – №15(3). – С.3-8.
10. Эффективность динамического наблюдения с применением лично-ориентированной образовательной программы у пациентов с хроническим холециститом с избыточной массой тела / Л.В. Волевач [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2020. – №5. – С.25-29.
11. Риск развития ожирения и хронического холецистита у мужчин и женщин с учетом соматотипа и пищевого поведения / Е.В. Жукова [и др.] // *Клиническая гастроэнтерология*. – 2018. – № 9 (157). – С. 26-31.
12. Валинуров, А.А. Особенности нутритивного поведения у пациентов с хроническим бескаменным холециститом / А.А. Валинуров, В.К. Королев: мат. III Междунар. науч. конф. (г. Москва, январь 2016 г.). *Медицина: вызовы сегодняшнего дня*. – М.: Буки-Веди, 2016. – С.32-34.
13. Личностно ориентированная образовательная программа у пациентов с желчевыводящей патологией / Л.В. Волевач [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2019. – №162(2). – С.79-83.
14. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / M. Park [et al.] // *Prev. Med.* – 2014. – 65. – P.13-22.
15. Клиническая картина и оценка пищевого поведения у лиц с билиарной патологией при повышенном весе / Л.В. Волевач [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – №5. – 2020. – С.22-25.

## REFERENCES

1. Drossman, D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV / D.A. Drossman // *Gastroenterology*. - 2016. pii: S0016–5085 (16)00223–7.
2. Jessri, M. Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women / M. Jessri, B. Rashidkhani // *J. Health Popul. Nutr.* 2015.; 33(1): 39-49.
3. Drossman, D. A. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction/ D.A. Drossman, W.L. Hasler // *Gastroenterology*. 2016.;150 (6):. 1257–1261.
4. Mochova, I.G. Gendernie osobennosti narushenii pichevogo povedeniya u liz s isbitochnoi massoi tela i ojireniem / I.G. Mochova, B.B. Pinchasov, V.G. Selyatizkaya // *Profilakticheskaya medicina*.2017.;37(6): 86-91.(In Russ.).
5. Michailova, A.P. Voprosi kvalifikazii i psichologicheskoi diagnostiki pichevogo povedeniya v norme i pri ego narusheniyach // A.P. Michailova, D.A. Ivanova, A.V. Strachova / *Vestnik YuUrGU. Seriya Psichologiya*. 2019.;12(1): 97-117. (In Russ.).
6. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review / M. Galmiche [et al.] // *Am J Clin Nutr.* 2019;109(5): 1402-1413. doi: 10.1093/ajcn/nqy342.
7. Bern, E.M. Gastrointestinal Manifestations of Eating Disorders / E.M. Bern, E.R. Woods, L. Rodriguez // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5): e77-e85. Review.
8. Avila, J.T. Eating disorders in adolescents with chronic gastrointestinal and endocrine diseases // J.T. Avila, K.T. Park, N.H. Golden // *Lancet Child Adolesc Health.* 2019; 3(3):. 181-189. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30386-9.
9. Jelchnokamennaya bolezn kak klinicheskii marker metabolicheskogo sindroma / A.A. Svistunov [i dr.] // *Ojirenie i metabolism*. 2018.;15(3): 3-8. (In Russ.).
10. Effektivnist dinamicheskigo nablyudeniya s primeneniem lichnostno-orientirovannoi obrazovatelnoi programmi u pazientov s chronicheskim cholezistitom s isbitochnoi massoi tela / L.V. Volevach [i dr.] // *Medizinskii vestnik Bashkortostana*. 2020;(5): 5-29. (In Russ.).
11. Risk razvitiya ojireniya i chronicheskogo cholezistita u mujchin i jenchin s uchedom somatotipa i pichevogo povedeniya / E.V. Jukova [i dr.] // *Klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018.; 157(9): 26-31. (In Russ.).
12. Valinurov, A.A. Osobennosti nutritivnogo povedeniya u pazientov s chronicheskim beskamennim cholezistitom / A.A. Valinurov, V.K. Korolev // *Mat.III Mejdunar. nauch.konf.(g.Moskva, yanvar 2016 g.). Medicina: vizovi segodnyashnego dnya*. – M.: Buki-Vedi, 2016:32-34. (In Russ.).
13. Lichnostno-orientirovannaya obrazovatel'naya programma u pazientov s jelchevivyvodyachei patologiei / L.V. Volevach [i dr.] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019. ;162(2): 79-83. (In Russ.).
14. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / M. Park [et al.] // *Prev. Med.* 2014.; 65:13-22.
15. Klinicheskaya kartina i ozenka pichevogo povedeniya u liz s biliarnoi patologiei pri povishennom vese / L.V. Volevach [i dr.] // *Medizinskii vestnik Bashkortostana*. 2020;(5): 22-25. (In Russ.).

И.В. Сахаутдинова<sup>1,2</sup>, И.В. Герасимова<sup>3</sup>  
**ПУЛЬСАЦИОННЫЙ ИНДЕКС МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ  
 В СРОКЕ ГЕСТАЦИИ 11-14 НЕДЕЛЬ КАК ПРЕДИКТОР ПРЕЭКЛАМПСИИ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Уфа

<sup>3</sup>ООО «Клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Уфа

*Цель* – оценить информативность измерения пульсационного индекса маточных артерий в сроке гестации 11-14 недель для диагностики преэклампсии.

*Материал и методы.* Проведено ретроспективное сравнительное рандомизированное исследование. Изучено 588 карт ведения беременности, из которых было выделено 34 карты пациенток с тяжелыми формами преэклампсии. Эти пациентки составили I группу наблюдения: Ia – пациентки с ранней преэклампсией – 10 человек, Ib – пациентки с поздней преэклампсией – 24 человека. Во II группу вошли 66 пациенток, чьи беременности преэклампсией не осложнились. Всем пациенткам на сроке гестации 11-14 недель проведено измерение пульсационных индексов (ПИ) обеих маточных артерий.

*Результаты исследования.* Статистически достоверной разницы в ПИ маточных артерий в исследуемых группах нами не было выявлено. Оценка проведена в абсолютных значениях и значении, кратном медиане (MoM) с поправкой на гестационный возраст.

*Выводы.* Изолированная оценка пульсационного индекса в маточных артериях не является достоверным предиктором преэклампсии.

*Ключевые слова:* преэклампсия, пульсационный индекс маточных артерий, предиктор преэклампсии.

I.V. Sakhautdinova, I.V. Gerasimova  
**PULSATING INDEX OF UTERINE ARTERIES IN 11-14 WEEKS  
 OF GESTATION AS A PREDICTOR OF PREECLAMPSIA**

*Objective* is the evaluation of the information content of measuring the uterine artery pulsation index in 11-14 weeks of gestation as a predictor of preeclampsia

*Material and methods.* We conducted a retrospective comparative randomized study. We studied 588 pregnancy management charts, from which 34 charts of patients with severe forms of preeclampsia were identified, which made up I group of observation: Ia - patients with early preeclampsia – 10 people, Ib – patients with late preeclampsia – 24 people. Group II included 66 patients whose pregnancies were not complicated by preeclampsia. All patients at the gestational age of 11-14 weeks underwent measurement of pulsation indices (PI) of both uterine arteries.

*Results.* We did not find a statistically significant difference in PI of the uterine arteries in the study groups. The assessment was made in absolute values and multiples of the median (MoM) adjusted for gestational age.

*Conclusions.* An isolated assessment of the uterine artery pulsation index is not a reliable predictor of preeclampsia.

*Key words:* preeclampsia, uterine artery pulsation index, predictor of preeclampsia.

По данным Всемирной организации здравоохранения гипертензивные расстройства при беременности являются одними из самых частых причин материнской смертности наряду с послеродовыми кровотечениями, послеродовыми инфекционными осложнениями, а также осложнениями в родах [1]. Наиболее грозными из данной категории заболеваний являются преэклампсия и эклампсия, частота реализации которых различна для регионов и в среднем составляет порядка 3-5% [2]. Высокая социально-экономическая значимость данной нозологии обусловлена ее повсеместной распространенностью, большим числом возможных материнских осложнений и тяжестью перинатальных исходов [3]. Согласно последнему практическому руководству Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), посвященному преэклампсии, во всем мире от этого заболевания ежегодно умирают 76 000 женщин и 500 000 младенцев [4]. Стоит отметить, что в России за последние 7 лет с 2015 по 2021 гг. выраженной отрицательной динамики заболевае-

мости не выявлено и в среднем различные гипертензивные расстройства встречаются с частотой 8%. В настоящее время существует более 40 известных теорий развития преэклампсии, но наиболее очевидной и научно доказанной является плацентарная теория. В случае манифестации преэклампсии поток трофобластов обеднен, что обуславливает неадекватную перестройку спиральных артерий, в следствие которой развивается плацентарная ишемия, приводящая к дисбалансу ангиогенных факторов, вызывая широко распространенную эндотелиальную дисфункцию [5,6]. В сущности, в системной эндотелиальной дисфункции находится понимание клинических проявлений заболевания: дисфункция сосудов почек обуславливает протеинурию, а генерализованный вазоспазм приводит к стойкой гипертензии.

Для предикции преэклампсии Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG) и Национальный институт здравоохранения (NICE) рекомендуют оценивать общеизвестные факторы риска заболевания,

однако данный подход нельзя считать достаточно успешным, поскольку при нем выявляется только 30-40% случаев, а частота ложноположительных результатов 10% [7]. Скрининговый тест, рекомендованный Фондом медицины плода (FMF), основанный на оценке плацентарного фактора роста, пульсационного индекса маточных артерий, материнских факторов риска и среднего уровня артериального давления, имеет большую прогностическую значимость, прогнозируя более 70% случаев заболевания, хотя частота ложноположительных тестов так же высока – около 10% [8]. Ряд исследователей рекомендуют изолированную доплерометрическую оценку пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий как предиктор преэклампсии, поскольку он позволяет косвенно измерить сопротивление плацентарных сосудов, которое обычно повышено при неполном преобразовании спиральных маточных артерий [9,10]. Стоит отметить, что данный параметр на российской популяции изучен недостаточно.

**Целью нашего исследования** явилась оценка информативности пульсационного индекса маточных артерий в сроке гестации 11-14 недель как предиктора преэклампсии.

#### Материал и методы

Нами было проведено ретроспективное сравнительное рандомизированное исследование. Всего было изучено 588 карт ведения беременности, из которых было выявлено 34 карты пациенток в возрасте 31-40 лет с тяжелыми формами преэклампсии. Все пациентки наблюдались в госпиталях «Мать и Дитя» в различных городах с 2014 по 2017 годы. Пациентки с реализовавшейся преэклампсией вошли в I группу. Во II группу выделено 66 пациенток, беременность, роды и послеродовой период с гипертензивными расстройствами не осложнились. Критериями включения пациенток в I группу были: тяжелая преэклампсия, осложнившая течение беременности и родов. Критерии исключения: тяжелая соматическая патология, генетические аномалии плода (по результату скрининга), многоплодная беременность, а также отказ пациентки от включения ее в исследование. Во II группу включены пациентки с одноплодной беременностью без преэклампсии. Внутри I группы выделены 2 подгруппы: Ia – пациентки с реализовавшейся ранней преэклампсией (РПЭ) (до 34 недель гестации) – 10 человек, Ib – пациентки с поздней преэклампсией (ППЭ) – 24 человека. Эхографические исследования проводились при помощи ультразвуковых диагностических приборов Voluson E10, Voluson E8 (GE

Healthcare, США). Для визуализации маточных артерий окно ЦДК размещалось в области боковой стенки матки, после идентификации маточной артерии контрольный доплеровский объем помещался в ее просвет и регистрировались типичные кривые скоростей кровотока.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики [Гареев Е.М.] и пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку значимости различий проводили с вычислением медианы и межквартильного интервала. Критический уровень значимости  $p$  для статистических критериев принимали равным 0,05 [11].

#### Результаты и обсуждение

Средний пульсовый индекс (ПИ) в левой маточной артерии (ЛМА) в подгруппе Ia составил  $1,76 \pm 0,18$ , в подгруппе Ib –  $1,49 \pm 0,10$ , во II группе –  $1,59 \pm 0,06$ . Результаты, представленные в процентах по отношению к группе II, показаны на рис. 1.

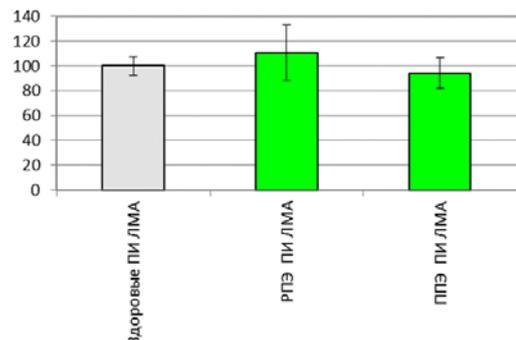


Рис. 1. ПИ в ЛМА в исследуемых группах, %

Описательные статистические данные по ПИ в ЛМА представлены на рис. 2.

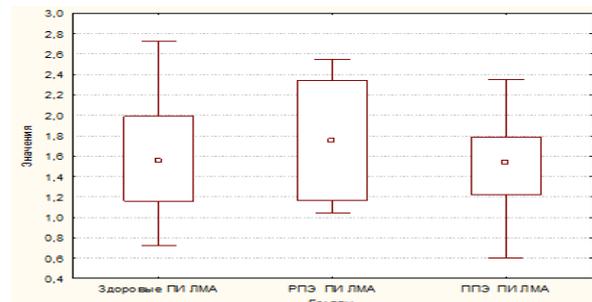


Рис. 2. Медиана и межквартильный интервал по параметру: ПИ в ЛМА

Статистически достоверных отличий в группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Оценивая параметр ПИ в правой маточной артерии (ПМА) выявили, что в Ia подгруппе среднее значение составило  $1,45 \pm 0,18$ , в подгруппе Ib –  $1,45 \pm 0,11$ , во II группе  $1,62 \pm 0,06$ , результаты по отношению к группе II представлены на рис. 3.

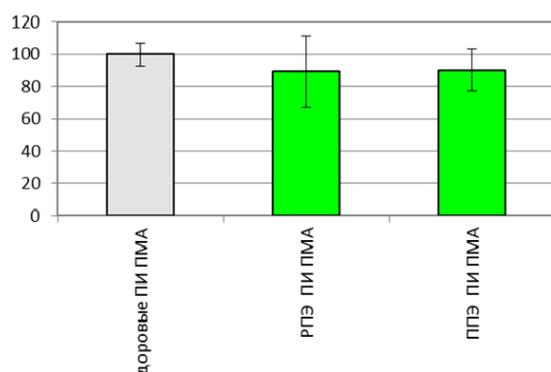


Рис. 3. ПИ в ПМА в исследуемых группах, %

Описательные статистические данные по ПИ в ПМА представлены на рис. 4. Статистически достоверных отличий в группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

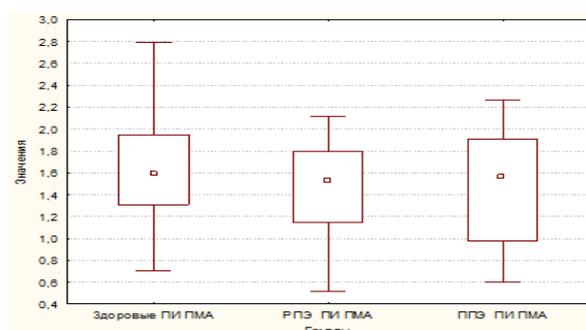


Рис. 4. Медиана и межквартильный интервал по параметру: ПИ в ПМА

Учитывая отсутствие получения достоверных отличий при изолированной оценке кровотока в маточных артериях по отдельности, мы проанализировали МоМ ПИ маточных артерий. Среднее значение ПИ обеих артерий было логарифмически преобразовано для получения нормального распределения и представлено в кратной медиане (МоМ) с поправкой на гестационный возраст, данный параметр автоматически презентован в комбинированном скрининговом тесте, который был проведен всем пациенткам.

Средний ПИ в подгруппе Ia составил  $1,76 \pm 0,18$ , в подгруппе Ib –  $1,49 \pm 0,10$ , во II группе  $1,59 \pm 0,06$ , результаты в процентах по отношению к группе II представлены на рис. 5.

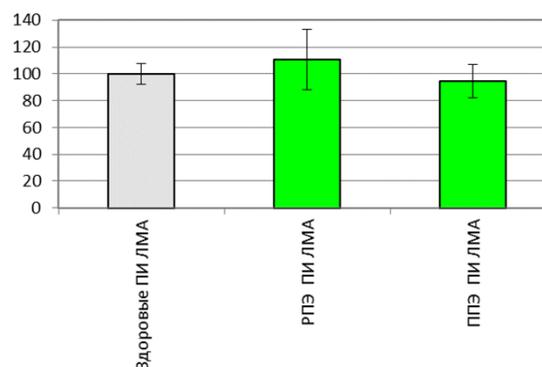


Рис. 5. ПИ в ПМА в исследуемых группах, %

Описательные статистические данные по ПИ в ПМА представлены на рис. 6. Статистически достоверных отличий в группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

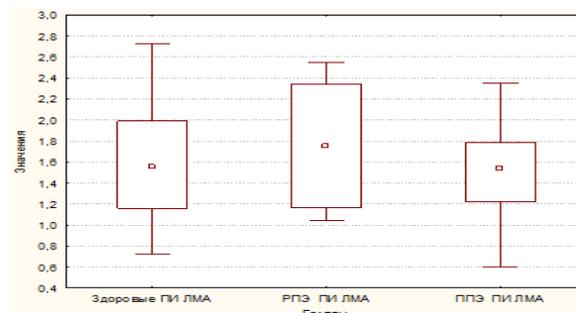


Рис. 6. Медиана и межквартильный интервал по параметру: ПИ в MOM

## Выводы

Согласно полученным нами данным изолированная оценка пульсационного индекса в маточных артериях не является достоверным предиктором преэклампсии. Данный параметр требует дальнейшего изучения в формате информативности внутри комбинированного скрининга 11-14 недель гестации.

### Сведения об авторах статьи:

**Сахаутдинова Индира Венеровна** – д.м.н., профессор, завкафедрой акушерства и генокологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: indira2172@yandex.ru.

**Герасимова Ирина Вениаминовна** – заведующая акушерским отделением патологии беременности ООО МД Проект 2010 «Клинический госпиталь «Мать и Дитя». Адрес: 50071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 4. E-mail: Dr.afanasyeva@mil.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

- Maternal mortality [electronic resource]-2019.-URL.: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>. (дата обращения 3.04.2022)
- The Role of Mitochondrial Dysfunction in Preeclampsia: Causative Factor or Collateral Damage?/ A. Smith[et al.]// Am J Hypertens.-2021.-Vol. 34, №5.-P.442-452.
- Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives/ S. Rana [et al.]// Circ Res.-2019.- Vol. 124, №7.-P. 1094-1112
- The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention/ L.Poon [et al.]// Int J Gynaecol Obstet.-2019.- Vol. 1, №1.-P. 1-33.
- E. Szczerba, T. Maciejewski, A. Fijalkowska Non-obstetric complications in preeclampsia/ K. Pankiewicz [et al.]// Prz Menopauzalny.-2019.- Vol. 18, №1.-P.99-109.
- Staff, A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update/ A.C. Staff//J Reprod Immunol.-2019.- Vol. 134, №1.-P.1-10.
- Chaemsaitong,P. First trimester preeclampsia screening and prediction/ P. Chaemsaitong, D.Sahota, L. Poon// Am J Obstet Gynecol.-2022.- Vol. 226, №2.-P.1071-1097

8. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation/ M. Tan [et al.]// Ultrasound Obstet Gynecol.-2018.- Vol. 52, №2.-P. 186-195.
9. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis/J. Cnossen [et al.]// CMAJ.-2008.- Vol. 178, №6.-P.701–711.
10. Gestational week-specific of uterine artery Doppler indices in predicting preeclampsia: a hospital-based retrospective cohort study/ J. Wu [et al.]// BMC Pregnancy Childbirth.-2021.- Vol. 21, №1.-P.843.
11. Гареев, Е.М. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации/ Е.М. Гареев. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Розддрава», 2009. – 346 с.

## REFERENCES

1. WHO 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>. (in English)
2. Smith AN, Wang X, Thomas DG, Tatum RE, Booz GW, Cunningham MW. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Preeclampsia: Causative Factor or Collateral Damage? Am J Hypertens. 2021 May 22;34(5):442-452. doi: 10.1093/ajh/hpab003. (in English)
3. S. Rana, E. Lemoine, J. Granger, S.A. Karumanchi Preeclampsia. Circ Res, 124 (2019), pp. 1094-1112. (in English)
4. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. (in English)
5. K. Pankiewicz, E. Szczerba, T. Maciejewski, A. Fijalkowska Non-obstetric complications in preeclampsia Prz Menopauzalny, 18 (2019), pp. 99-109.
6. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. J Reprod Immunol. 2019 Sep;134-135:1-10. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004. (in English)
7. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb;226(2S):S1071-S1097.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020. (in English)
8. Tan M.Y, Syngelaki A., Poon L.C. et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018; 52: 186-195. (in English)
9. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ. 2008;178(6):701–711. doi: 10.1503/cmaj.070430. (in English)
10. Wu JN, Li MQ, Xie F, Zhang B. Gestational week-specific of uterine artery Doppler indices in predicting preeclampsia: a hospital-based retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Dec 24;21(1):843. doi: 10.1186/s12884-021-04329-9. (in English)
11. Гареев ЕМ. Основы математико-статистической обработки медико-биологической информации (Fundamentals of Mathematical and Statistical Processing of Biomedical Information). Ufa: Izd-vo GOU VPO «Bashgosmeduniversitet Rozdrava». 2009.- 346s. (in Russ)

УДК 612.661:613.888

© Коллектив авторов, 2022

А.В. Масленников, А.Г. Ящук,  
К.Н. Мингареева, А.Р. Сахаутдинов, О.Х. Борзилова  
**МОДЕЛЬ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ  
ЛИЦ РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

*Цель исследования:* изучить модель репродуктивного поведения лиц раннего репродуктивного возраста, обучающихся в вузах города Уфы, их знания, мотивацию и компетенцию, чтобы получить их представление о связи с социально-демографическими факторами, сексуальными знаниями и поведением.

*Материал и методы.* В статье приведены результаты анкетирования 498 студентов высших учебных заведений города Уфы, из них девушек – 336 человек (22,5%), юношей – 112 человек (77,5%), средний возраст респондентов составил 19,5±3,38 года. Были изучены такие показатели, как возраст начала половой жизни, предполагаемый возраст рождения ребенка, отношение и приверженность к методам контрацепции.

*Результаты и обсуждение.* Было установлено, что средний возраст начала половой жизни составил 17,6±1,6 года, но у каждого четвертого он оказался меньше того возраста, который этот человек указал как оптимальный. Методы контрацепции регулярно применяют только 50,3% респондентов, 8,3% – отказываются от нее. Среди студентов наиболее распространены барьерные методы контрацепции и прерванный половой акт. Предпочтительными источниками информации о способах репродуктивного планирования у студентов являются подруги и друзья, сеть интернет.

*Заключение.* При изучении модели репродуктивного поведения студенческой молодежи установлено, что есть несколько тревожных тенденций: возраст начала половой жизни, который оказался менее желаемого, относительно высокое отсутствие контрацепции при первом половом акте, низкая приверженность к высокоэффективным методам контрацепции, а главное – получение информации о способах репродуктивного планирования из малокомпетентных источников.

**Ключевые слова:** репродуктивное поведение, контрацепция, репродуктивное просвещение.

A.V. Maslennikov, A.G. Yashchuk,  
K.N. Mingareeva, A.R. Sakhautdinov, O.Kh. Borzilova  
**MODEL OF REPRODUCTIVE BEHAVIOR IN PERSONS  
OF EARLY REPRODUCTIVE AGE**

*Purpose* is to study the model of reproductive behavior among people of early reproductive age studying at the universities of the city of Ufa, their knowledge, motivation and competence in order to get an idea of the relationship with socio-demographic factors, sexual knowledge and behavior.

*Material and methods.* The article presents the results of a survey of 498 students of higher educational institutions of Ufa, girls – 336 people (22,5%), boys – 112 people (77,5%), the average age of respondents was  $19,5 \pm 3,38$  years. Indicators such as the age of sexual initiation, the estimated age of birth, attitude and adherence to contraceptive methods were studied.

*Results and discussion.* It was found that the average age of the onset of sexual activity was  $17,6 \pm 1,6$  years, but in every fourth it turned out to be less than the age that this person indicated as optimal. Methods of contraception are regularly used by only 50,3% of respondents, 8,3% – refuse it altogether. Barrier methods of contraception and interrupted sexual intercourse remain the most common. The preferred sources of information about reproductive planning methods are friends and the Internet.

*Conclusions.* When studying the model of reproductive behavior of student youth, it was found that there are several alarming trends: the age of onset of sexual activity, which turned out to be less desirable, a relatively high frequency of cases of the absence of contraceptive methods at the first sexual intercourse, low adherence to highly effective methods of contraception, and most importantly, obtaining information about the methods of reproductive planning from incompetent sources.

**Key words:** reproductive behavior, contraception, reproductive education.

Рождаемость и репродуктивное здоровье (РЗ) являются важными показателями развития общества. В Европе суммарный коэффициент рождаемости (СКР) в течение нескольких последних десятилетий снизился, что способствовало формированию новой демографии – постарение населения с ростом депопуляции, в России также наблюдались аналогичные тенденции. Так, СКР в России был ниже 1,9 начиная с 1990 г. и, как ожидается, останется на уровне субвосстановления (ниже 2,1) [1,2]. В результате этого меняется возрастная структура населения, что приведет к неуклонному росту экономической нагрузки на работающее население и нарушается отношение между количеством неактивных пожилых людей в возрасте 65 лет и старше и численностью трудоспособных лиц.

Причинами таких тенденций являются отсроченное деторождение, которое может стать фактором риска для неблагоприятных исходов беременности, более высокой распространенности бесплодия, растущей потребности во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) [3,4]. В последние годы все больше исследований было сосредоточено на важности медицинской грамотности населения и ее связи с особенностями репродуктивного поведения [5-10]. Лица раннего репродуктивного возраста являются единственной демографической группой, для которой знания в области человеческой фертильности необходимы по двум важным причинам. Во-первых, у многих из них в ближайшее время появятся дети, поэтому им важно знать, как функционирует их репродуктивная система. Во-вторых, лица раннего репродуктивного возраста по окончании учебы станут одними из самых образованных молодых людей в стране, поэтому их компетенции не должны ограничиваться областью их обучения, а должны распространяться на другие области, в частности на те, которые непосредственно связаны с их собственным здоровьем и благополучием семей, которые они собираются строить. Принимая во внимание все аспекты, изучение особенностей репродуктивного поведения среди студентов высших учебных заведений и факторов, влия-

ющих на него, продолжает оставаться актуальной задачей медицинской науки.

Цель исследования – изучить модель репродуктивного поведения у лиц раннего репродуктивного возраста, обучающихся в вузах города Уфы, их знания, мотивацию и компетенцию, чтобы получить представление о связи с социально-демографическими факторами, сексуальными знаниями и поведением. Информация, полученная в результате этого исследования, будет способствовать выявлению негативных тенденций в репродуктивном поведении у лиц исследуемой группы, а также позволит разработать медицинские и социальные вмешательства, направленные на своевременную коррекцию.

#### **Материал и методы**

Было проведено мультиметодическое исследование на основе анонимного онлайн-анкетирования, разосланного в социальных сетях интернет среди лиц раннего репродуктивного возраста. Анкета включала в себя вопросы, касающиеся медико-социальных данных, а также знания в области репродуктивного поведения. Всего было проанкетировано 498 человек. После первоначального компьютерного анализа социально-демографических характеристик исследуемой выборки, а также расчетов долей ответов в отдельных предметных областях использовался пакет прикладных программ STATISTICA 10. Значимыми считались значения –  $p \leq 0,05$ . Кафедра нормальной анатомии человека совместно с кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета рассмотрели и одобрили исследование до начала сбора данных. Участие в анкетировании было добровольным и анонимным. Все респонденты имели право отказаться отвечать на вопросы.

#### **Результаты и обсуждение**

Всего было проанкетировано 498 человек. Из них юношей было 22,5%, девушек – 77,5%, средний возраст респондентов составил  $19,5 \pm 3,38$  года.

#### *Аспекты сексуального дебюта*

Возраст начала половой жизни является одним из индикаторов, характеризующих мо-

дель репродуктивного поведения лиц раннего репродуктивного возраста. При анализе полученных в результате исследования данных установлено, что половой контакт имели 47% респондентов (среди юношей – 49,1%, среди девушек – 46,8%), средний возраст дебюта составил  $17,6 \pm 1,6$  года, при этом указанный показатель для юношей и девушек достоверно не отличался и составил соответственно  $17,0 \pm 1,7$  и  $17,8 \pm 1,5$  года. Для оценки отношения к своему половому дебюту было решено выяснить, какой возраст респонденты считали оптимальным для первого полового акта. Те лица, которые уже имели сексуальный опыт, указывали оптимальный возраст начала половой жизни  $17,5 \pm 1,3$  года, что в целом соответствовало реальному возрасту полового дебюта. В то же время 25,6% из этих опрошенных указали оптимальный возраст начала половой жизни на 1–4 года позже по сравнению с тем, которые указали на возраст своего полового дебюта. Респонденты, не имевшие указанного опыта, оптимальным возрастом начала половой жизни считают  $19,1 \pm 4,9$  года. Гендерных различий по указанным показателям выявлено не было. Таким образом, реальный возраст сексуального дебюта у большей части респондентов совпадает с оптимальным, по мнению некоторых респондентов, возрастом сексуального дебюта. Требуется дальнейший анализ причин, по которым каждый четвертый из числа имевших половой контакт указал на оптимальный опыт начала половой жизни больше фактического. Необходимо отметить, что 15,3% респондентов указали на отсутствие контрацепции во время первого полового акта. По данному показателю отмечалось явное различие среди юношей и девушек: юноши более ответственно подошли к вопросу применения контрацепции и первый половой акт у них был незащищенным лишь в 12,9% случаев, в то время как у девушек аналогичный показатель составил 16,2%. Между тем 97,8% опрошенных считают наличие контрацептивов обязательным условием при первом половом акте. Среди тех, кто указал на отсутствие методов контрацепции при первом половом акте, 88,9% считают, что эти методы должны были использоваться, а 25% из них в итоге потребовалось прерывание незапланированной беременности. Опыт прерывания беременности среди респондентов, живущих половой жизнью, имели 3,4%. Полученные результаты указывают на сохраняющуюся у исследуемых потребность в репродуктивном просвещении в вопросах применения контрацепции, причем особенно важно донести эту информацию до момента первого полового дебюта.

#### *Отношения к деторождению*

При анализе полученных данных было установлено, что 74,9% респондентов в будущем планируют иметь детей, а 16,5% пока не планируют, будут ли они реализовывать свою репродуктивную функцию. В среднем возраст готовности к деторождению в группе респондентов, живущих половой жизнью, составил для юношей –  $26,6 \pm 3,2$  года, для девушек –  $25,4 \pm 2,7$  года. В группе пациентов, не имевших сексуального опыта, аналогичные показатели составили  $25,8 \pm 2,9$  года и  $25,7 \pm 3,0$  года. Из этого можно сделать вывод, что готовность к деторождению у молодежи не зависит от гендера или от наличия сексуального опыта – более позднее начало половой жизни не рассматривается респондентами как причина отложенного деторождения, а более раннее не должно приводить к снижению возраста первых родов. Среди опрошенных средний возраст вступления в брак составил  $24,5 \pm 6,4$  года. Аналогичный показатель для тех, кто живет половой жизнью, составил  $24,5 \pm 7,7$  года, а тех, у кого не было полового дебюта, –  $24,5 \pm 4,9$  года. Таким образом, продолжительность востребованности профилактики незапланированной беременности составляет около 8 лет от полового дебюта до момента предполагаемого зачатия, при этом только 47% опрошенных имели опыт применения контрацептивов.

#### *Аспекты применения методов контрацепции*

Среди лиц, живущих половой жизнью, был проведен опрос о том, к каким средствам контрацепции они чаще всего прибегают. Результаты представлены на диаграмме (рис. 1). Отдельно следует указать на тот факт, что к контрацепции в обязательном порядке прибегают 50,3% живущих половой жизнью, отказывается от контрацепции 8,3% (при этом в браке из этих лиц не состоит никто), остальные используют ее на нерегулярной основе. Установлено, что самым популярным методом оказался мужской презерватив. В то же время среди популярных ответов о контрацепции отмечался прерванный половой акт и календарный метод, а также комбинации низко- и высокоэффективных методов, когда в «опасные» при подсчете календарным методом дни использовался презерватив, а в «безопасные» контрацепция не применялась. Двойной голландский метод контрацепции, считающийся предпочтительным для лиц, ведущих активную половую жизнь и не состоящих в браке, использовали 6% респондентов. Комбинированные оральные контрацептивы

(КОК) использовали не более 14% опрошенных. Были проанализированы причины низкой приверженности к гормональным контрацептивам. При анализе полученных данных установлено, что 53,6% проанкетированных думают, что прием комбинированных гормональных контрацептивов повышает риск бесплодия, при этом такое предубеждение преобладает среди юношей (67,8%), среди лиц женского пола указанный ответ встречался в 49,5% случаев. На вопрос: «Защищают ли комбинированные гормональные контрацептивы от заражения венерическими заболеваниями?» 92,1% респондентов ответили, что нет. Такой ответ дали 85,7% юношей и 94,0%

девушек. Эти данные обозначают, что большинство лиц хорошо информированы в данном вопросе. Предпочтение барьерных методов контрацепции возможно обусловлено как раз тем, что лица из числа опрошенных хотят видеть в контрацептивах не только метод предотвращения нежелательной беременности, но и метод профилактики инфекционных заболеваний, передающихся половым путем. В то же время около 50% опрошенных не использовали на регулярной основе высокоэффективные методы контрацепции, что указывает на необходимость проведения разъяснений среди обследуемых.

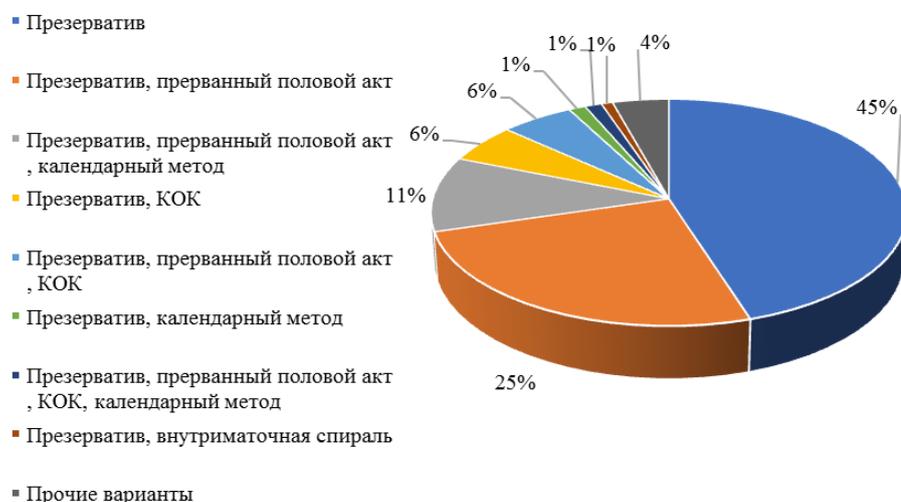


Рис. 1. Контрацептивные предпочтения у лиц раннего репродуктивного возраста

При изучении осведомленности в вопросах применения методов экстренной контрацепции было установлено, что 48,3% считают, что к экстренной контрацепции необходимо прибегать непосредственно сразу после полового контакта; 47,3% – в течение трех суток после полового контакта; тревогу вызывает тот факт, что 4,2% опрошенных считают, что показанием для экстренной контрацепции является задержка очередных менструаций до 3-х дней. Представленные данные говорят о недостаточном информировании лиц раннего репродуктивного возраста об аспектах применения метода экстренной контрацепции.

#### *Вопросы репродуктивного просвещения*

Из изложенных выше факторов можно сделать вывод, что деструктивные аспекты в модели репродуктивного поведения обусловлены сохраняющейся невысокой информированностью в вопросах контрацепции. Для определения стратегии репродуктивного просвещения необходимо определить источники знаний, которые вызывают отклик в молодежной среде. С этой целью в опрос были включены

такие вопросы, как «От кого сейчас молодые люди получают основную информацию о методах контрацепции?» (рис. 2) и «К чьему мнению в вопросах контрацепции действительно прислушиваются в молодежной среде?» (рис. 3). Только 39,9% респондентов указали на то, что у них состоялись беседы с родителями об аспектах половой жизни, при этом у тех, у кого уже состоялся сексуальный дебют, указанный показатель составил 45,3%, а у тех, у кого не состоялся – 35,1%. Между тем большинство опрошенных (76,7%) заявили, что считают важными проведение таких бесед.

При анализе полученных данных можно сделать вывод, что для молодых людей основными источниками знаний в вопросах репродуктивного планирования являются сеть интернет и сверстники, к которым они готовы прислушиваться, а советы врачей не пользуются популярностью. В такой ситуации даже внедрение образовательных программ в учебных заведениях с привлечением медицинских специалистов может не иметь успеха – к ним не прислушаются. Возмож-

ным дополнительным источником получения знаний в вопросах репродукции могла бы стать семья. По крайней мере трое из четы-

рех опрошенных готовы к таким беседам, но возникают вопросы о компетентности родителей по данной теме.

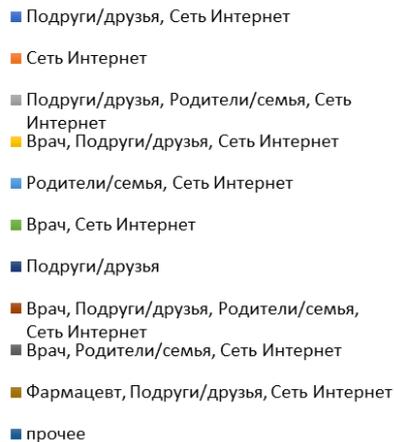


Рис. 2. Источники знаний о методах контрацепции в молодежной среде

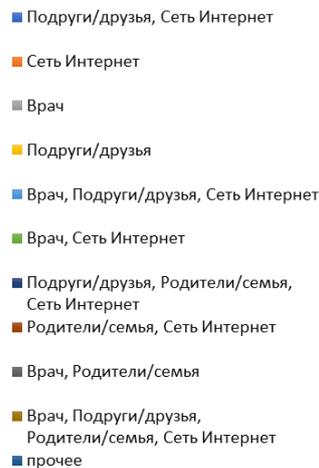


Рис. 3. Источники знаний о методах контрацепции в молодежной среде

## Заключение

При изучении модели репродуктивного поведения студенческой молодежи установлено, что есть несколько тревожных тенденций: возраст начала половой жизни, который оказался менее желаемого, относительно высокая

частота случаев отсутствия методов контрацепции при первом половом акте, низкая приверженность к высокоэффективным методам контрацепции и главное – получение информации о способах репродуктивного планирования из малокомпетентных источников.

### Сведения об авторах статьи:

**Масленников Антон Васильевич** – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mas-anton@yandex.ru.

**Ящук Альфия Галимовна** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alfiya\_galimovna@mail.ru.

**Мингарева Карина Ниловна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkn1805@mail.ru.

**Сахаутдинов Альберт Робертович** – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: etoalbertik@vk.com.

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демографическая ситуация в России: новые вызовы и пути оптимизации: национальный демографический доклад / под ред. С.В. Рязанцева. – М.: Экон-Информ, 2019. – 79 с.
2. Дадаева, Т.М. Вспомогательные репродуктивные технологии в репродуктивном поведении городской молодежи (опыт пилотного исследования) / Т.М. Дадаева, В.В. Баранова // Регионология. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 138-155.
3. Тюмина, О.В. Медико-социальная характеристика женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием / О.В. Тюмина // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 10-1. – С. 118-120.
4. Насырова, С.Ф. Дифференцированный подход к лечению первичной дисменореи у подростков / С.Ф. Насырова, А.М. Зиганшин, А.Г. Ящук // Лечение и профилактика. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 42-47.

5. Архипова, М.П. Репродуктивное поведение: известные факты и новые гипотезы / М.П. Архипова, М.Б. Хамошина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 3. – С. 15-20.
6. Репродуктивное поведение студенческой молодежи города Уфы / А.Г. Яшук [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 7. – С. 131-133.
7. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Demographics Collaborators // Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1160-1203.
8. Morris, J.L. Adolescent sexual and reproductive health: the global challenges / J.L. Morris, H. Rushwan // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 131 Suppl. 1. – P. S40-42.
9. Is there a need for better sexual education of young men? Sexual behaviour and reproductive health in Swiss university students: a questionnaire-based pilot study / G.S. Merki-Feld [et al.] // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2018. – Vol. 23, № 2. – P. 154-160.
10. Patient and public involvement in sexual and reproductive health: time to properly integrate citizen's input into science. / M. García-Martín [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 21. – P. 8048.

## REFERENCES

1. Demographic situation in Russia: new challenges and ways of optimization: national demographic report / corr.-member of the RAS S.V. Ryazantsev, editor. Moscow: Ekon-Inform; 2019. 79 p. (in Russ.).
2. Dadaeva T.M., Baranova V.V. Assisted reproductive technology and the reproductive behavior of urban youth (experience of a pilot study). Regionolo-giya (Regionology). 2019;27(1):138-155. (in Russ.). doi: 10.15507/2413-1407.106.027.201901.138-155.
3. Tyumina O.V. Medical and social characteristics of women of late reproductive age with infertility. Eurasian Union of Scientists. 2015;(10-1):118-120. (in Russ.).
4. Nasyrova S.F., Ziganshin A.M., Yashchuk A.G. Differentiated approach to the treatment of primary dysmenorrhea in adolescents. Disease Treatment and Prevention. 2020;10(4):42-46 (in Russ.).
5. Arkhipova M.P., Khamoshina M.B. Reproductive behavior: known facts and new hypotheses. Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training. 2018;(3):15-20. (in Russ.).
6. Yashchuk A.G. [et al.]. Reproductive behavior of student-age population in the city of Ufa. Practical medicine. 2017;(7):131-133. (in Russ.).
7. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1160-1203. (in Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6.
8. Morris J.L., Rushwan H. Adolescent sexual and reproductive health: the global challenges. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015;131 Suppl. 1:S40-42. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ijgo.2015.02.006.
9. Merki-Feld G.S. [et al.]. Is there a need for better sexual education of young men? Sexual behaviour and reproductive health in Swiss university students: a questionnaire-based pilot study. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2018;23(2):154-160. (in Engl.). doi: 10.1080/13625187.2018.1458226.
10. García-Martín M. [et al.]. Patient and public involvement in sexual and reproductive health: time to properly integrate citizen's input into science. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17(21):8048. (in Engl.). doi: 10.3390/ijerph17218048.

УДК 616.62

© Коллектив авторов, 2022

В.Б. Бердичевский<sup>1</sup>, Е.И. Гутрова<sup>1</sup>, С.В. Хилькевич<sup>2</sup>,  
В.Г. Новоселов<sup>3</sup>, И.В. Павлова<sup>3</sup>, А.А. Налетов<sup>1</sup>

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО, ЛУЧЕВОГО И БЦЖ-ИНДУЦИРОВАННОГО ЦИСТИТА

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Тюмень

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

<sup>3</sup>АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», г. Тюмень

*Цель исследования* – определить клинико-морфологические особенности проявления хронического бактериального, лучевого и БЦЖ-индуцированного цистита.

*Материал и методы.* В исследование были включены пациенты с клиническими проявлениями хронического рецидивирующего цистита различной этиологии, которым выполнялась биопсия стенки мочевого пузыря.

*Результаты и обсуждение.* Определены морфологические особенности слизистой мочевого пузыря, коррелирующие с клиническими проявлениями воспаления и этиологией.

*Заключение.* Особенности клинических проявлений рецидивирующего цистита зависят от этиологического фактора, длительности воспаления и глубины поражения слизистой оболочки.

**Ключевые слова:** хронический цистит, этиологический фактор, морфологические последствия.

V.B. Berdichevskiy, E.I. Gutrova, S.V. Khilkevich,

V.G. Novoselov, I.V. Pavlova, A.A. Naletov

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MANIFESTATION OF CHRONIC BACTERIAL, RADIATION AND BCG-INDUCED CYSTITIS

*Purpose is* to determine the clinical and morphological features of the manifestation of chronic bacterial, radiation and BCG-induced cystitis.

*Material and methods.* Patients with clinical manifestations of chronic recurrent cystitis of various etiologies who underwent a biopsy of the bladder wall have been included in the study.

*Results and discussion.* Morphological features of the bladder mucosa correlating with clinical manifestations of inflammation and its etiology were determined.

*Conclusions.* The features of the clinical manifestations of recurrent cystitis depend on the etiological factor, the duration of inflammation and the depth of mucosal lesion.

**Key words:** chronic cystitis, etiological factor, morphological consequences.

Известно, что хроническое воспаление мочевого пузыря характеризуется целым рядом клинических симптомов, лабораторных и инструментальных проявлений, указывающих на наличие локального поражения его слизистой оболочки. При этом рецидивирующее течение болезни, продолжительностью более 6 месяцев с двумя как минимум обострениями, несмотря на проводимое лечение, является показанием для проведения прицельной биопсии [1-3].

Хронический бактериальный рецидивирующий цистит у женщин является социально значимым заболеванием с частотой встречаемости до 30%. Это заболевание многофакторное, при этом бактериальный компонент играет роль пускового механизма с дальнейшим формированием самоподдерживающегося патологического процесса в стенке мочевого пузыря [4].

Поздний лучевой цистит является следствием незавершенности репаративно-восстановительных реакций в стенке мочевого пузыря в ответ на радиационное поражение тканей и также является самоподдерживающимся процессом [5,6].

Цистит БЦЖ-индуцированный является разновидностью химического воспаления слизистой мочевого пузыря, формирующего каскад иммунных защитных реакций, способных выявить и устранить генетически несостоятельные клетки в стенке мочевого пузыря, в том числе ракового генеза [7,8].

Цель исследования – определить клинико-морфологические особенности проявления хронического бактериального, лучевого и БЦЖ-индуцированного цистита.

#### **Материал и методы**

В данное исследование включено 28 пациентов (11 женщин и 17 мужчин) с медианой возраста 44,5 (39:48) года с клиническими проявлениями хронического рецидивирующего цистита, которым выполнялась цистоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки в местах наибольших визуальных проявлений воспаления.

Из анамнеза установлено, что 9 пациентов (6 женщин и 3 мужчины) наблюдались у уролога по поводу хронического бактериального воспаления, 11 пациентов (3 женщины и 8 мужчин) по поводу позднего лучевого цистита после радикального лечения опухолей аноректальной зоны в стадии T1N0M0, дополненного

облучением зон возможного метастазирования в проекции малого таза, и 8 пациентов (2 женщины и 6 мужчин), которым проведена БЦЖ-профилактика рецидива рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции опухоли в стадии T1N0M0. Пациенты с длительностью безрецидивного периода от 1,5 до 2,0 года наблюдаются у онкологов. Группу сравнения составили 10 лиц (5 мужчин и 5 женщин) аналогичного возраста, прошедших диспансеризацию и признанных здоровыми.

Объектом исследования явились инструментальные и цитоморфологические проявления хронического воспаления различного генеза и их влияние на клинические проявления дисфункции мочевого пузыря.

Статистическая обработка материала проведена согласно международным требованиям, предъявляемым к обработке данных научных исследований при помощи программы для персональных компьютеров Statistica for Windows (версия 11.5). Непрерывные переменные представлены в виде  $M \pm m$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка среднего арифметического). Достоверность выявленных различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

#### **Результаты и обсуждение**

В результате изучения жалоб и анализа анкет по выявлению симптомов инфекционного процесса в нижних мочевых путях (СНМП) по шкале IPSS, а также качества жизни пациентов (QOL) установлено, что, несмотря на наличие сходных клинических проявлений дизурии, для бактериального воспаления более характерно преобладание симптомов наполнения мочевого пузыря (учащенное мочеиспускание и императивные позывы). При БЦЖ-индуцированном цистите наблюдалось сочетание учащенного мочеиспускания и императивных позывов с ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря, а при позднем лучевом цистите ощущения воспринимались более выраженными и значимыми для снижения качества жизни пациентов (см. таблицу).

Клинические проявления СНМП вне обострения у больных с хроническим воспалением мочевого пузыря были умеренно выраженными и сопровождалась определенными особенностями цитоморфологии поражения слизистой оболочки мочевого пузыря (рис. 1).

Клинико-инструментальные проявления хронического воспаления мочевого пузыря различной этиологии (M±m)

Показатель	Здоровые (n=10)	Бактериальный цистит (n=9)	БЦЖ-цистит (n=11)	Лучевой цистит (n=8)
Количество микций	7,0±0,5	9,0±1,0*	9,5±1,0	10,5±1,5
Объем мочевого пузыря при позыве (мл)	245±50	155±30*	120±45	105±35
Систолическая скорость кровотока, см/сек	13,1±0,5	11,5±0,5*	10,9±0,4	10,1±0,5
Диастолическая скорость кровотока, см/сек	2,89±0,20	2,17±0,20*	1,97±0,15	1,85±0,10
Индекс резистентности	0,780,02	0,81±0,02*	0,82±0,03	0,83±0,02
Качество жизни (QOL), балл	1,0±0,5	2,0±0,5*	2,5±0,5	3,0±0,5

Примечание:  $p < 0,05$ . \* Различия статистически достоверны относительно показателей группы сравнения (критерий достоверности Стьюдента).

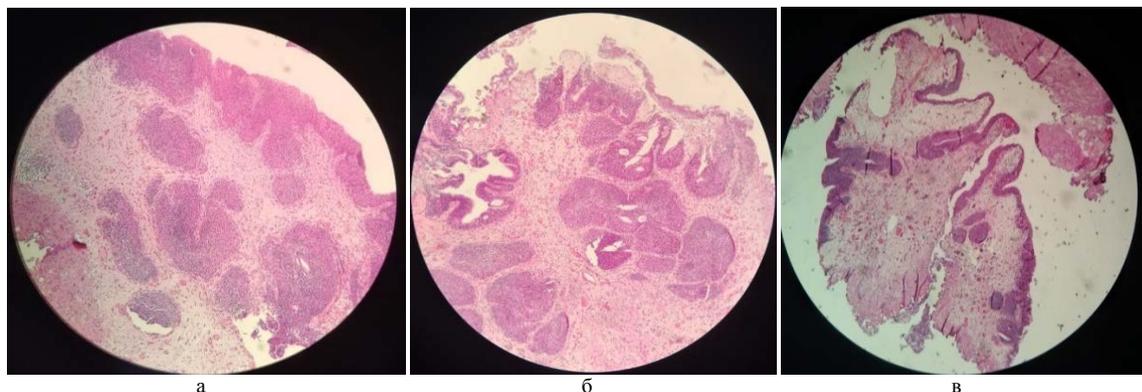


Рис. 1. Морфологическая картина слизистой оболочки мочевого пузыря у пациентов с хроническим бактериальным циститом (а), БЦЖ-индуцированным циститом (б) и поздним лучевым циститом (в). Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 20$

В процессе реализации хронического бактериального цистита наблюдалась сохранность уротелия (рис. 1, а). Последствия БЦЖ-индуцированного цистита характеризовались преимущественным поражением слизистого слоя (рис. 1, б). При позднем лучевом поражении наблюдалось сочетанное поражение как уротелия, так и подслизистой подстилки (рис. 1, в).

Цистоскопическая картина проявлений хронического цистита отличалась визуальными особенностями реакции уротелия на тяжесть его

вовлечения в воспаление, проявляющейся различной интенсивностью и локализацией гиперемии слизистой и ее отеком (рис. 2).

Так, для хронического бактериального воспаления характерна очаговая гиперемия слизистой оболочки (рис. 2а). Для последствий БЦЖ-индуцированного воспаления характерны диффузная гиперемия и помутнение слизистой оболочки за счет ее отека (рис. 2б). Для позднего лучевого цистита характерна диффузная гиперемия с появлением элементов рубцевания подслизистого слоя (рис. 2в).



Рис. 2. Особенности визуальной картины проявления воспаления слизистой мочевого пузыря в зависимости от этиологического фактора (а – бактериальный цистит, б – БЦЖ-индуцированный цистит, в – поздний лучевой цистит)

**Заключение.** В рамках настоящей работы проведенное исследование показало, что особенности клинических проявлений рецидивирующего

цистита зависят от этиологического фактора, длительности воспаления и глубины поражения слизистой оболочки мочевого пузыря.

**Сведения об авторах статьи:**

**Бердичевский Вадим Борисович** – д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: urotgmu@mail.ru.

**Гутрова Елена Иннокентьевна** – аспирант кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: gutrishei@mail.ru.

**Хилькевич Станислав Викторович** – заведующий отделением урологии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2». Адрес: 625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75. E-mail: khilchevichstanislav@mail.ru.

**Новоселов Владимир Геннадьевич** – заведующий отделением урологии АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник». Адрес: 625062, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1. E-mail: urol75@mail.ru.

**Павлова Ирина Валерьевна** – врач-уролог отделения урологии АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник». Адрес: 625062, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1. E-mail: irgena@mail.ru.

**Налетов Антон Александрович** – ассистент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: ton87@bk.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
2. Инфекции мочевыводящих путей. Современная тактика врача-уролога / А.В. Зайцев [и др.] // РМЖ. – 2019. – № 11. – С. 21-26.
3. Лечение и профилактика хронического цистита у женщин / А.И. Неймарк [и др.] // Урология. – 2021. – № 2. – С. 51-56.
4. Клинико-эндоскопические и патоморфологические аспекты дифференциальной диагностики хронического цистита и цистопатии / Н.А. Абдуллаев [и др.] // Сибирский научный вестник. – 2006. – № 9. – С. 27-31.
5. Жаринов, Г.М. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки / Г.М. Жаринов, В.Л. Винокуров, Г.В. Заикин // Мир медицины. – 2000. – № 7-8. – С. 12-14.
6. Пасов, В.В. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии / В.В. Пасов, А.К. Курпешева // Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 962-990.
7. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment-induced sleep quality deterioration in patients with non-muscle invasive bladder cancer: functional outcome assessment based on a questionnaire survey and actigraphy / M. Miyake [et al.] // Support. Care Cancer. – 2022. – Vol. 30, № 1. – P. 887-895.
8. Quality of life after bladder cancer: a cross-sectional survey of patient-reported outcomes / J.W.F. Catto [et al.] // Eur. Urol. – 2021. – Vol. 79, № 5. – P. 621-632.

## REFERENCES

1. Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu., editors. Urology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 496 p. (in Russ.).
2. Zaitsev A.V. [et al.]. Urinary tract infections: current management strategy. RMJ. 2019;(11):21-26. (in Russ.).
3. Neymark A.I. [et al.]. Treatment and prevention of chronic cystitis in women. Urology. 2021;(2):51-56. (in Russ.). doi: 10.18565/urology.2021.2.51-56.
4. Abdullaev N.A. [et al.]. Clinical-endoscopic and pathomorphological aspects of differential diagnosis of chronic cystitis and cystopathy. Siberian Scientific Bulletin. 2006;(9):27-31. (in Russ.).
5. Zharinov G.M., Vinokurov V.L., Zaikin G.V. Radiation injuries of the rectum and bladder in patients with cervical cancer. The world of medicine. 2000;(7-8):12-14. (in Russ.).
6. Pasov V.V., Kurpesheva A.K. Complications and injuries of organs and tissues during radiation therapy. Fundamentals of radiation diagnostics and therapy: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. p. 962-990. (in Russ.).
7. Miyake M. [et al.]. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment-induced sleep quality deterioration in patients with non-muscle invasive bladder cancer: functional outcome assessment based on a questionnaire survey and actigraphy. Support. Care Cancer. 2022;30(1):887-895. (in Engl.). doi: 10.1007/s00520-021-06468-3.
8. Catto J.W.F. [et al.]. Quality of life after bladder cancer: a cross-sectional survey of patient-reported outcomes. Eur. Urol. 2021;79(5):621-632. (in Engl.). doi: 10.1016/j.eururo.2021.01.032.

УДК 611.714.3

© В.Б. Шадлинский, Г.Э. Керимзаде, Н.Т. Мовсумов, 2022

## В.Б. Шадлинский, Г.Э. Керимзаде, Н.Т. Мовсумов ДИАМЕТР РАЗЛИЧНЫХ УЧАСТКОВ ЛИЦЕВОГО КАНАЛА НА ОСНОВЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КТ-ИССЛЕДОВАНИЙ Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

*Цель исследования* – определить диаметр различных отделов лицевого канала с учетом черепного индекса и половых различий на томограммах черепа человека.

*Материал и методы.* Материалом для исследования явились 133 томограммы черепа. Исследования выполнялись в сагиттальной, аксиальной и коронарных проекциях с выделением лицевого канала. Все черепа по черепному индексу были разделены на брахиокранов, долихокранов и мезокранов. Во всех группах были выделены черепа мужского и женского полов. Все цифровые данные были запроотоколированы и подвергнуты статистической обработке вариационными и дисперсионными методами по программе IBM Statistics SPSS-26.

*Результаты и обсуждение.* У мужчин брахиокранов как справа, так и слева диаметр входного отверстия был несколько больше по сравнению с выходным шилососцевидным отверстием. Эти показатели имеют наименьшие размеры у мужчин с мезокраниальным типом черепа. У женщин эти показатели выражены несколько меньше, чем у мужчин, и не имеют существенной разницы у разных по форме черепах. Однако можно заметить, что более узкую часть составляет лабиринтный сегмент.

*Заключение.* Анализ результатов показал, что диаметр лицевого канала имеет больший диаметр во входном отверстии, наименьший размер в области лабиринтного сегмента. У мужчин канал шире, чем у женщин. Различия в диаметре во всех исследуемых участках лицевого канала у черепов с разными черепными индексами слева и справа не наблюдались.

**Ключевые слова:** лицевой канал, шилососцевидное отверстие, брахиокран, долихокран, мезокран.

V.B. Shadlinsky, G.E. Kerimzade, N.T. Movsumov  
**DIAMETER OF DIFFERENT AREAS OF THE FACIAL CANAL  
 BASED ON THE RESULTS OF CT STUDIES**

*Purpose* is to determine the diameter of the various sections of the facial canal, taking into account the cranial index and sex differences on tomograms of the human skull.

*Material and methods.* The material for the study was 133 tomograms. The studies were performed in sagittal, axial and coronal projections with the identification of the facial canal. All skulls were divided into brachiocranes, dolichocranes and mesocranes according to the cranial index. In all groups, male and female skulls were identified. All digital data were recorded and subjected to statistical processing by variational and dispersion methods using the IBM Statistics SPSS-26 program.

*Results and discussion.* Thus, in male brachiocranes, both on the right and on the left, the diameter of the inlet is somewhat larger compared to the outlet, the stylomastoid foramen. These indicators are the smallest in men with a mesocranial type of skull. In women, these indicators are somewhat less pronounced than in men and do not have a significant difference in turtles of different shapes. However, it can be seen that the narrower part is the labyrinth segment.

*Conclusions.* Analysis of the results showed that the diameter of the facial canal has a larger diameter in the inlet, the smallest size in the region of the labyrinth segment. In men, the canal is slightly wider in diameter than in women. Differences in diameter in all studied areas of the facial canal in skulls with different cranial indices, as well as on the left and right, were not observed.

**Key words:** facial canal, stylomastoid foramen, brachioocrane, dolichocrane, mesocrane.

В последние годы с развитием возможностей аппаратов лучевой диагностики интерес к прижизненным исследованиям черепа (отверстий, каналов), их топографической взаимосвязи с окружающими костными и тканевыми структурами, взаимоотношениям с проходящими через них и рядом нервно-сосудистыми элементами значительно возрос [2-6]. Прижизненная краниометрия играет важную роль для понимания и раскрытия механизмов патогенеза различных патологий черепных нервов и имеет большое значение в лечении и восстановлении функций.

Одним из важных каналов в черепе является лицевой канал, в котором проходит лицевой нерв. Имея извилистый ход, этот канал соприкасается со средним и внутренним ухом, ячейками сосцевидного отростка, имеет различный диаметр по своему ходу. Все это, с одной стороны, дает возможность доступа микрохирургам-отоларингологам к внутреннему и среднему уху, с другой стороны, воспалительные процессы могут переходить в канал и вызвать воспаление нерва, которое может иметь вирусную этиологию. В этом случае отечность и набухание периневрия в узких участках канала способствуют компрессии, которая в дальнейшем может служить основным патогенетическим механизмом в развитии патологии лицевого нерва (например, паралича Белла) [9,14,16].

Цель исследования – определить диаметр разных отделов лицевого канала с учетом черепного индекса и половых различий на томограммах черепа человека.

#### **Материал и методы**

Материалом для исследования явились 133 компьютерные томограммы (КТ), взятые из архива кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского медицинского университета. При выборе материала брали томограммы пациентов, у ко-

торых не было в диагнозе патологии височной кости, лицевого нерва, а также объемных процессов в костях и в головном мозге с какими-либо смещениями. Исследования проводились на компьютерном томографе (ККТА) «TOSHIBA» 128 срезами. Характеристика аппарата: коллимация – 128×0,6; временная возможность – 75 ms; пространственная возможность – 0,33 mm; толщина среза – 0,75 mm, напряжение – (kV 120/100); сила тока – 133mAs.

Исследования выполнялись в сагиттальной, аксиальной и коронарных проекциях с выделением лицевого канала. Измерения проводились с использованием программы RadiAnt DICOM Viewer, которая адаптирована для использования как в компьютере, так и в ноутбуке. Измеряя самые удаленные продольно расположенные точки в сагиттальной проекции – от глабеллы до опистокраниона, мы определяли длину, а в коронарной проекции между наиболее удаленными точками теменных бугорков определяли ширину черепа. Эти точки апробированы и используются в краниометрии [7] для определения черепного индекса (индекс ширины), который определяется следующей формулой:

$$\text{Черепной индекс} = \frac{\text{ширина}}{\text{длина}} \times 100$$

Все черепа по черепному индексу были разделены на брахиокранов (80,0 и выше), долихокранов (75,0-79,9) и мезокранов (менее 74,9). Во всех группах были выделены черепа мужского и женского полов. Количество черепов с черепными индексами и распределение по половому признаку отображены на графике (рис. 1). Придерживаясь мнения многих авторов [8,14,16], мы также условно разделили лицевой канал на три части: лабиринтный, барабанный (обе части горизонтальные) и сосцевидный (или вертикальный).

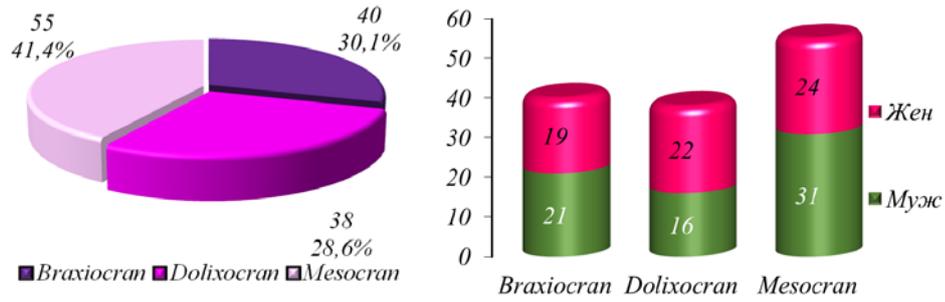


Рис. 1. Распределение материала по черепному индексу и полу

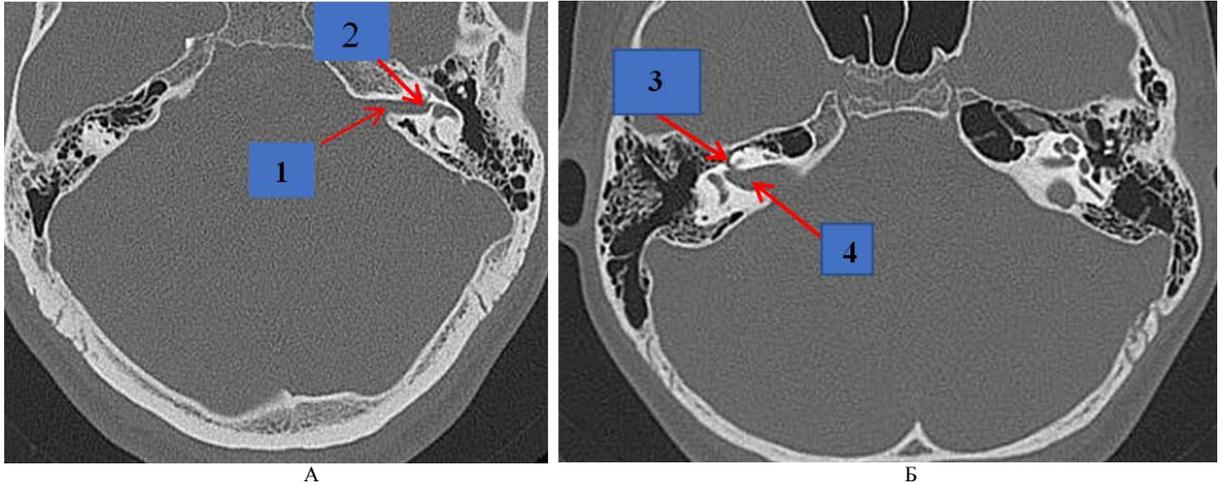


Рис. 2. Компьютерная томограмма в аксиальной проекции: А – пациентка 44 лет; Б – пациент 12 лет. 1 – входное отверстие лицевого канала; 2 – лабиринтный сегмент лицевого канала; 3 – первое колено лицевого канала; 4 – лабиринтный сегмент лицевого канала

На аксиальной проекции лабиринтный сегмент визуализируются четко, а барабанная часть из-за тонкой костной стенки визуализируется слабо. Мы измеряли также диаметры входного (с начала дна внутреннего

слухового прохода) и выходного (шилососцевидное) отверстий, а также определили диаметр колена лицевого канала. Места измерений представлены на нижеследующих рисунках (рис. 2-3).

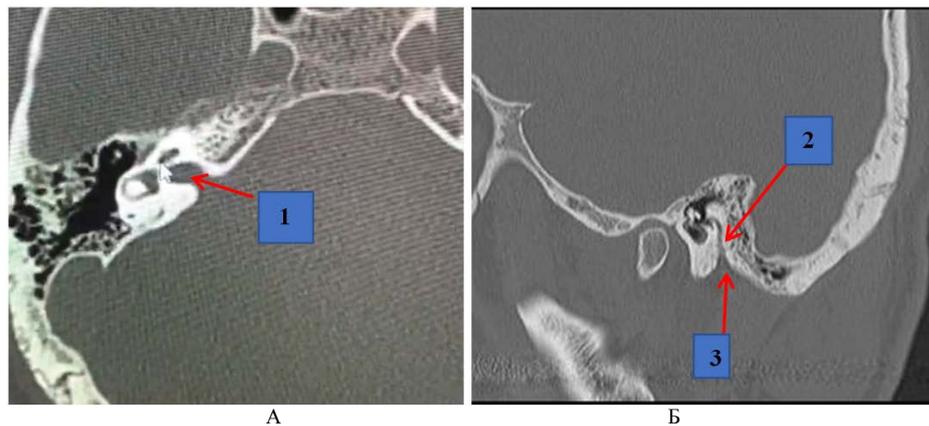


Рис. 3. Компьютерная томограмма аксиальной проекции пациента 58 лет (А) и компьютерная томограмма сагитальной проекции пациента 46 лет (Б). 1 – лабиринтный сегмент лицевого канала; 2 – сосцевидный сегмент лицевого канала; 3 – шилососцевидное отверстие

Все цифровые данные были запроотоколированы и подвергнуты статистической обработке вариационными и дисперсионными методами по программе IBM Statistics SPSS-26 [1].

При анализе показателей для вариационных групп определялись средняя арифметическая (M), стандартная погрешность ( $\pm m$ ), 95% доверительный интервал (95% ДИ), средняя структура – Me (median), квартили

( $Q_1, Q_3$ ), минимальные и максимальные показатели ряда. Разница между показателями групп оценивалась определением F-Fisher, между парами – определением Stüdent-Bonferroni. Результаты при сравнении 2-х групп оценивались непараметрическим методом U-Mann-Whitney, а для 2-х и более – H-Kruskal-Wallis. При статистической достоверности  $p < 0,050$  гипотеза «0» отрицалась.

Распределение материала по черепному индексу и по половому признаку

Пол		Мужской			Женский		
Формы черепа		Брахиокраны	Долихокраны	Мезокраны	Брахиокраны	Долихокраны	Мезокраны
Количество (n)		21	16	31	19	22	24
Длина	M±m	170,2±1,5	178,4±1,3	175,5±1,3	167,9±1,3	178,5±1,2	172,9±1,5
	95%DI (НГ)DI (ВГ)	167,1-173,2	175,6-181,2	172,9-178,1	165,2-170,7	176,1-181,0	169,7-176,1
	Min-Max	160,7-188,0	171,0-189,2	155,2-189,9	157,0-174,3	166,5-189,6	151,3-188,0
	Median	169,1	177,0	176,0	169,4	177,6	174,4
	Q <sub>1</sub>	166,3	175,1	174,0	166,3	173,8	167,2
	Q <sub>3</sub>	172,3	181,8	179,6	172,3	183,5	178,2
	P	0,001			0,000		
Ширина	M±m	142,2±0,9	131,4±0,8	136,0±1,0	138,3±1,1	132,1±0,8	134,1±1,4
	95%DI (НГ)DI (ВГ)	140,3144,1	129,6133,2	134,0138,0	135,9-140,8	130,4-133,7	131,2136,9
	Min-Max	135,8-153,1	127,0-138,6	122,8-147,0	129,4-149,1	124,4-139,2	116,2-153,1
	Median	141,9	130,8	136,7	136,8	131,1	133,5
	Q <sub>1</sub>	139,3	128,9	132,0	135,8	129,0	131,4
	Q <sub>3</sub>	144,4	133,5	140,3	142,6	134,8	138,2
	P	0,000			0,002		
Черепной индекс	M±m	83,6±0,4	73,7±0,2	77,5±0,3	82,4±0,4	74,0±0,1	77,5±0,4
	95%DI (НГ)DI (ВГ)	82,7-84,5	73,3-74,1	76,9-78,1	83,3-74,3	73,7-74,3	76,7-78,3
	Min-Max	80,6-87,1	72,2-74,9	75,0-79,9	80,2-86,5	72,5-74,8	74,6-81,5
	Median	83,2	73,8	77,6	82,2	74,1	77,4
	Q <sub>1</sub>	82,4	73,2	76,0	80,7	73,4	75,9
	Q <sub>3</sub>	85,6	74,4	79,1	83,9	74,6	78,9
	P	0,000			0,000		

Примечание. M – средний арифметический показатель; ±m – ошибка среднего арифметического показателя; 95% DI (НГ) – доверительный индекс (нижняя граница) DI (ВГ) – доверительный индекс (верхняя граница); Min – минимальный показатель ряда; Max – максимальный показатель ряда; Q<sub>1</sub> – первый квартиль; Q<sub>3</sub> – третий квартиль; P – показатель достоверности между группами.

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены данные распределения исследуемых по результатам анализа КТ по формам черепа и по половому признаку как справа, так и слева. Как видно из табл. 1-2 и графиков (рис. 4), длина, ширина и череп-

ной индекс при статистической обработке имели достоверные значения как внутри группы, так и между группами. Наибольшая достоверность обнаружена у брахиокранов по сравнению с другими формами черепов.

Таблица 2

Сравнение средних показателей по методу Стюдента-Бонферрони

Пол		Мужчины			Женщины		
Типы черепов		Брахиокран (А)	Долихокран (В)	Мезокран (С)	Брахиокран (А)	Долихокран (В)	Мезокран (С)
Длина	прав.		A(0,001)	A(0,015)		A(0,000)	A(0,041)
	лев.	B(0,000)		B(0,006)		C(0,014)	
Ширина	прав.	C(0,000)			B(0,001)		
	лев.	B(0,000)		B(0,000)	C(0,035)		
Черепной индекс	прав.	C(0,000)			B(0,000)		B(0,000)
	лев.				C(0,000)		

Результаты измерения диаметра в различных участках лицевого канала представлены в табл. 3. В связи с тем, что диаметры показателей внутри каждой группы исследуемых черепов у мужчин и женщин как справа, так и слева не имели существенных различий, то с целью сокращения мы представили лишь средние значения со средней арифметической ошибкой (M±m), а также минимальные и максимальные показатели ряда (Min-Max). Надо отметить, что достоверным параметром оказался диаметр сосцевидного (вертикального) канала у женщин со средним черепным индексом слева. Данный результат авторы констатируют как факт, который не имеем возможности объяснить.

Сравнительный анализ размеров диаметра на входе и выходе, а также в различных сегментах лицевого канала показали некоторые различия.

Так, диаметр входного отверстия больше диаметра выходного отверстия. У мужчин брахиокранов – справа в 3,27 раза, слева – в 3,26 раза; у долихокранов – справа в 3,22 раза, слева – в 3,03 раза; у мезокранов – справа в 2,87 раза, слева – в 2,94 раза. У женщин брахиокранов соответственно в 2,8 и 2,9 раза, долихокранов соответственно в 3,04 и 3,2 раза и у мезокранов соответственно в 2,95 и 3,02 раза. Таким образом, у мужчин брахиокранов как справа, так и слева диаметр входного отверстия несколько больше по сравнению с выходным – шилососцевидным отверстием.

Эти показатели имеют наименьшие размеры у мужчин с мезокраниальным типом черепа. У женщин эти показатели выражены несколько меньше, чем у мужчин, и не имеют существенной разницы у разных по форме черепах. На меньшие размеры ширины в отдельных сегментах лицевого канала у женщин указали

также Kang–Jae Shin, Young–Chun Gil et al. (2014). Обсуждая результаты трехмерного исследования лицевого канала с использованием микрокомпьютерной томографии, мы не обнаружили существенных различий при сравнении правой и левой сторон как у мужчин, так и у женщин.

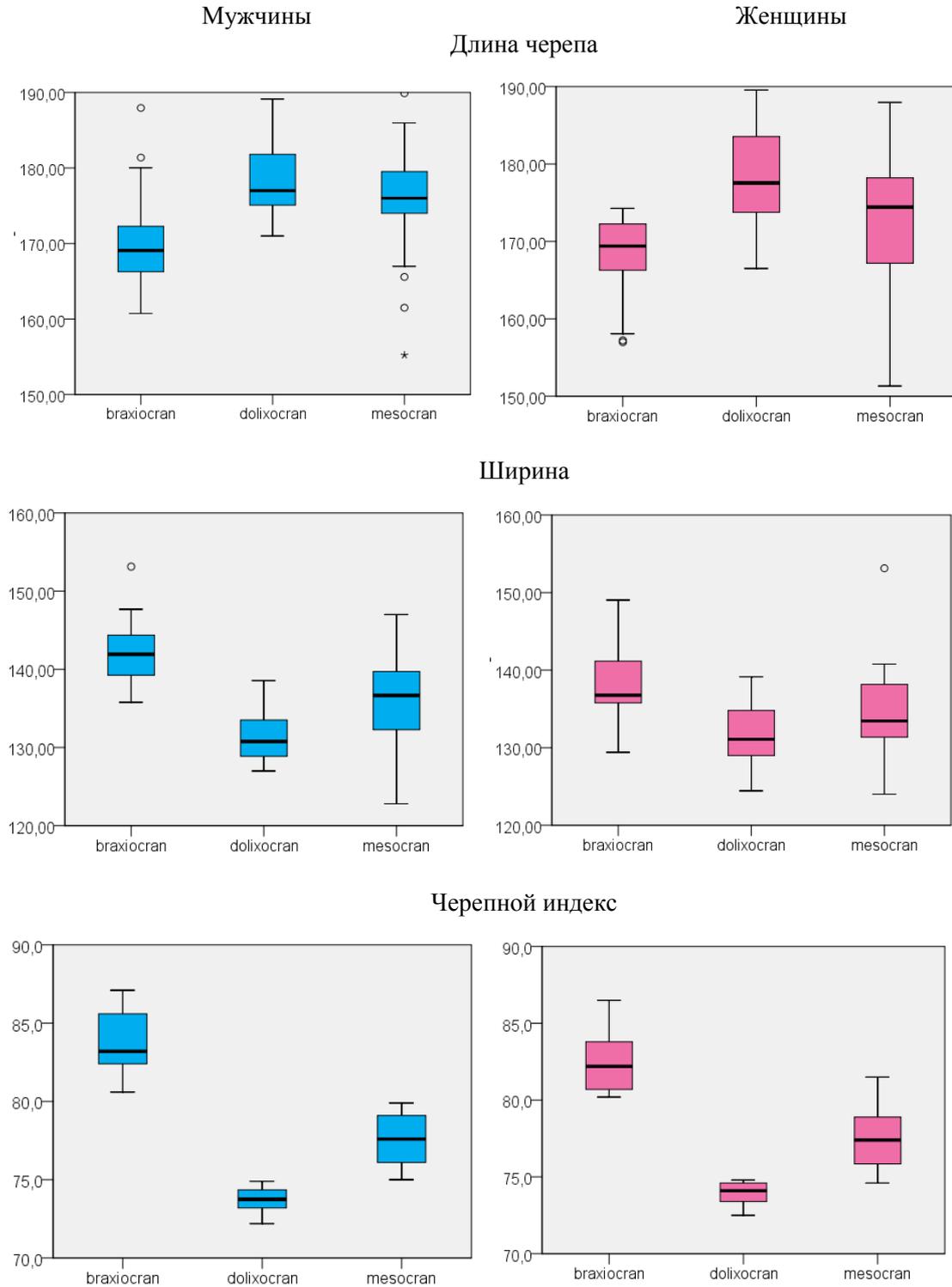


Рис. 4. График результатов статистической обработки показателей длины, ширины и черепного индекса у мужчин и женщин

Диаметры отдельных участков лицевого канала у мужчин и женщин с различными черепными индексами

Показатели		Брахиокраны	Долихокраны	Мезокраны	P	
Диаметр входного отверстия	мужчины M±m Min-Max	правый	4,15±0,18 2,61–5,78	3,99±0,16 3,34–5,17	4,07±0,14 2,64 - 5,84	0,803
		левый	4,36±0,16 3,08–5,64	3,97±0,16 3,38–5,45	4,12±0,15 2,57–6,02	0,293
	женщины M±m Min-Max	правый	3,64±0,20 2,47–5,45	3,74±0,11 3,08–4,65	3,87±0,13 3,18–5,35	0,528
		левый	3,80±0,15 2,91–5,05	3,89±0,13 3,13–5,55	3,96±0,17 2,54–5,52	0,792
Диаметр выходного (щилососцевидного) отверстия	мужчины M±m Min-Max	правый	1,27±0,09 0,74–2,21	1,24±0,08 0,83–1,86	1,42±0,07 0,83–2,67	0,209
		левый	1,21±0,08 0,60–1,94	1,31±0,09 0,82–1,98	1,40±0,07 0,66–1,92	0,193
	женщины M±m Min-Max	правый	1,29±0,06 0,86–1,78	1,23±0,05 0,82–1,88	1,31±0,08 0,67–1,83	0,605
		левый	1,31±0,07 0,79–1,78	1,20±0,07 0,61–1,82	1,31±0,08 0,61–1,87	0,515
Диаметр колена лицевого канала	мужчины M±m Min -Max	правый	0,99±0,04 0,66–1,24	1,02±0,04 0,57–1,19	1,01±0,05 0,51–1,87	0,926
		левый	0,95±0,04 0,61–1,26	0,95±0,05 0,43–1,22	0,96±0,04 0,54–1,76	0,989
	женщины M±m Min-Max	правый	0,94±0,07 0,30–1,60	0,99±0,04 0,61–1,32	0,91±0,05 0,43 - 1,21	0,517
		левый	0,91±0,06 0,40–1,47	0,91±0,04 0,53–1,25	0,89±0,04 0,47–1,22	0,909
Диаметр лабиринтного сегмента	мужчины M±m Min -Max	правый	0,87±0,05 0,39–1,29	0,79±0,03 0,55–1,14	0,85±0,04 0,40 - 1,27	0,459
		левый	0,94±0,06 0,45–1,37	1,97±0,06 0,69–1,37	0,87±0,04 0,45–1,45	0,399
	женщины M±m Min-Max	правый	0,91±0,06 0,41–1,26	0,86±0,05 0,49–1,24	0,89±0,05 0,61 - 1,47	0,793
		левый	1,01±0,07 0,45–1,43	0,92±0,06 0,53–1,44	0,91±0,05 0,54–1,68	0,453
Диаметр сосцевидного сегмента	мужчины M±m Min-Max	правый	1,46±0,06 1,14–2,41	1,46±0,05 1,24–1,94	1,63±0,08 1,21–2,87	0,138
		левый	1,59±0,07 1,23–2,36	1,46±0,04 1,26–1,82	1,63±0,07 1,18–2,92	0,257
	женщины M±m Min-Max	правый	1,85±0,14 1,17–2,82	1,55±0,10 1,23–2,82	1,53±0,07 1,14–2,44	0,067
		левый	1,90±0,14 1,28–2,94	1,59±0,11 1,18–2,94	1,53±0,06 1,15–2,39	0,032

Примечание. См. табл. 1.

Размеры лабиринтного сегмента, колена лицевого канала и сосцевидного сегмента у людей с различным индексом черепа не имеют существенной разницы по сравнению с выходным отверстием у мужчин и женщин, и справа и слева. Однако можно заметить, что более узкую часть составляет лабиринтный сегмент. К такому мнению пришли также А.К. Ray, P. Lal et al. (2015). На основании КТ-исследований 30 пациентов в возрасте от 11 до 60 лет авторы пришли к выводу, что лабиринтный сегмент наиболее уязвимая часть лицевого канала. При воспалении лицевого нерва в этой части, возможно, происходит компрессия нерва с дальнейшим развитием паралича Белла. Аналогичному мнению придерживаются и ряд других авторов [10,12,13,15,17].

### Заключение

Таким образом, обобщая результаты проведенных исследований, можно прийти к следующим выводам. Анализ результатов показал, что диаметр лицевого канала имеет больший диаметр во входном отверстии, а наименьший размер в области лабиринтного сегмента. У мужчин канал немного шире по диаметру, чем у женщин. Различий в диаметре во всех исследуемых участках лицевого канала у черепов с разными черепными индексами, а также слева и справа не наблюдалось.

Полученные данные имеют практическое значение для объяснения некоторых патологий лицевого нерва (паралич Белла), а также могут быть использованы как сравнительные нормативные данные при КТ-исследовании лицевого канала.

### Сведения об авторах статьи:

**Шадлинский Вагиф Билас оглы** – д.м.н., академик РАН, профессор-консультант кафедры анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского медицинского университета. Адрес: Az1022, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Бакиханова, 23. E-mail: shadli-vaqif@mail.ru.

**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.

**Мовсумов Нариман Тофик оглы** – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского медицинского университета. Адрес: Az1022, Азербайджанская Республика, г. Баку, ул. Бакиханова, 23. E-mail: nariman\_med@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гафаров, И.А. Биостатистика / И.А. Гафаров. – Баку. – 2021. – 238 с.
2. Доронина, Г.А. Комплексная морфометрическая характеристика внутреннего основания черепа человека: краниологическое исследование. Дисс. ... канд. биол. наук. – Санкт-Петербург, 2001. – 229 с.
3. Каган, И.И. Современные аспекты клинической анатомии XXI века / И.И. Каган // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. – 2018. – Т. 2, № 4. – С. 33-40.
4. Компьютерная визуализация решетчатого лабиринта в краниологическом аспекте и возможность ее клинического применения / О.В. Мареев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 111-116.
5. Мёллер, Т.Б. Атлас секционной анатомии человека на примере КТ- и МРТ-срезов // Т.Б. Мёллер, Э. Райф. – 2-е изд. – М.: Мед-Пресс-Информ, 2010. – Том 1. Голова и шея. – 272 с.
6. Филимонов, В.И. Анатомия живого человека / В.И. Филимонов, О.Ю. Чураков, В.В. Шилкин. – Кострома: Кострома, 2007. – 368 с.
7. Шадлинский, В.Б. Антропология с основами морфологии / В.Б. Шадлинский, А.С. Абдуллаев. – Баку, Изд-во: – 2019. – 413 с.
8. Анатомия человека (т. I) / В.Б. Шадлинский [и др.]. – Баку: «Муаллим», 2020. – 656 с.
9. Anatomy and pathology of the facial nerve / M.L. Ho [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 204, № 6. – P. W612-619.
10. Jin, A. Variations in the labyrinthine segment of facial nerve canal revealed by high-resolution computed tomography / A. Jin, P. Xu, F. Qu // Auris Nasus Larynx. – 2018. – Vol. 45, № 2. – P. 261-264.
11. 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.
12. Is the width of the labyrinthine portion of the fallopian tube implicated in the pathophysiology of Bell's palsy?: a prospective clinical study using computed tomography / G. Kefalidis [et al.] // Laryngoscope. – 2010. – Vol. 120, № 6. – P. 1203-1207.
13. The facial nerve canal in patients with Bell's palsy: An investigation by high-resolution computed tomography with multiplanar reconstruction / A. Murai [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2013. – Vol. 270, № 7. – P. 2035-2038.
14. Walker, N.R. Facial Nerve Palsy / N.R. Walker, R.K. Mistry, T. Mazzoni. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
15. Significance of facial canal labyrinthine segment diameter in the pathophysiology of Bell's palsy / A.K Rai [et al.] // Astrocyte. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 60-63.
16. Facial nerve: from anatomy to pathology / F. Toulgoat [et al.] // Diagn. Interv. Imaging. – 2013. – Vol. 94, № 10. – P. 1033-1042.
17. Differences in the diameter of facial nerve and facial canal in Bell's palsy – a 3-dimensional temporal bone study / M. Vianna [et al.] // Otol. Neurotol. – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 514-518.

## REFERENCES

1. Gafarov I.A. Biostatistics. Baku; 2021. 238 p. (in Russ.).
2. Doronina G.A. Complex morphometric characteristics of the internal base of the human skull: craniological study. Dissertation ... candidate of biological sciences. Saint Petersburg; 2001. 229 p. (in Russ.).
3. Kagan I.I. Modern aspects of clinical anatomy of the XXI century. Operative surgery and clinical anatomy. 2018;2(4):33 40. (in Russ.). doi: 10.17116/operhirurg2018204133.
4. Mareev O.V. [et al.]. Computer visualization of the ethmoid labyrinth in the craniological aspect and the possibility of its clinical application. Fundamental research. 2014;(10-1):111-116. (in Russ.).
5. Möller T.B., Reif E. Atlas of sectional human anatomy on the example of CT and MRI slices. 2nd ed. Moscow: MedPress-Inform; 2010. Vol 1. Head and neck. 272 p. (in Russ.).
6. Filimonov V.I., Churakov O.Yu., Shilkin V.V. Anatomy of a living person. Kostroma: Kostroma; 2007. 368 p. (in Russ.).
7. Shadlinsky V.B., Abdullayev A.S. Anthropology with the basics of morphology. Baku; 2019. 413 p. (in Russ.).
8. Shadlinsky, V.B. [et al.]. Human anatomy (vol. I). Baku: publishing house «Muallim»; 2020. 656 p. (in Russ.).
9. Ho, M.L. [et al.]. Anatomy and pathology of the facial nerve. AJR Am. J. Roentgenol. 2015;204(6):W612-619. (in Engl.). doi: 10.2214/AJR.14.13444.
10. Jin A, Xu P., Qu F. Variations in the labyrinthine segment of facial nerve canal revealed by high-resolution computed tomography. Auris Nasus Larynx. 2018;45(2):261-264. (in Engl.). doi: 10.1016/j.anl.2017.05.022.
11. Shin K.J. [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.). doi: 10.1002/ar.22977.
12. Kefalidis G. [et al.]. Is the width of the labyrinthine portion of the fallopian tube implicated in the pathophysiology of Bell's palsy?: a prospective clinical study using computed tomography. Laryngoscope. 2010;120(6):1203-1207. (in Engl.). doi: 10.1002/lary.20896.
13. Murai A. [et al.]. The facial nerve canal in patients with Bell's palsy: An investigation by high-resolution computed tomography with multiplanar reconstruction. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2013;270(7):2035-2038. (in Engl.). doi: 10.1007/s00405-012-2253-7.
14. Walker N.R., Mistry R.K., Mazzoni T. Facial Nerve Palsy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. (in Engl.).
15. Rai A.K. [et al.]. Significance of facial canal labyrinthine segment diameter in the pathophysiology of Bell's palsy. Astrocyte. 2015;2(2):60-63. (in Engl.).
16. Toulgoat F. [et al.]. Facial nerve: from anatomy to pathology. Diagn. Interv. Imaging. 2013;94(10):1033-1042. (in Engl.). doi: 10.1016/j.diii.2013.06.016.
17. Vianna M. [et al.]. Differences in the diameter of facial nerve and facial canal in Bell's palsy – a 3-dimensional temporal bone study. Otol. Neurotol. 2014;35(3):514-518. (in Engl.). doi: 10.1097/MAO.0000000000000240.

Д.А. Девятириков, И.Н. Путалова  
**СОМАТОТИП ДЕВУШЕК ГОРОДА ОМСКА ПРИ ИНДЕКСЕ КЕТЛЕ II,  
 СООТВЕТСТВУЮЩЕМ НОРМАЛЬНОЙ МАССЕ ТЕЛА**

*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, г. Омск*

*Цель* – выявить доминирующие виды соматотипов у девушек города Омска при значении индекса Кетле II, соответствующем нормальной массе тела, для расширения представлений о региональных особенностях антропометрических данных у девушек юношеского возраста.

*Материал и методы.* Проведено антропометрическое обследование 56 соматически здоровых девушек города Омска 18-20 лет славянского этноса с нормальным значением индекса массы тела. Оценку соматотипа проводили путем сравнения значений индексов Rees-Eisenck и Соловьева. Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2019.

*Результаты.* У обследованных девушек рост тела составил 165 см (162; 169,62), масса тела – 56,15 кг (53; 60,7), поперечный диаметр грудной клетки – 25,5 см (24,82; 26,15), обхват запястья – 15 см (14,5; 15,52). По индексу Rees-Eisenck преобладали девушки-астеники (59%), по индексу Соловьева – нормостеники (50%). Показатель роста тела ( $r = 0,41$ ) имеет прямую, умеренной силы связь с индексом Rees-Eisenck и индексом Соловьева; значение поперечного диаметра грудной клетки ( $r = -0,73$ ) коррелировало с индексом Rees-Eisenck и не имело связи с индексом Соловьева ( $p > 0,05$ ). В то же время индекс Соловьева связан ( $r = 0,56$ ) с массой тела, а у индекса Rees-Eisenck такой связи не установлено ( $p > 0,05$ ).

*Выводы.* Согласно индексу Rees-Eisenck у девушек города Омска с нормальной массой тела доминирует астенический соматотип, что сопоставимо с индексом Соловьева. Корреляционный анализ выявил связь индексов с ростом тела и особенностями их взаимоотношений с показателем массы тела.

**Ключевые слова:** антропометрия, девушки г. Омска, индекс массы тела.

D.A. Devyatirikov, I.N. Putalova  
**SOMATOTYPE OF OMSK GIRLS WITH THE VALUE  
 OF THE QUETELET II INDEX CORRESPONDING  
 TO NORMAL BODY WEIGHT**

*Objective* is to identify the dominant types of somatotypes in Omsk girls with the value of the Quetelet II index corresponding to normal body weight, in order to expand the understanding of the regional features of the anthropometric data of representatives of adolescence.

*Material and methods.* An anthropometric examination of 56 somatically healthy girls of Omsk, a Slavic ethnic group, with a normal body mass index value was conducted. The somatotype was evaluated using the Rees-Eisenck index and the Solovyov index. Statistical processing was carried out in the Microsoft Excel 2019 program.

*Results.* The examined girls had a body height of 165 cm (162; 169.62), body weight – 56.15 kg (53; 60.7), the transverse diameter of the chest – 25.5 cm (24.82; 26.15), wrist circumference – 15 cm (14.5; 15.52). According to the Rees-Eisenck index, asthenic girls prevailed – 59%, according to the Solovyov index – 50% normosthenics. Body height ( $r = 0.41$ ) has a direct, moderate relationship with the index and the Solovyov index; the transverse diameter of the chest ( $r = -0.73$ ) correlated with the Rees-Eisenck index and had no connection with the Solovyov index ( $p > 0.05$ ). At the same time, the Solovyov index had a relationship ( $r = 0.56$ ) with body weight, and no such relationship was established with the Rees-Eisenck index ( $p > 0.05$ ).

*Conclusions.* According to the Rice-Eysenck index, the asthenic somatotype dominates in Omsk girls with normal body weight, which is comparable to the Solovyov index. Correlation analysis revealed the relationship of indices with body height and showed the features of their relationship with the body mass index.

**Key words:** anthropometry, Omsk girls, body mass index.

Знания врачей об индивидуальных особенностях конкретного человека в деятельности врача способствуют повышению качества оказываемой медицинской помощи [4]. Наиболее универсальной, доступной и значимой характеристикой для исследования индивида является соматотип [7,10]. В настоящее время для оценки соматотипа известно большое количество методов. Некоторые из них получили широкое распространение, другие используются редко. Так, в зарубежной практике часто применяется индекс Rees-Eisenck, в России – индекс М.В. Черноруцкого [9]. Всемирной организацией здравоохранения индекс массы тела рекомендован в качестве «лакмусовой бумажки» целого ряда нозологий [6]. Поскольку особенности соматотипа обусловлены этническими, экологическими и климатогеографическими факторами [2,8], оценка региональных особенностей приобретает большую значи-

мость. По нашим данным среди девушек 18-20 лет города Омска преобладают лица с гармоничным физическим развитием и нормальным значением массы тела [3].

Принимая во внимание сложность создания однородной выборки, нами была поставлена цель – выявить доминирующие виды соматотипов у девушек города Омска при значении индекса Кетле II, соответствующего нормальной массе тела, для расширения представлений о региональных особенностях антропометрических данных представительниц юношеского возраста.

**Материал и методы**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания ЛЭК № 107 от 2 октября 2018 года) и проведено с учётом информированно-

сти и при добровольном согласии участниц исследования. Обследовано 56 девушек, которые соответствовали следующим критериям включения: возраст от 18 до 20 лет включительно; место рождения и проживания до момента исследования – город Омск; этническая принадлежность – славянская; отсутствие установленной соматической патологии; значение индекса массы тела от 18,5 до 24,99 (что соответствует нормальному значению).

Антропометрическое обследование включало измерение таких параметров, как масса тела (МТ), рост тела (РТ), поперечный диаметр грудной клетки (пДГК), обхват запястья (ОЗ). Указанные параметры использовали для расчёта индексов: ИМТ (индекс массы тела), Rees-Eisenck, Соловьёва.

Статистическая обработка проведена по программе Microsoft Excel 2019. Нормальность распределения оценивали критерием Колмогорова–Смирнова. Поскольку ряд параметров имел распределение, отличное от нормального, для характеристики данных были использованы методы непараметрической статистики: Ме (медиана), Q1 (25-й перцентиль), Q3 (75-й перцентиль). Наличие связи между исследуемыми параметрами оценивали при помощи критерия ранговой корреляции Спирмена (связь считали значимой при  $p < 0,05$ ). Интерпретацию силы связи проводили по шкале Чеддока.

### Результаты и обсуждение

По результатам антропометрического обследования девушек в когорте исследуемых РТ составил 165 см (162; 169,62), МТ – 56,15 кг (53; 60,7), пДГК – 25,5 см (24,82; 26,15), ОЗ – 15 см (14,5; 15,52).

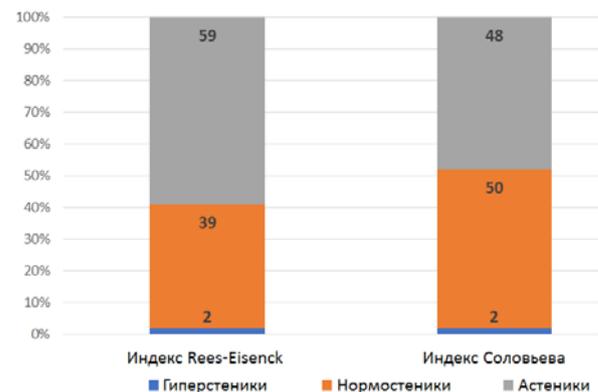
Индекс массы тела имел значение от 18,57 до 24,92. Его медианное значение составило 20,32 (19,77; 21,78), что указывает на значение массы тела в пределах нормы.

При оценке соматотипа по индексу Rees-Eisenck установлено, что его медианное значение равно 107,92 (104,02; 111,22), это соответствует астеническому соматотипу. При этом распределение по типам телосложения выглядело следующим образом: гиперстеники – 2%

(1 человек), нормостеники – 39% (22 человека), астеники – 59% (33 человека).

Оценка типа телосложения девушек города Омска по индексу Соловьёва показала, что его медианна равна 15 см (что соответствует нижней границе нормостении), а распределение по соматотипам оказалось следующим: гиперстеники – 2% (1 человек), нормостеники – 50% (28 человек), астеники – 48% (27 человек).

Графическое изображение распределения девушек города Омска по соматотипам представлено на диаграмме.



Распределение девушек города Омска по соматотипам согласно индексу Rees-Eisenck и индексу Соловьёва (%)

Как видно из диаграммы, доминирующим соматотипом среди обследованных девушек по индексу Rees-Eisenck является астенический (59%), а по индексу Соловьёва – нормостенический (50%). Подобное несоответствие может быть обусловлено тем, что для оценки типа телосложения по индексу Rees-Eisenck используют рост тела ( $РТ \times 100 / пДГК \times 6$ ): данный параметр имеет тенденцию к увеличению, что связано с процессами урбанизации [5]. Таким образом, увеличение роста тела способствует увеличению значения индекса, т.е. увеличивается число астеников. Для индекса Соловьёва данный параметр не принимается в расчёт, поскольку он определяется как величина обхвата запястья.

Проведён корреляционный анализ полученных данных по Спирмену (см. таблицу).

Таблица

Значение силы корреляционной связи между индексами и антропометрическими данными

Название параметра	Индекс Rees-Eisenck		Индекс Соловьёва	
	R	p	R	p
Рост тела, см	0,41	0,001365	0,41	0,001296
Масса тела, кг	0,05	0,69	0,56	0,000007
Поперечный диаметр грудной клетки, см	-0,73	0,000000	0,22	0,1

Как видно из таблицы, рост тела ( $r = 0,41$ ) имеет прямую, умеренной силы связь, а поперечный диаметр грудной клетки ( $r = -0,73$ ) – обратную, высокую связь с индексом Rees-Eisenck,

что обусловлено тем фактом, что оба эти параметра используются для расчёта данного индекса. С независимым параметром, которым в данном анализе выступала масса тела, связи не

установлено ( $p=0,69$ ). Однако пДГК не имел связи с индексом Соловьева ( $p=0,1$ ). Вместе с тем индекс Соловьева имел прямую, умеренной силы связь ( $r=0,41$ ) с ростом тела, что может быть объяснено тем, что рост – это проявление развития всего организма (Петухов А.Б., 2015). Между индексом Соловьева и массой тела выявлена прямая, заметная связь ( $r=0,56$ ). Данное обстоятельство делает невозможным применение индекса Соловьева у девушек со значением массы тела, превышающим норму, поскольку увеличение массы тела будет неизбежно оказывать влияние на размер запястья.

Несмотря на то, что оба индекса показали наличие прямой, умеренной силы связи с ростом

тела, после проведения корреляционного анализа между самими индексами (Rees-Eisenck и Соловьева) связи не установлено ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,76$ ).

### Заключение

Таким образом, на основании проведенного антропометрического исследования получены региональные значения ряда параметров у девушек города Омска с нормальным значением индекса массы тела, которые широко используются в клинической практике, например в акушерской практике [1]. Кроме того, определен фактор (избыточная масса тела), который ограничивает использование индекса Соловьева для определения соматотипа.

### Сведения об авторах статьи:

**Девятириков Дмитрий Алексеевич** – ассистент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Адрес: 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20. E-mail: devjirikov@mail.ru.

**Путалова Ирина Николаевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Адрес: 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20. E-mail: inputalova@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.
2. Анатомо-антропологические особенности физического развития жителей Среднего Приобья / П.Г. Койносов, Т.В. Чирятева, С.А. Орлов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 46-49.
3. Антропометрические данные юношей и девушек города Омска / Д.А. Девятириков, И.Н. Путалова, О.В. Гриненко, Н.И. Сиденко, С.Н. Широченко, А.В. Артюхов, Д.В. Земкаюс // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2022. – №2. – С. 27-36.
4. Година, Е.З. Московские дети: основные тенденции роста и развития на рубеже столетия / Е.З. Година, И.А. Хомякова, Л.В. Задорожная // Вопросы антропологии. – 2003. – №91. – С. 41-60.
5. Грицинская, В.Л. Антропометрические показатели детей 8–14 лет в трёх городах России / В.Л. Грицинская, В.П. Новикова, В.С. Гладкая // Экология человека. – 2020. – №11. – С. 38-45.
6. Медицинская антропология: анализ и перспективы развития в клинической практике / под ред. Д.Б. Никитюка – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015. – 512 с.
7. Особенности содержания жировой и мышечной масс у девушек разных конституциональных групп / С.В. Клочкова, Е.А. Рожкова, Н.Т. Алексеева [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – №1. – С. 39-42.
8. Филатова, О.В. Компонентный состав тела и параметры обмена веществ у девушек с различными эволютивными конституциональными типами / О.В. Филатова, И.П. Третьякова, А.О. Ковригин // Экология человека. – 2021. – №2. – С. 20-27.
9. Современные представления о конституции человека и ее значение для медицины / Е.В. Чаплыгина, О.А. Аксенова, О.Т. Вартанова [и др.]. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2014.–№5; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14640> (дата обращения: 18.06.2022).
10. Содержание мышечного компонента в теле девушек разных конституциональных групп / Н.Т. Алексеева, И.В. Погощенкова, Е.А. Рожкова [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – №7(2). – 18-22.

### REFERENCES

1. Save'evoy G. M., Suhij G. T., Serova V. N., Radzinskogo V. E. Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo / 2-e izd. – M.: GJEOTAR-Media, 2018. : 1088 s. (In Russ.).
2. Kojnosov P.G., Chirjat'eva T.V., Orlov S.A. [i dr.] Anatomo-antropologicheskie osobennosti fizicheskogo razvitiya zhitelej Srednego Priob'ja // Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala. 2016; 17 (1): 46-49. (In Russ.)
3. Devjatrikov D.A., Putalova I.N., Grinenko O.V., Sidenko N.I., Shirochenko S.N., Artjuhov A.V., Zemkajus D.V. Antropometricheskie dannye junoshej i devushek goroda Omska // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2022;(2): 27-36. (In Russ.).
4. Godina E.Z., Homjakova I.A., Zadorozhnaja L.V. Moskovskie deti: osnovnye tendencii rosta i razvitiya na rubezhe stoletija // Voprosy antropologii. 2003;(91): 41-60. (In Russ.).
5. Gricinskaja, V. L., Novikova V.P., Gladkaja V.S. Antropometricheskie pokazateli detej 8–14 let v trjoh gorodah Rossii // Jekologija cheloveka. 2020;(11): 38-45. (In Russ.).
6. Medicinskaja antropologija: analiz i perspektivy razvitiya v klinicheskoy praktike / pod red. D.B. Nikitjuka – Moskva: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2015: 512 s. (In Russ.).
7. Klochkova S. V., Rozhkova E. A., Alekseeva N. T. [i dr.] Osobennosti soderzhaniya zhirovoj i myshechnoj mass u devushek raznykh konstitucional'nyh grupp // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2017 ;(1): 39-42. (In Russ.).
8. Filatova, O. V., Tret'jakova I.P., Kovrigin A.O. Komponentnyj sostav tela i parametry obmena veshhestv u devushek s razlichnymi jevoljutivnymi konstitucional'nymi tipami // Jekologija cheloveka. 2021;(2): 20-27. (In Russ.).
9. Chaplygina E.V., Aksenova O.A., Vartanova O.T. [i dr.].Sovremennye predstavlenija o konstitucii cheloveka i ee znachenie dlja mediciny // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;(5). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14640> (data obrashhenija: 18.06.2022). (In Russ.).
10. Alekseeva N.T., Pogonchenkova I.V., Rozhkova E.A. Soderzhanie myshechnogo komponenta v tele devushek raznykh konstitucional'nyh grupp // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2018;7(2):18-22. (In Russ.).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.322  
© Коллектив авторов, 2022

Э.Х. Галияхметова, А.А. Низамова, Н.В. Кудашкина,  
С.Р. Хасанова, П.А. Андресова, Р.Р. Галияхметова, Э.Р. Хакимова  
**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM**  
ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

Статья посвящена разработке методики количественного определения флавоноидов в траве *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino спектрофотометрическим методом в пересчёте на рутин. Сырье гиностеммы пятилистной заготавливали на экспериментальных участках на протяжении нескольких лет.

Предварительные спектральные исследования водно-спиртовых извлечений из травы *Gynostemma pentaphyllum* на 70% спирте этиловом показали максимумы поглощения близкие максимумам поглощения рутина. Поэтому при количественном анализе флавоноидов в гиностемме пересчёт вели на рутин.

При разработке методики подбирали основные условия экстрагирования: вид экстрагента, соотношение массы сырья и объема экстрагента, степень измельчения сырья, кратность и время экстракции. Изучали условия проведения анализа: объем алюминия хлорида спиртового раствора, время реакции и устойчивость комплекса.

Согласно полученным результатам содержание флавоноидов в изучаемом сырье составило  $3,76 \pm 0,04\%$ . В нормативный документ на сырье *Gynostemma pentaphyllum* предлагается включить разработанную методику с показателем качества – содержание суммы флавоноидов не менее 2%.

**Ключевые слова:** сырье *Gynostemma pentaphyllum*, гиностемма пятилистная, рутин, флавоноиды, алюминия хлорид, спектрофотометрия.

E.Kh. Galiakhmetova, A.A. Nizamova, N.V. Kudashkina,  
S.R. Khasanova, P.A. Andresova, R.R. Galiakhmetova, E.R. Khakimova  
**DEVELOPMENT OF A METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF  
FLAVONOIDS IN THE HERB OF GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM**

The article is devoted to the development of a technique for the quantitative determination of flavonoids in the herb of *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino by the spectrophotometric method in terms of rutin. The raw materials of the *Gynostemma pentaphyllum* were harvested at experimental sites for several years.

Preliminary spectral studies of water-alcohol extracts from the herb *Gynostemma pentaphyllum* on 70% ethyl alcohol showed absorption maxima close to the absorption maxima of rutin. Therefore, in the quantitative analysis of flavonoids in the *gynostemma*, the conversion was carried out to rutin.

When developing the technique, the main extraction conditions were selected: the type of extractant, the ratio of the mass of the raw material and the volume of the extractant, the degree of grinding of the raw material, the multiplicity and time of extraction. The conditions of the analysis were also investigated: the volume of aluminum chloride alcohol solution, reaction time and stability of the complex.

According to the results obtained, the content of flavonoids in the studied raw materials was  $3.76 \pm 0.04\%$ . It is proposed to include in the regulatory document for *Gynostemma pentaphyllum* raw materials the developed methodology with a quality indicator – the content of the sum of flavonoids is not less than 2%.

**Key words:** raw materials *Gynostemma pentaphyllum*, rutin, flavonoids, aluminum chloride, spectrophotometry.

*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino, сем. Cucurbitaceae или Цзяо-гу-лан (китайское название), многолетняя травянистая листопадная лиана, которая применяется в качестве монотерапии и в комбинации с лекарственными препаратами в традиционной китайской медицине [8,9]. В информационно-литературных источниках приводятся сведения о противомикробных, противораковых, антивозрастных, антиастенических, гиполипидемических, противоязвенных и других свойствах растения. Фармакологические эффекты гиностеммы обосновываются содержанием нескольких функциональных компонентов, таких как сапонины (фанолизид, гиносапонины TN-1, TN-2; гипенозиды I-LXXXVIII) и флавоноиды (рутин, кверцетин, омбуозид,

омбуин, изорамнетин, витексин) [1,5,6,7,10,11,12]. *Gynostemma pentaphyllum* наиболее распространена в Индии, Непале, Бангладеш, Шри-Ланка, Лаосе, Мьянме, Корее и Японии [8].

В России гиностемма пятилистная произрастает на Дальнем Востоке на территории острова Кунашир. Она занесена в Красную книгу Сахалинской области и рекомендована к охране, так как находится под угрозой исчезновения [3]. Предотвращение вымирания столь уникального вида лекарственного растения может быть достигнуто путем интродукции. Гиностемма пятилистная, адаптированная к условиям Республики Башкортостан, дает достаточное количество сырья за один вегетационный период и тем самым представляет научно-

практический интерес. На новое малоизученное лекарственное растение необходимо разработать нормативный документ, регламентирующий качество сырья на биоактивные соединения для того, чтобы внедрить в медицину.

Целью исследования явилась разработка методики количественного определения флавоноидов в траве *Gynostemma pentaphyllum*, выращенной в условиях Республики Башкортостан.

### Материал и методы

Материалом экспериментальных исследований явилась гиностемма пятилистная – интродуцированное многолетнее травянистое растение со стелющимся стеблем длиной 1-3 м. Траву *Gynostemma pentaphyllum* заготавливали на экспериментальных участках Ботанического сада-института Уфимского научного центра Российской академии наук и кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в течение 2017-2020 гг. в фазу цветения.

Сырье *Gynostemma pentaphyllum* представляет собой зеленые части стеблей, несущие простые глубоко пальчато-рассеченные листья; усики, раздвоенные на концах и цветки в кистевидных соцветиях. В эксперименте проанализировано 4 образца травы *G. pentaphyllum*.

Качественный спектральный анализ в диапазоне длин волн 250-450 нм применяли для установления стандартного соединения, на которое в дальнейшем при разработке методики количественного анализа флавоноидов гиностеммы будем производить пересчет.

В основе количественного определения флавоноидов использовали спектрофотометрический метод Беликова В.В. в ультрафиолетовой (УФ) и видимой областях спектра [4]. Для этого аналитические пробы травы *Gynostemma pentaphyllum* 0,5; 1,0 и 2,0 г со степенью измельчения 0,5; 2; 3; 4 мм помещали в колбы, прибавляли по 100 мл экстрагента (спирт этиловый 30%, 70% и 95%). Колбы присоединяли к спиральным холодильникам и экстрагировали одно- и двукратно на кипящей водяной бане в течение 30, 50, 60 мин. Затем колбы с извлечениями охлаждали, доводили до первоначального объема соответствующим экстрагентом и фильтровали через обеззоленные фильтры в колбы 200 мл (испытуемый раствор А).

Затем в колбы 25 мл помещали испытуемые растворы А, определенный объем алюминия хлорида спиртового раствора 5% – 1, 2, 4 мл, доводили до метки спиртом этиловым 70% и подбирали оптимальное время реакции комплексообразования – 20, 30, 45 мин (рас-

твор В). В качестве растворов сравнения использовали подкисленные испытуемые растворы 0,1 мл уксусной кислоты, разведенной до 30%. Параллельно в тех же условиях измеряли оптическую плотность 1 мл 0,1% раствора стандартного образца (СО) рутин.

Содержание суммы флавоноидов (X) в пересчете на рутин в % рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_1 \times C_0 \times V_1 \times 100 \times 100}{A_0 \times a_1 \times V_2 \times (100 - W)}$$

$A_1$  – оптическая плотность раствора Б;

$A_0$  – оптическая плотность раствора СО рутин;

$a_1$  – навеска сырья, г;

$C_0$  – содержание рутин в пересчете на сухое вещество, г;

$V_1$  – объем экстракта (100 мл);

$V_2$  – объем аликвоты экстракта;

$W$  – влажность сырья, %.

Измерения проводили на спектрофотометре модели SHIMADZU UV-1800 при длине волны 412 нм. Экспериментальные данные исследования подвергали математической обработке по методикам ГФ XIV и программам обеспечения в компьютере [2].

### Результаты и обсуждение

При качественном спектральном анализе в УФ и видимой областях исследовали спектры водно-спиртового извлечения на 70% спирте этиловом из травы *Gynostemma pentaphyllum* и растворов стандартных образцов (СО) кверцетина, рутин, гиперозида и витексина с комплексообразующей добавкой (см. рисунок). На спектре наблюдали максимумы поглощения ( $\lambda_{max}$ ) 412, 277, 237 нм близкие к максимумам поглощения рутин.

При разработке методики количественного содержания суммы флавоноидов в пробах определяли по вышеуказанной формуле в пересчете на рутин.

Далее подбирали альтернативные условия для полноты извлечения флавоноидов из сырья *Gynostemma pentaphyllum* (табл. 1).

Из полученных экспериментальных данных следует, что максимальный выход флавоноидов из травы *Gynostemma pentaphyllum* наблюдается при использовании в качестве экстрагента спирта этилового 70% с однократной экстракцией в течение 50 мин, при соотношении массы сырья и объема экстрагента 1:100 со степенью измельченности сырья 3,0 мм.

Экспериментальные значения выбора двукратной экстракции получились статистически незначимыми, что указывает на полноту извлечения флавоноидов из травы

*Gynostemma pentaphyllum* при однократной. Поэтому для проведения анализа была выбрана однократная экстракция.

При установлении условий проведения анализа выяснилось, что оптимальное количе-

ство алюминия хлорида спиртового раствора 5% составляет 2 мл, время комплексообразования – 30 минут (табл. 2). Комплекс флавоноидов сохраняет свою стабильность в течение полутора часов.

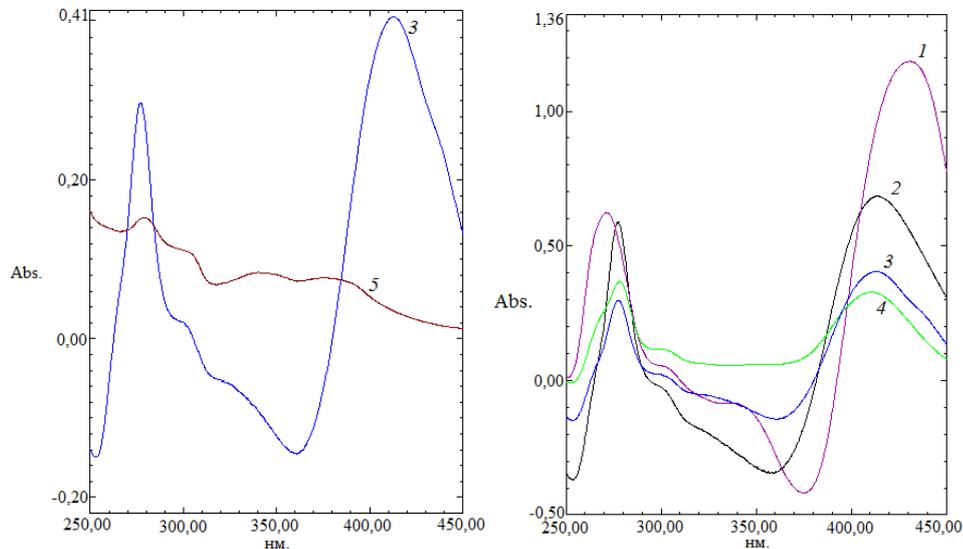


Рис. Спектры поглощения исследуемых растворов с добавлением алюминия хлорида: 1 – раствор СО кверцетина ( $\lambda_{\max}=430, 337, 271$ ); 2 – раствор СО рутина ( $\lambda_{\max}=412, 277, 235$ ); 3 – водно-спиртовое извлечение из *G. pentaphyllum* ( $\lambda_{\max}=412, 277, 237$ ); 4 – раствор СО гиперозида ( $\lambda_{\max}=396, 340, 279$ ); 5 – раствор СО витексина ( $\lambda_{\max}=396, 340, 279$ )

Таблица 1

Влияние факторов на выход флавоноидов из травы <i>Gynostemma pentaphyllum</i> (N=6)			
Факторы	Содержание суммы флавоноидов, %	Факторы	Содержание суммы флавоноидов, %
Экстрагент		Соотношение сырье-экстрагент	
30	0,26±0,01	0,5:100	2,29±0,11
70	1,53±0,07	1:100	2,47±0,13
95	1,33±0,07	2:100	2,33±0,12
Степень измельченности, мм		Время экстракции, мин	
0,5	1,33±0,06	30	2,47±0,12
2	1,53±0,07	50	3,29±0,16
3	2,47±0,13	60	2,84±0,11
4	2,35±0,11		
Кратность экстракции			
Однократная		3,76±0,04	
Двукратная		3,80±0,05	

Таблица 2

Влияние алюминия хлорида на содержание флавоноидов в извлечениях из травы <i>Gynostemma pentaphyllum</i> (N=6)			
Факторы	Содержание суммы флавоноидов, %	Факторы	Содержание суммы флавоноидов, %
Количество алюминия хлорида спиртового раствора 5%		Время реакции с 5% спиртовым раствором алюминия хлорида, мин	
1	3,69±0,02	20	3,25±0,16
2	3,76±0,04	30	3,76±0,04
4	3,64±0,18	45	2,98±0,09

Также нами были проведены исследования по влиянию подкисления среды (испытуемого раствора и раствора сравнения или только раствора сравнения) на анализ и устойчивость комплекса. Оказалось, что в опытах с подкислением и без подкисления испытуемого раствора не выявлено никакой зависимости влияния уксусной кислоты на выход флавоноидов и устойчивость комплекса. В итоге подкисление проводили только в растворе сравнения.

Количественные измерения разработанной методики проводили в трех сериях в шести повторностях, результаты которых отражены в табл. 3.

Из результатов проведенных исследований следует, что сумма флавоноидов в пересчете на рутин в траве *Gynostemma pentaphyllum* колеблется от 3,72±0,06 до 3,76±0,04%. Относительная ошибка результатов не превышает 5%, что говорит о надежности разработанной методики.

Результаты определения содержания суммы флавоноидов в траве <i>Gynostemma pentaphyllum</i>		
№ серии	Среднее значение суммы флавоноидов, %	Метрологические характеристики
1	3,76	$f = 5$ $S_y = 0,01402$ $\varepsilon\alpha = 0,04$ $\varepsilon_{отн} = 0,96$
2	3,76	$f = 5$ $S_y = 0,01402$ $\varepsilon\alpha = 0,04$ $\varepsilon_{отн} = 0,96$
3	3,72	$f = 5$ $S_y = 0,02569$ $\varepsilon\alpha = 0,06$ $\varepsilon_{отн} = 1,77$

### Выводы

1. На основании полученных результатов разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в траве гиностеммы пятилистной в пересчете на рутин, которая легко доступна, не трудоемка и не требует дорогих реактивов.

2. Содержание флавоноидов в траве *Gynostemma pentaphyllum* колеблется от  $3,72 \pm 0,06$  до  $3,76 \pm 0,04\%$ , что позволяет включить разработанную методику с нормой содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин не менее 2% в проект фармакопейной статьи «Гиностеммы пятилистной трава».

### Сведения об авторах статьи:

**Галияхметова 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. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru.

**Низамова Альфина Ансафовна** – ассистент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alфина.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. Email: phytoart@mail.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. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: svetkhasanova@yandex.ru.

**Андреева Полина Анатольевна** – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: farmakognosia@yandex.ru.

**Галияхметова Рената Ринатовна** – студентка 1 курса 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.

**Хакимова Элина Рустэмовна** – студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: farmakognosia@yandex.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 10.12.21).
- Еремин, В.М. Красная книга Сахалинской области: растения и грибы / В. М. Еремин. – Кемерово, 2019. – 354 с.
- Пат. SU 1 507 394 A1 СССР, МПК А 61 К 35/78. Способ количественного определения флавоноидов в растительном сырье / В.В. Беликов, Н.Т. Колесник; заявитель и патентообладатель Всесоюзный научно-исследовательский институт химии и технологии лекарственных средств – № 4301201/28-14; заявл. 25.08.1987; опубл. 15.09.1989, Бюл. № 34.
- Gypenosides induce cell death and alter gene expression in human oral cancer HSC-3 cells / K.-W. Lu, Y.-S. Ma, F.-S. Yu [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 2469-2476.
- Determination of flavonoids and saponins in *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino by liquid chromatography–mass spectrometry / T.H. Kao, S.C. Huang, B. Stephen Inbaraj, B.H. Che // *Analytica chimica acta*. – 2008. – Vol. 626, № 2. – P. 200-211.
- Chemistry and pharmacology of *Gynostemma pentaphyllum* / V. Razmovski-Naumovski, T.H. Huang, V.H. Tran [et al.] // *Phytochemistry Reviews*. – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 197-219.
- Effects of *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino polysaccharides supplementation on exercise tolerance and oxidative stress induced by exhaustive exercise in rats / H. Wang, C. Li, X. Wu, X. Lou // *African Journal of Agricultural Research*. – 2012. – Vol. 7, № 17. – P. 2632-2638.
- Navratilova, Z. *Gynostemma pentaphyllum* – obsahove latky a lecive ucinky / Z. Navratilova // *Prakticke lekarenstvi*. – 2017. – Vol. 13, № 3. P. 116–118.
- Lipid-lowering, hepatoprotective, and atheroprotective effects of the mixture Hong-Qu and gypenosides in hyperlipidemia with NAFLD rats / S. Gou, H.-F. Huang, X.-Y. Chen [et al.] // *Chinese Medical Association*. – 2016. – Vol. 79, № 3. – P. 111-121.
- Hypoglycemic effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins by enhancing the Nrf2 signaling pathway in STZ-inducing diabetic rats / D. Gao, M. Zhao, X. Qi [et al.] // *Archivers of pharmacal research*. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 221-230.
- Phytopreventative effects of *Gynostemma pentaphyllum* against acute indomethacin-induced gastrointestinal and renal toxicity in rats / C. Hesse, V. Razmovski-Naumovski, C. C Duke [et al.] // *Phytotherapy research*. – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. 523-530.

### REFERENCES

- Belenovskaya L.M., Budantsev A.L., Bitjukova N.V. *Gynostemma pentaphyllum* (Cucurbitaceae): component composition and biological activity. *Rastitelnye resursy*. 2018; 54(4): 443-495. (In English).

2. 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).
3. Eremin V.M. Krasnaya kniga Sahalinskoj oblasti: rasteniya i griby. Kemerovo. 2019: 354. (In Russ).
4. Pat. SU 1 507 394 A1 SSSR, MPK A 61 K 35/78. Sposob kolichestvennogo opredeleniya flavonoidov v rastitel'nom syr'e / V.V. Belikov, N.T. Kolesnik; zayavitel' i patentoobladatel' Vsesoyuznyj nauchno-issledovatel'skij institut himii i tekhnologii lekarstvennyh sredstv – № 4301201/28-14; zayavl. 25.08.1987; opubl. 15.09.1989, Byul. № 34. (In Russ).
5. Gypenosides induce cell death and alter gene expression in human oral cancer HSC-3 cells / K.-W. Lu, Y.-S. Ma, F.-S. Yu [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. 2017; 14 (3): 2469-2476. (In English).
6. Determination of flavonoids and saponins in *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino by liquid chromatography–mass spectrometry / T.H. Kao, S.C. Huang, B. Stephen Inbaraj, B.H. Che // *Analytica chimica acta*. 2008; 626 (2): 200-211. (In English).
7. Chemistry and pharmacology of *Gynostemma pentaphyllum* / V. Razmovski-Naumovski, T.H. Huang, V.H. Tran [et al.] // *Phytochemistry Reviews*. 2005; 4 (3): 197-219. (In English).
8. Effects of *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino polysaccharides supplementation on exercise tolerance and oxidative stress induced by exhaustive exercise in rats / H. Wang, C. Li, X. Wu, X. Lou // *African Journal of Agricultural Research*. 2012; 7 (17): 2632-2638. (In English).
9. Navratilova, Z. *Gynostemma pentaphyllum* – obsahove latky a lecive ucinky / Z. Navratilova // *Prakticke lekarenstvi*. – 2017. – Vol. 13, № 3. P. 116–118.
10. Lipid-lowering, hepatoprotective, and atheroprotective effects of the mixture Hong-Qu and gypenosides in hyperlipidemia with NAFLD rats / S. Gou, H.-F. Huang, X.-Y. Chen [et al.] // *Chinese Medical Association*. 2016; 79 (3): 111-121. (In English).
11. Hypoglycemic effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins by enhancing the Nrf2 signaling pathway in STZ-inducing diabetic rats / D. Gao, M. Zhao, X. Qi [et al.] // *Archives of pharmacal research*. 2016; 39 (2): 221-230. (In English).
12. Phytopreventative effects of *Gynostemma pentaphyllum* against acute indomethacin-induced gastrointestinal and renal toxicity in rats / C. Hesse, V. Razmovski-Naumovski, C. C Duke [et al.] // *Phytotherapy research*. 2007; 11 (6): 523-530. (In English).

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.62–002  
© Коллектив авторов, 2022

В.Н. Дубровин<sup>1,2</sup>, А.В. Егошин<sup>1</sup>, А.Ю. Зуев<sup>1</sup>,  
Г.М. Хасанова<sup>3</sup>, Е.И. Копыльцов<sup>4</sup>, О.В. Леонов<sup>4</sup>

### КИШЕЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ДВА СХОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ РЕДКОЙ ПАТОЛОГИИ

<sup>1</sup>ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

<sup>2</sup>ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Казань

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

<sup>4</sup>БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск

Кишечная метаплазия (КМ) мочевого пузыря является редким доброкачественным заболеванием. По характеру клинических проявлений и результатам лучевых и эндоскопических методов обследования данное заболевание требует дифференциации с железистым циститом и опухолями мочевого пузыря. Трансуретральная резекция мочевого пузыря является основным методом лечения.

В статье приведены два клинических случая заболевания КМ пациентов 54 и 57 лет, обследованных по поводу подозрения на опухоль мочевого пузыря. Этим пациентам была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Представленные клинические наблюдения подчеркивают необычную макроскопическую картину при трансуретральной резекции в виде обильного выделения слизеобразного содержимого из участков мочевого пузыря, пораженного КМ.

**Ключевые слова:** заболевания мочевого пузыря, кишечная метаплазия, трансуретральная резекция.

V.N. Dubrovin, A.V. Egoshin, A.U. Zuev,  
G.M. Khasanova, E.I. Kopyltsov, O.V. Leonov

### INTESTINAL METAPLASIA OF THE BLADDER. TWO SIMILAR CLINICAL CASES OF A RARE PATHOLOGY

Intestinal metaplasia of the bladder is a rare benign disease of the bladder, according to the nature of clinical manifestations and the results of radiation and endoscopic methods of examination, the disease requires differential diagnosis with glandular cystitis and tumors of the bladder. Transurethral resection of the bladder is the main method of treatment. The article presents two clinical cases of intestinal metaplasia disease in patients 54 and 57 years old, examined for suspected bladder tumor, who underwent transurethral resection of the bladder, followed by histological and immunohistochemical studies. The presented clinical observations emphasize an unusual macroscopic picture during transurethral resection in the form of an abundant discharge of mucosal-like contents from the areas of the bladder affected by intestinal metaplasia.

**Key words:** bladder diseases, intestinal metaplasia, transurethral resection.

Кишечная метаплазия (КМ) мочевого пузыря является редким доброкачественным заболеванием, которое проявляется образованием кистозных полостей в стенке мочевого пузыря. При микроскопическом исследовании КМ в слизистой оболочке мочевого пузыря среди уротелия обнаруживает скопление бокаловидных клеток, морфологически похожих на слизистую оболочку кишечника, обильно секретирующих слизь, напоминающую кишечную. Патогенез КМ неясен, изучается заболевание как предшественник злокачественной опухоли мочевого пузыря. Заболевание может проявляться дизурическими расстройствами, гематурией при обследовании, в котором значительную роль играют ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и цистоскопия. Опухолевидное образование стенки мочевого пузыря требует дифференциации с раком мочевого пузыря [1].

Мы приводим два случая кишечной метаплазии мочевого пузыря у мужчин 54 и 57 лет со сходной клинической картиной. Оба пациента были госпитализированы с жалобами на гематурию, учащенное, умеренно затрудненное мочеиспускание, ночное мочеиспускание 2 – 3 раза за ночь. Ранее пациенты получали лечение по поводу хронического цистита. При изучении анамнеза отягощенной наследственности, других патологических состояний обнаружено не было. Лабораторные исследования проводились по стандартной методике, включающей общие анализы крови, мочи, исследование остаточного азота, мочевины, креатинина крови, коагулограммы, ультразвукового исследования (УЗИ) органов мочевыводящей системы, предстательной железы, мочевого пузыря с определением остаточной мочи. Полученные результаты лабораторных исследований у обоих пациентов не выявили отклонений от нормальных показателей. Пациентам

была выполнена урофлоуметрия (УФМ), максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) составила у первого пациента 13,1 мл/с, у второго – 16,3 мл/с, общее время мочеиспускания у первого и второго соответственно – 26 и 30 с., объем мочеиспускания – 265 и 290 мл. При УЗИ обнаружены в первом случае простата объемом 28 см<sup>3</sup>, остаточная моча в мочевом пузыре в объеме 32 мл, во втором случае объем простаты – 32 см<sup>3</sup>, остаточная моча – 25 мл. При УЗИ мочевого пузыря у первого пациента обнаружена опухоль мочевого пузыря, содержащая кистозные структуры, расположенная в области треугольника Льео, размерами 3,5 – 2,0 см, у второго пациента обнаружена кистозная опухоль размерами 2,0 – 2,0 см. При фиброуретроцистоскопии у обоих пациентов обнаружены опухолевидные инфильтративные образования в области треугольника Льео размерами 3,5 – 2,0 см и 2,0 – 2,0 см соответственно, выступающие в просвет мочевого пузыря с отеком слизистой без деформации устьев мочеточников. Проведена магнитно-резонансная томография (Siemens Magnetom Essenza 1,5T) органов малого таза в трех проекциях, срезами 3 – 4 мм с внутривенным болюсным контрастированием гедовистом в дозе 7,5 мг, выполнены импульсные исследования T1, T2, fat sat, DWI, при которых в первом случае обнаружено опухолевидное образование в области шейки мочевого пузыря размером 3,5 - 2,8 - 2,0 см, во втором образование 2,0 - 1,8 - 2,2 см кистозного характера неоднородной структуры с признаками нарушения диффузии и неомогенного накопления контраста, связи опухолевого образования с предстательной железой не обнаружено (рис. 1).



Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента с кишечной метаплазией мочевого пузыря. Определяется кистозное опухолевидное образование мочевого пузыря

Обоим пациентам по поводу подозрения на опухоль мочевого пузыря под перидуральной анестезией проведено оперативное лечение – трансуретральная резекция мочевого пузыря с использованием биполярного резектоскопа K.Storz 26 III. с постоянной ирри-

гацией физиологического раствора. Стенки образования были иссечены и направлены на гистологическое исследование. Характерной особенностью данной операции в обоих случаях явилось то, что при рассечении петель резектоскопа слизистой мочевого пузыря над опухолевидным образованием вскрылась полость, заполненная большим количеством слизеобразного содержимого белого цвета вязкой консистенции с волокнистыми включениями (рис. 2).



Рис. 2. Выделение слизеобразного содержимого при вскрытии кистозной полости стенки мочевого пузыря при кишечной метаплазии

Установлен уретральный катетер Фолея. Длительность катетеризации мочевого пузыря после операции составила 2 дня в обоих случаях, после удаления уретрального катетера у обоих пациентов восстановлено самостоятельное мочеиспускание, длительность госпитализации в обоих случаях составила по 5 койко-дней, осложнений после операции не наблюдали.

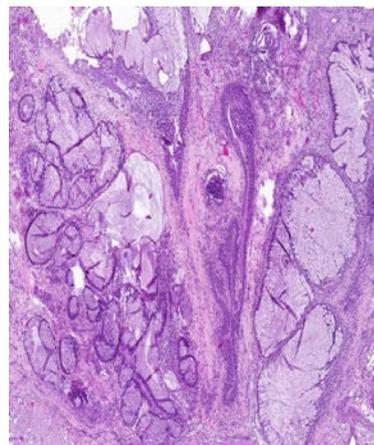


Рис. 3. Слизистая оболочка мочевого пузыря со скоплением высоких столбчатых и бокаловидных клеток с заметной продукцией муцина, напоминающих эпителий толстой кишки. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 500$

Гистологическое исследование удаленного материала проводили с окраской гематоксилином и эозином, изучена иммуногистохимическая реакция с антителами к Mucin2, CDX2, CK20. При гистологическом

исследовании у пациентов обнаружена картина хронического цистита с кишечной метаплазией слизистой оболочки мочевого пузыря, наблюдались скопления высоких столбчатых и бокаловидных клеток с заметной про-

дукцией муцина, напоминающих эпителий толстой кишки (см. рис. 3).

При проведении иммуногистохимической реакции отмечена позитивная реакция на CDX2, CK20, MUC2 (рис. 4).

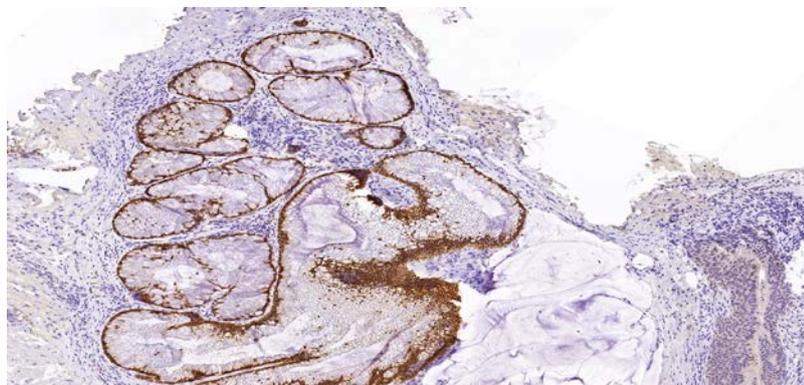


Рис. 4. Слизистая мочевого пузыря. Положительная ядерная реакция с антителами CDX2. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CDX2 Ув.  $\times 500$

При контрольном обследовании, включающем общие анализы крови, мочи, УЗИ органов мочевыводящей системы, УФМ, цистоскопию через 3, 6, 12 месяцев, признаков рецидива заболевания не обнаружено.

#### Обсуждение

В мочевом пузыре могут быть обнаружены различные типы кистозных поражений стенки мочевого пузыря, которые представляют существенную диагностическую проблему, так как они могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. К заболеваниям с низким предраковым потенциалом относятся пролиферативные изменения в слизистой оболочке мочевого пузыря, которые расцениваются как железистый цистит, представляющий собой метапластическое изменение уротелия мочевого пузыря, которое вызывается хроническим воспалением или раздражением слизистой оболочки мочевого пузыря и может встречаться в виде типичного железистого цистита и КМ мочевого пузыря. Типичный железистый цистит характеризуется наличием полых структур в собственной пластинке, имеющих внутреннюю выстилку из столбчатых и кубических клеток, ограниченных клетками переходного эпителия [2].

Кишечная метаплазия возникает в том случае, когда в эпителии появляются бокаловидные клетки кишечного типа, вкрапленные среди столбчатых клеток, что морфологически напоминает слизистую оболочку толстого кишечника. При КМ в выстилающем эпителии полых структурах собственной пластинки имеется большое количество муцинсекретирующих бокаловидных клеток. Гистологическое сходство КМ и железисто-кистозного цистита заключается в обнаружении упорядо-

ченного расположения желез, в отсутствии атипичии клеток инвазии окружающей ткани [3,4].

Оба подтипа заболевания редко могут сосуществовать, обычно преобладает какой-либо один, КМ встречается значительно реже по сравнению с типичным железистым циститом. Вероятно, это связано с тем, что кишечная метаплазия мочевого пузыря и типичный железистый цистит имеют разные иммуногистохимические характеристики. Для подавляющего количества случаев КМ в отличие от типичного железистого цистита характерна экспрессия CDX2, CK20, положительная реакция на муцин толстой кишки MUC2, в то время как клетки железистого цистита являются более уротелиальными с экспрессией CK7 и содержат муцин MUC1. Обычно выявить образование муцина в микрополостях слизистой мочевого пузыря при КМ можно при исследовании под микроскопом, но в редких случаях образуется большое количество муцина, напоминающего кишечную слизь, видимую при эндоскопическом исследовании при вскрытии кистозных полостей слизистой мочевого пузыря [5,6,7].

Кишечная метаплазия мочевого пузыря является крайне редким доброкачественным заболеванием, клинические признаки которого сходны с другими опухолями мочевого пузыря. Макроскопически очаги КМ выглядят как инфильтративная опухоль стенки мочевого пузыря, которую можно найти в любом месте мочевого пузыря, но в 75% случаев она встречается в области шейки мочевого пузыря и треугольника Льео [8]. Заболеваемость КМ составляет 0,1–0,9% среди всех пациентов с опухолями мочевого пузыря. Одним из ос-

новых симптомов данного заболевания является гематурия, что при обнаружении опухолевидного образования в мочевом пузыре требует дифференциальной диагностики с раком мочевого пузыря. При клиническом исследовании, посвященном КМ, изучено 89 случаев заболевания КМ, при которой гематурия встречалась в 82% случаев. Это заболевание чаще встречается у мужчин в возрасте старше 50 лет [9].

Большинство исследователей считает, что причиной заболевания являются сопутствующие состояния, предрасполагающие к застою мочи и хронической инфекции, которые могут встречаться у пациентов старшей возрастной группы в связи с наличием симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы [10].

Роль КМ в развитии злокачественной опухоли мочевого пузыря остается неясной. В 1958 г. опубликовано первое сообщение о КМ, как о предраковом заболевании [11]. Однако Согиса Ф. с соавт. при клиническом наблюдении 53 случаев КМ в течение 10 лет выяснил, что это заболевание не приводит к развитию аденокарциномы мочевого пузыря [12]. Xin Z. с соавт. (2016) проанализировали 89 случаев КМ с изучением отдаленных результатов и установили, что рак мочевого пузыря развился лишь у 1 больного, причем неясно было ли это следствием КМ или самостоятельным заболеванием [7]. По мнению Ковылиной М.С. КМ и рак мочевого пузыря могут находиться рядом в слизистой оболочке

мочевого пузыря, но не являться взаимосвязанными [13]. В литературе всего несколько случаев карциномы, возникающей после КМ [14].

В наших случаях характерным признаком КМ во время операции оказалось наличие крупных кистозных образований в стенке мочевого пузыря, заполненных необычным мукозозидным содержимым, напоминающим кишечную слизь. В гистологической диагностике важную роль сыграло иммуногистохимическое исследование на CDX2, CK20, MUC2.

Таким образом, КМ – это редкое заболевание, которое встречается чаще у мужчин с хронической инфекцией мочевыводящих путей. КМ редко является предшественником злокачественного новообразования, однако по внешним признакам при эндоскопическом исследовании его трудно отличить от опухоли мочевого пузыря. Одним из признаков КМ являются обнаружение лучевыми методами исследования полостей в опухолевом образовании и наличие в них своеобразного слизеобразного содержимого с волокнистыми компонентами при проведении трансуретральной резекции. Иммуногистохимическое исследование позволяет подтвердить наличие редкой урологической патологии. Данное заболевание мало изучено. Несмотря на то, что его прогрессирование в онкологическое заболевание встречается редко, подобные случаи требуют наблюдения и эндоскопического контроля.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Дубровин Василий Николаевич** – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница». Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33. E-mail: vndubrovin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5579-554x.

**Егошин Александр Вячеславович** – врач урологического отделения ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница». Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33.

**Зуев Артем Юрьевич** – заведующий патанатомическим отделением ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница». Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33. ORCID: 0000-0002-9685-0709.

**Хасанова Гузэль Миргасимовна** – д.м.н., профессор кафедры и инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(8472)50-18-88. E-mail: Human-Ecology@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7255-5302.

**Копыльцов Евгений Иванович** – к.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск. Адрес: г. Омск. Ул. Завертяева, 9/1. E-mail: kopyltsov\_evgen@mail.ru. ORCID: 000000003-3165-9118.

**Леонов Олег Владимирович** – д.м.н., доцент, заместитель главного врача по медицинской части БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск. Адрес: г. Омск. Ул. Завертяева, 9/1. ORCID: 0001-6667-7135.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Glandular lesions of the urinary bladder: Clinical significance and differential diagnosis / Williamson S. R. [et al.] // Histopathology. - 2011. - 58(6):811 - 34.
2. Divergent pathway of intestinal metaplasia and cystitis glandularis of the urinary bladder / Sung M.[et al.] // Modern Pathology. - 2006. - 19(11):1395-401.
3. Mucinous metaplasia in urothelial tract may be the precancerous lesion of mucinous adenocarcinoma: report of two cases and review of literature / Zhang B-Y. [et al.] // Int J Clin Exp Med. - 2014. - 7:P.285–9.
4. Figler B.D. Intestinal Metaplasia of the Bladder / Figler B.D., Elder J.S., MacLennan G.T. // J. Urol. - 2006. - 175:P.1119-1126.
5. Nuclear p53 expression is associated with allelic imbalance (TP53) in glandular dysplasia and typical cystitis glandularis: A LCM-based molecular analysis / Srivastava S. [et al.] // Clinical Genitourinary Cancer. - 2012. - 10(1):P.57–59.
6. Immunohisto-chemical expression of CK20, p53, and Ki-67 as objective markers of urothelial dysplasia / Mallofre C. [et al.] // Mod. Pathol. - 2003. - 16:P.187–191.
7. Clouston D. Metaplastic conditions of the bladder / Clouston D., Lawrentschuk N. // BJU Int. - 2013. - 112, Suppl. 2: P.27–31.

8. Intestinal metaplasia of the bladder in 89 patients: A study with emphasis on long-term outcome / Xin Z. [et al.] // BMC Urol.- 2016. - 16:P.24 - 30.
9. Cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder / Susmano D. [et al.] // J. Urol. - 1971. - 105:P.671-74.
10. Premalignant lesions of the urinary bladder / Samaratunga H. [et al.] // Pathology. - 2013. - 45(3):P.243-50.
11. Shaw J.L. Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the bladder / Shaw J.L., Gislason G.J., Imbriglia J. // E.J. Urol. - 1958. - 79:P.815-22.
12. Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up / Corica F.A.[et al.] // Urology. - 1997. - 50:P.427-31.
13. Кистозный и железистый цистит: корреляция с уротелиальным раком мочевого пузыря / Ковылина М.В.[с соавт.] // Онкоурология. - 2015. - 4(11). - С.51-53.
14. Gordetsky J. Intestinal metaplasia of the bladder with dysplasia: a risk factor for carcinoma? /Gordetsky J., Epstein J.I. // Histopathology. - 2015. - 67:P.325-30.

## REFERENCES

1. Williamson S. R. et al. Glandular lesions of the urinary bladder: Clinical significance and differential diagnosis //Histopathology. 2011; 58(6):811 - 34.
2. Sung M.et al. Divergent pathway of intestinal metaplasia and cystitis glandularis of the urinary bladder // Modern Pathology. 2006; 19(11):1395-401.
3. Zhang B-Y. et al Mucinous metaplasia in urothelial tract may be the precancerous lesion of mucinous adenocarcinoma: report of two cases and review of literature // Int J Clin Exp Med. 2014;( 7):P.285-9.
4. Figler B.D., Elder J.S., MacLennan G.T. Intestinal Metaplasia of the Bladder // J Urol. 2006; 175:P.1119-1126.
5. Srivastava S. et al. Nuclear p53 expression is associated with allelic imbalance (TP53) in glandular dysplasia and typical cystitis glandularis: A LCM-based molecular analysis// Clinical Genitourinary Cancer. 2012; 10(1): 57-59.
6. Mallofre C. et al. Immunohisto-chemical expression of CK20, p53, and Ki-67 asobjective markers of urothelial dysplasia //Mod Pathol. 2003;16:P.187-191.
7. Clouston D., Lawrentschuk N. Metaplastic conditions of the bladder // BJU Int. 2013; 112(2): 27-31.
8. Intestinal metaplasia of the bladder in 89 patients: A study with emphasis on long-term outcome / Xin Z. [et al.] // BMC Urol.2016; 16: 24 - 30.
9. Susmano D. et al. Cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder // J. Urol. 1971; 105: 671-74.
10. Samaratunga H. et al. Premalignant lesions of the urinary bladder // Pathology. - 2013; 45(3):243-50.
11. Shaw J.L., Gislason G.J., Imbriglia J. Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the bladder // E.J. Urol. 1958; 79:815-22.
12. Corica F.A.et al. Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up // Urology. 1997; 50: 427-31.
13. Kovylyna M.V. et al. Cystitis cystica and cystitis glandularis: its relationship to the development of urothelial bladder cancer // Cancer Urology. 2015; 11(4): 51-53. (In Russ.).
14. Gordetsky J., Epstein J.I. Intestinal metaplasia of the bladder with dysplasia: a risk factor for carcinoma? // Histopathology. 2015; 67:325-30.

УДК 616.132-007.64-007.251-089.168.1-06-089

© Коллектив авторов, 2022

М.Ш. Кашаев, И.М. Карамова, Т.З. Утяшев, И.Х. Ишмухаметов,  
Ф.Ф. Фархутдинов, Р.Ф. Фаттахов, И.Н. Хабибов, А.А. Земскова,  
Р.М. Сахаутдинов, А.Е. Соловейчик, Э.И. Миргалеев, Ю.Д. Минсафина  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ РАЗОРВАННОЙ  
АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ И ЛЕВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ Г. УФЫ  
ГБУЗ РБ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Уфа**

В статье описан случай успешного хирургического лечения разорванной аневризмы аорты и левой подвздошной артерии с множеством послеоперационных осложнений в условиях многопрофильного стационара. Пациент вернулся к трудовой деятельности, проходимость наложенного шунта подтверждена результатами контрольного ультразвукового обследования, проведенного через 6 месяцев после выписки из стационара.

**Ключевые слова:** аневризма аорты, аневризма подвздошных артерий, разорванная аневризма аорты, послеоперационные осложнения.

M.Sh. Kashaev, I.M. Karamova, T.Z. Utyashev, I.Kh. Ishmukhametov,  
F.F. Farkhutdinov, R.F. Fattakhov, I.N. Khabibov, A.A. Zemskova,  
R.M. Sakhautdinov, A.E. Soloveychik, E.I. Mirgaleev, Yu.D. Minsafina  
**A CLINICAL CASE OF TREATMENT OF A RUPTURED ANEURYSM  
OF THE AORTIC AND LEFT ILIAC ARTERY  
IN UFA CLINICAL EMERGENCY HOSPITAL**

The article describes a successful case of surgical treatment of a ruptured aneurysm of the aorta and left iliac artery with many postoperative complications in a multidisciplinary hospital. The patient returned to work, the patency of the imposed shunt is confirmed by the results of the control ultrasound examination performed 6 months after discharge from the hospital.

**Key words:** aneurysm of the aorta and iliac arteries, ruptured aortic aneurysm, posoperative complications.

Несмотря на очевидные успехи диагностики и лечения аневризм аорты за последние десятилетия, внедрение эндоваскулярных технологий (эндопротезирование аорты – EVAR), частота встречаемости разорванных аневризм абдоминальной аорты не имеют существенного снижения [1]. Разорванная аневризма брюшной аорты – это критическое жизнеугрожающее состояние, при котором без оказания медицинской помощи приводящее к гибели пациента. Даже в специализированных стационарах, имеющих отделение сердечно-сосудистой хирургии, госпитальная летальность достигает 60-95% [2,3]. Как показывают метаанализы, сравнивающие 30-дневную летальность при хирургическом лечении эндоваскулярным способом (EVAR) и традиционным «открытым» способом, нет преимуществ того или иного метода (OR, 0,930; 95% CI, 0,691-1,253; P<0,633) [3]. Зачастую временной фактор оказания медицинской помощи является ключевым в исходе лечения, особенно при гемодинамической нестабильности пациента [4].

Данная статья посвящена хирургическому лечению пациента с разорванной аневризмой брюшной аорты и подвздошной артерии в условиях многопрофильного стационара – Клинической больницы скорой медицинской помощи г. Уфы (КБСМП).

#### Клинический случай

Пациент Н., 52 л., доставлен в КБСМП 22 марта 2021 г. в 10 часов 10 минут бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом разрыв аневризмы брюшной аорты (?) в крайне тяжелом состоянии с артериальным давлением (АД) 60/40 мм рт. ст., частотой сердечных сокращений 150 ударов в минуту, непрерывной инфузией коллоидов, кристаллоидов и вазопрессоров. Степень угнетения сознания – глубокое оглушение. Из анамнеза: за 40 минут до доставки в стационар у пациента на работе появились резкие боли в животе, потеря сознания.

В приемном покое оказана помощь, направленная на поддержку гемодинамики. Пациент осмотрен дежурным сердечно-сосудистым хирургом, реаниматологом, выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Заключение УЗИ: в гипогастрии слева определяется анэхогенное образование диаметром 52 мм с артериальным кровотоком и пристеночными гиперэхогенными тяжами с признаками флотации (аневризма аорты с признаками расслоения?). Затем в течение 10 мин выполнена компьютерная томографическая (КТ)-ангиография

брюшной аорты и подвздошных артерий. Заключение: КТ-картина аневризмы аорты и общей подвздошной артерии слева с признаками расслоения и экстравазации контрастного препарата; КТ-картина гематомы в забрюшинном пространстве и в малом тазу слева; КТ-картина «S»-извитости инферренального отдела аорты, гипоплазия печеночной артерии (см. рисунок).

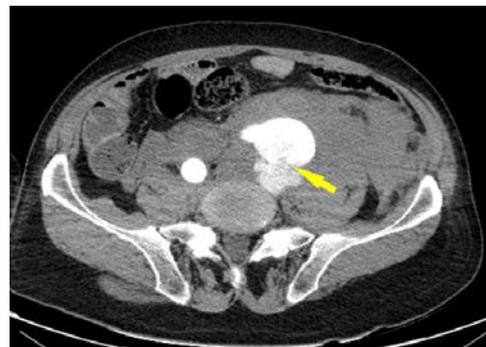


Рис. КТ-ангиография брюшной аорты и левой подвздошной артерии. Стрелкой указано место разрыва аневризмы левой общей подвздошной артерии

Сразу по завершении исследования пациент транспортирован в экстренную операционную, где были взяты анализы (общий анализ крови: эритроциты  $3,59 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 108 г/л, лейкоциты  $16,8 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $82 \times 10^9/л$ ) – и выполнена электрокардиография. Установлены два центральных венозных катетера во внутренние яремные вены и назогастральный зонд, выполнена антибиотикопрофилактика и после подготовки операционной бригады и обработки операционного поля, произведена интубация трахеи. Следует отметить, что обработка операционного поля и подготовка бригады являются необходимым условием до интубации трахеи, поскольку во время индукции и миорелаксации снижается внутрибрюшное давление, что приводит к усилению кровотечения и ухудшению гемодинамики. От момента доставки в приемный покой до лапаротомии прошло около 30 минут.

При лапаротомии в брюшной полости выявлено около 500 мл свободной крови и обширная забрюшинная гематома от таза до нижнего полюса левой почки. Слева от брыжейки тонкой кишки вскрыта париетальная брюшина, выделена шейка аневризмы, располагающаяся ниже нижней брыжеечной артерии и наложен аортальный зажим. Дистальный расширенный отдел аорты и подвздошные артерии перевязаны и прошиты. Кровотечение остановлено. Наложен проксимальный анастомоз вязаного протеза Intervascular 18×9×9 с аортой конец в конец. Паховыми доступами

выделены бедренные артерии с обеих сторон и наложены дистальные анастомозы конец в бок над устьем глубокой артерии бедра. Пущен кровоток. Объем кровопотери составил 2000 мл (без учета имбибиции кровью забрюшинной клетчатки), проведена аутореинфузия крови при помощи аппарата CellSaver – 1700 мл. Операция завершена дренированием брюшной полости, забрюшинного пространства и паховых доступов. В данном случае не проводилось истинное иссечение стенок аневризмы, произведено лишь «отключение» аневризмы от кровотока с целью уменьшения кровопотери и травматизации окружающих тканей. Длительность операции составила 2 часа 10 минут. Во время операции гемодинамика поддерживалась инфузией коллоидов, кристаллоидов, вазопрессоров с целевым АД не ниже 90/60 мм рт. ст. Произведена инфузия 4-х доз свежезамороженной плазмы и 2-х доз эритроцитарной массы.

В послеоперационном периоде пациент наблюдался в отделении реанимации и интенсивной терапии, гемодинамика стабилизирована в пределах 120/70 мм рт. ст. Диурез за первые сутки составил 800 мл, однако к концу суток наблюдалось снижение диуреза менее 50 мл/час с полной анурией через 26 часов после завершения операции, несмотря на стимуляцию диуреза лазиксом. Через 2 часа после развития анурии решено произвести гемодиализацию крови аппаратом Prismaflex (Baxter). Гемодиализация продолжалась 48 часов, к концу сеанса появился самостоятельный диурез в объеме 400 мл. На следующие сутки объем самостоятельной мочи составил 5100 мл и далее, в течение последующих 3 суток, сохранялся в объеме 4000-5000 мл с постепенным снижением до нормальных значений.

Дренажи удалены через 3 суток после операции, общий объем потери по дренажам составил менее 500 мл серозно-геморрагического отделяемого. Перистальтика кишечника восстановилась через сутки, однако в связи с сохраняющейся искусственной вентилиации легких (ИВЛ) энтеральное питание начато через назогастральный зонд.

В послеоперационном периоде наблюдалось развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и застойной пневмонии, в связи с чем проводилась ИВЛ в режиме CMV и CPAP. Пациент экстубирован через 6 суток, через 7 суток после операции переведен в отделение сосудистой хирургии.

Послеоперационный период осложнился развитием постгипоксической энцефалопатией,

поэтому были проведены реабилитационные мероприятия специалистами-реабилитологами. Пациент вертикализирован на 10-е сутки.

Через 3 недели от начала госпитализации у пациента появилась лихорадка неясного генеза, заподозрено нагноение забрюшинной гематомы. Начата антибиотикотерапия, выполнено УЗИ органов брюшной полости – помимо лизирующейся забрюшинной гематомы, выявлено расширение чашечно-лоханочной системы левой почки. В общем анализе мочи выявлены повышение лейкоцитов до 20-25 и наличие бактерий (+++). В связи с развитием уретерогидронефроза произведено стентирование мочеточников. На фоне продолжающейся антибактериальной терапии лихорадка купирована в течение 2-х суток. Через 4 недели на фоне гипопропротеинемии (общий белок до 44 г/л) наблюдались явления замедленного заживления послеоперационной раны на передней брюшной стенке, что потребовало наложения вторичных швов.

Пациент выписан на долечивание в отделение нейрореабилитации 4 мая 2021 г., длительность его лечения в отделении сосудистой хирургии составила 43 койко-дня. В дальнейшем в течение 14 дней он находился на стационарном лечении в отделении нейрореабилитации.

Пациент вернулся к трудовой деятельности через 4 месяца после выписки из стационара, на контрольном ультразвуковом обследовании через 6 месяцев проходимость шунта сохранена. В настоящее время он продолжает жить полноценной жизнью, аккуратно посещал контрольные осмотры у сосудистого хирурга через 3,6,9 и 12 месяцев.

### **Обсуждение**

Как указано выше, одним из значимых факторов успешного лечения данного пациента была своевременная и правильная диагностика жизнеугрожающего состояния бригадой скорой медицинской помощи, а также инфузионная терапия и доставка в профильный стационар. Хочется отметить, что в г. Уфе только в КБСМП возможно оказание помощи данной категории пациентов в максимально сжатые сроки, что соответствует национальным рекомендациям [3]. Этому способствуют, прежде всего, логистика и организация работы приемного покоя, в котором организован «шоковый» зал, где могут быть начаты или продолжены реанимационные мероприятия, а также возможность провести ультразвуковую диагностику. Кроме этого, в стационаре имеются 3 компьютерных томографа с возможно-

стью выполнения КТ-ангиографию, работающих в режиме 24/7, что позволяет организовать проведение исследования подобным пациентам в любое время без ожидания. Также экстренный операционный блок, расположенный на первом этаже, минимизирует длительность перемещения пациента по пути «дверь приемный покой – КТ – операционный стол». Оснащение операционного блока аппаратом для аутореинфузии крови CellSaver обеспечивает снижение объема трансфузии донорской эритроцитарной массы, а наличие методов экстракорпоральной детоксикации (Prismaflex (Baxter)) позволяет бороться с одними из самых грозных осложнений послеоперационного периода при разорванной аневризме брюшной аорты – полиорганной недостаточностью, а также острой почечной недостаточностью, встречающихся у 17% пациентов, ко-

торые осложняют течение геморрагического шока [5,6].

Многопрофильный стационар КБСМП г. Уфы позволяет своевременно привлекать к лечению смежных специалистов (урологов, кардиологов, реабилитологов и др.). За год существования отделения сосудистой хирургии пролечены 3 пациента с разорванной аневризмой брюшной аорты, из них двое выжили, один пациент умер более чем через 30 суток в послеоперационном периоде от множества осложнений, обусловленных сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, ГБУЗ РБ Клиническая больница скорой медицинской помощи (г. Уфа) является наиболее приспособленной для оказания медицинской помощи пациентам с разорванной аневризмой абдоминальной аорты и подвздошных артерий.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Кашаев Марат Шамилович** – к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП, 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.

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

**Утяшев Тимур Заурович** – заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

**Ишмухаметов Ильдар Хафизович** – заместитель главного врача по медицинской части для работы по ГО и МР ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

**Фархутдинов Феликс Фанисович** – врач-сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

**Фаттахов Руслан Фуатович** – врач-сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

**Хабиров Ильдар Нуриханович** – врач-сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

**Земскова Ангелина Андреевна** – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 1 ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

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

**Соловейчик Александр Евгеньевич** – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 1 ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

**Миргалеев Эдуард Ирекович** – к.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

**Минсафина Юлия Данисовна** – заведующий отделением лучевой диагностики ГБУЗ РБ КБСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Surgical treatment of symptomatic and ruptured abdominal aortic aneurysms / A. Tonev [et al.] // *Khirurgiia (Sofia)*. – 2013. – № 2. – P. 31-37.
2. Wanhainen, A. Outcome after abdominal aortic aneurysm repair in Sweden 1994–2005 / A. Wanhainen, N. Björck // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 95, № 5. – P. 564-570.
3. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты. – М., 2016. – 38 с.
4. Luebke, T. Risk-adjusted meta-analysis of 30-day mortality of endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms / T. Luebke, J. Brunkwall // *Ann. Vasc. Surg.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 845-863.
5. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms / A. Wanhainen [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 8-93.
6. Contemporary open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms / J.J. Siracuse [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 65, № 4. – P. 1023-1028.

#### **REFERENCES**

1. Tonev A. [et al.]. Surgical treatment of symptomatic and ruptured abdominal aortic aneurysms. *Khirurgiia (Sofia)*. 2013;(2):31-37. (in Engl.).
2. Wanhainen A., Björck M., Wanhainen A., Bylund N., Björck M. Outcome after abdominal aortic aneurysm repair in Sweden 1994–2005. *Br. J. Surg.* 2008;95(5):564-570 (in Engl.). doi: 10.1002/bjs.6109.
3. National guidelines for the management of patients with abdominal aortic aneurysms. Moscow; 2016. 38 p. (in Russ.).
4. Luebke T., Brunkwall J. Risk-adjusted meta-analysis of 30-day mortality of endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.* 2015;29(4):845-863. (in Engl.). doi: 10.1016/j.avsg.2014.12.014.
5. Wanhainen A. [et al.]. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2019;57(1):8-93 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020.
6. Siracuse J.J. [et al.]. Contemporary open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2017;65(4):1023-1028 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.115.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 611.425  
© Коллектив авторов, 2022

Ш.Х. Ганцев<sup>1</sup>, Ш.Р. Кзыргалин<sup>1</sup>, Р.А. Рустамханов<sup>1</sup>,  
С.В. Щекин<sup>1</sup>, Д.Т. Арыбжанов<sup>2</sup>, Ш.М. Хуснутдинов<sup>1</sup>,  
А.В. Мансурова<sup>1</sup>, К.Ш. Ганцев<sup>1</sup>, Д.С. Турсуметов<sup>1</sup>, М.А. Мохамед<sup>1</sup>

### ЛИМФОВЕНОЗНОЕ СОУСТЬЕ

### И ЕГО КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, г. Уфа*

<sup>2</sup>*Городской онкологический центр, Республика Казахстан, г. Шымкент*

В данной статье представлены обзор научной литературы и данные собственного исследования, которые отражают общее представление о лимфатической системе, строении грудного лимфатического протока и лимфовенозного соустья, характеризующие клинико-анатомические особенности функционирования, роль лимфовенозных соединений/ соустьев (ЛВС) в регуляции тока лимфы и разделении двух систем (кровеносной и лимфатической). Представленная статья расширяет представления об анатомо-морфологических и функциональных характеристиках левого центрального лимфовенозного соустья и грудного лимфатического протока. Морфофункциональные характеристики строения данного соустья могут быть использованы для углубления представлений о логистике лимфы и развитии опухолевого процесса.

Описанные авторами морфофункциональные характеристики строения левого центрального лимфовенозного соустья носят как фундаментальный, так и прикладной характер. Представленные данные могут быть использованы при проведении научных исследований в области онкологии, анатомии, хирургии, гистологии, инфектологии, кардиологии, иммунотерапии и др.

**Ключевые слова:** лимфатическая система, грудной лимфатический проток, лимфовенозное соустье, клапан, клинико-анатомические особенности.

Sh.Kh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, R.A. Rustamkhanov,  
S.V. Shchekin, D.T. Arybzhanov, Sh.M. Khusnutdinov,  
A.V. Mansurova, K.Sh. Gantsev, D.S. Tursumetov, M.A. Mohamed

### LYMPHOVENOUS ANASTOMOSIS AND ITS CLINICAL AND ANATOMICAL FEATURES

This article presents a review of the scientific literature, its own data, which reflect a general idea of the lymphatic system, the structure of the thoracic lymphatic duct and lymphovenous anastomosis, characterizing the clinical and anatomical features of functioning, the role of the LAN in the regulation of lymph flow and the separation of two systems (circulatory and lymphatic). The presented article expands the understanding of the anatomical, morphological and functional characteristics of the left central lymphovenous anastomosis and thoracic lymphatic duct. Morphofunctional characteristics of the structure of this anastomosis can be used to deepen the understanding of the logistics of lymph and the development of the tumor process.

The described morphofunctional characteristics of the structure of the left central lymphovenous anastomosis are both fundamental and applied. The presented results can be used in conducting scientific research in the field of oncology, anatomy, surgery, histology, infectology, cardiology, immunotherapy, etc.

**Key words:** lymphatic system, thoracic lymphatic duct, lymphovenous anastomosis, valve, clinical and anatomical features.

Гиппократовский корпус, сборник греческой медицинской литературы, описал функциональную анатомию лимфатической системы в пятом веке до нашей эры. Последующие исследования на трупном материале показали, что лимфатические сосуды дренируют интерстициальное пространство, образуя лимфу, и транспортируют ее в венозную систему. Недавние достижения показали, что лимфовенозные клапаны и тромбоцитарно-опосредованный гемостаз в лимфовенозных соединениях / соустьях (ЛВС) поддерживают непрерывное разделение кровеносной и лимфатической сосудистой систем (Janardhan NP, Trivedi SM., 2019). Интерес к ЛВС возрастает по мере осознания его роли в обструкции оттока лимфы и распространении малоинвазивных процедур доступа к терминальному груд-

ному протоку (ГП). Несмотря на растущее клиническое значение ЛВС, его фундаментальная форма и функция до сих пор не получили единого определения (Lomani A. et al., 2021). В этой области необходимы специальные уточняющие исследования *in vivo*, *ex vivo*, чтобы выявить клинико-анатомические особенности как в норме, так и при наличии патологического процесса.

Лимфатическая сосудистая сеть, дополнительная система каналов низкого давления, развивается в процессе, называемом лимфангиогенезом. Исторически описания лимфатической системы восходят к древним грекам; однако только в 17 веке было проведено более систематическое изучение лимфатических сосудов. Гаспаро Аселли, итальянский анатом, при вскрытии брюшной полости собак в

голодном и сытом состоянии описал наличие *veiae albae aut lacteae* в кишечнике или веноподобных сосудов, лишенных пульсации, которые транспортировали жидкость молочного цвета внутри них. Он также описал наличие клапанов в этих сосудах и предположил, что они могут помочь предотвратить обратный ток жидкости. Впоследствии учеными в 18- и 19-м веках была подробно изучена анатомия лимфатической системы и исследована основная роль лимфатических сосудов в норме и патологии.

#### **Лимфатическая система – общий обзор**

Лимфатическая система (ЛС) – одна из основных интегративных систем организма, обеспечивающая защитную и транспортную функции. Первая из них реализуется органами и клетками ЛС, вторая – ее сосудистым компонентом. Будучи тесно связанной с иммунной, кровеносной системой и системой соединительной ткани, ЛС принимает участие в многочисленных межклеточных кооперациях, клеточно-матриксных взаимодействиях, иммунном ответе, репарации, канцерогенезе, обмене липидов и других физиологических процессах, играя важнейшую роль в обеспечении постоянства внутренней среды (Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., 2021).

Особенностью лимфатической системы является то, что ее организация представлена системой трубок, замкнутых, с одной стороны, от истока. При этом лимфа течет только в одном направлении – от периферии в венозное русло, а впадение лимфатических стволов и протоков в вены у здорового человека происходит только в области шеи (правый и левый венозные углы).

На всех уровнях своей организации и этапах своей эволюции и онтогенеза ЛС представляет собой специализированный дренажный отдел сердечно-сосудистой системы, коллатеральный к венам. Лимфатическое русло непрерывно на всем протяжении, но часто подвергается локальным деформациям, в том числе клапанами (разделение на межклапанные сегменты разной конструкции), кровеносными сосудами и лимфоидной тканью (лимфатические узлы (ЛУ) как лимфоидный лимфангион с сетью лимфатических синусов, лимфоидные узелки и бляшки в сетях ЛК и ЛПК). Такие деформации лимфатических путей возникают в процессе органогенеза и способствуют организации лимфооттока из органов, в том числе под иммунным контролем (Петренко В.М., 2011). Типы конституции лимфатической системы охватывают определенные варианты ее строения и физиологиче-

ских реакций. Например, число клапанов и их распределение на протяжении лимфатического русла детерминируют варианты транспорта лимфы, в том числе соотношение разных форм сократительной активности.

Лимфатическая система (ЛС) человека и ее компоненты находятся в центре внимания исследователей разных специальностей, поскольку их роль очень важна в его жизнедеятельности. Однако до сих пор отсутствует единая точка зрения на место ЛС в организме человека (Петренко В.М., 2016).

#### **Грудной лимфатический проток и его роль в лимфатической системе**

Грудной проток (ГП) является крупнейшим сосудом лимфатической системы. Он отводит большую часть лимфы тела обратно в кровеносные сосуды через ЛВС. Обычно устье протока открывается в левый венозный угол или в конечный отдел образующих его вен (Standring S., 2015). Ежедневно более 3 литров лимфы (включая хилус, богатую липидами эмульсию, поглощаемую кишечником) проходит через ЛВС (Breslin JW et al., 2019). Лимфа содержит белок, пищевые липиды, метаболиты, электролиты, витамины, иммуноглобулины и лимфоциты.

В устье ГП имеется парный клапан, образованный внутренней его оболочкой, такие двустворчатые клапаны располагаются вдоль просвета ГП и по разным источникам насчитывают от 7 до 14 затворов, препятствующих обратному току лимфы и забрасыванию крови из вены. Предыдущие описания этого клапана часто противоречат друг другу, а его точная форма и функция у человека остаются неясными (Lomani A. et al., 2021).

Возрастает интерес к лимфе грудных протоков (отмечая ее основной вклад в кишечную лимфу) из-за ее роли в развитии системного воспаления и дисфункции органов во время острых и критических состояний.

Кроме того, нарушение оттока лимфы через ЛВС (дисфункция лимфатического оттока) может вызвать отек вышерасположенных тканей, включая жизненно важные органы. Это может произойти в условиях повышенного центрального венозного давления, таких как правожелудочковая недостаточность или агрессивная инфузионная терапия, когда градиент давления становится слишком высоким для оттока лимфы в центральные вены.

Доступ к терминальному отделу ГП делает возможными различные вмешательства, включая временную окклюзию ГП, временное наружное дренирование ГП и введе-

ние лекарств в ГП для противодействия токсическим элементам. В 50-е годы доступ к ГП требовал открытого хирургического вмешательства, но в настоящее время имеются сообщения о минимально инвазивном доступе с использованием ретроградного трансвенозного доступа для терапевтической эмболизации при хилотораксе.

Таким образом, ЛВС стало центром потенциального клинического вмешательства при критических состояниях (Windsor JA, et al., 2017) и состояниях, связанных с хронической венозной гипертензией (например, недостаточность правых отделов сердца и цирроз печени) (Itkin M, Nadolski GJ., 2018).

Перед впадением в вены ГП и другие коллекторы часто образуют «дельту», т.е. разветвляются на более мелкие сосуды. Форма «дельты» и диаметр образующих ее сосудов имеют значение при дренировании протока, которое применяется в клинике при тяжелых заболеваниях, ожогах, отравлениях, особенно при реанимации больных. При этом, насыщенная токсическими веществами лимфа из шейной части ГП выводится из организма, очищается (подвергается лимфосорбции) и затем возвращается в одну из поверхностных вен.

#### Анатомические особенности ЛВС

Паттерн ветвления терминального отдела ГП (ТГП) и расположение места его впадения в левый венозный угол сильно варьируют. Грудной проток (ГП) обычно впадает во внутреннюю яремную вену и подключичную вену или входит непосредственно в венозный угол. Он может существовать как один сосуд, тогда одиночный тип ТГП остается единым на всем пути пролегания от уровня входа в грудную клетку и до ЛВС. Единственный проток, по данным исследователей, выявлен у 72% людей и у 73–88% кошек, у 67% свиней и у 100% крыс. Также ГП может иметь несколько терминальных ветвей, состоящих из двух или более протоков, сходящихся или расходящихся в любой точке, что определяется как множественный тип ТГП, каждый тип при этом имеет собственное сообщение с венами (Bauch V.L., Karon K.M., 2015). Терминальное расширение (ампула, ампулярное расширение) ГП, часто описываемое рядом авторов (Bauch V.L., Karon K.M., 2015), может присутствовать у 40% людей. В некоторых исследованиях сообщается, что ГП заканчивается в лимфатическом мешке.

Ветвления множественного ТГП, впадающие в один общий ствол до устья, наблюдаются у 20% людей и 33% свиней. Множе-

ственные протоки, впадающие в два или более (множественных) стволов, наблюдаются у 6% людей. Таким образом, примерно у 88% людей наблюдается одиночный ТГП, у всех свиней и у 47% коров. В то же время только у 9% людей имеются два терминальных протока, они также присутствуют у 50% коров и у 25% кошек.

У людей диаметр ТГП колеблется от 2 до 5 мм (Seeger M., et al. 2009). При наличии нескольких протоков в ТГП диаметр колеблется от 0,5 до 3 мм на каждый проток. Этот диаметр увеличивается с возрастом примерно на 0,02 мм за год жизни (Kammerer FJ, et al. 2016), хотя связь между возрастом и диаметром учеными оспаривается (Seeger et al. 2009; Nemati & Mehran, 2011). Грудной проток косо проникает в венозную стенку и сужается, открываясь в просвет принимающей вены.

В ходе нашего же исследования, проведенного на базе кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, было проведено анатомическое препарирование 15-ти комплексов центрального лимфопереносного соустья с помощью аппаратной ультразвуковой липодеструкции. Выявлено, что у части людей ГП имеет одно отверстие в венозную систему, в то время как у остальных лиц имеется 2 или более отверстий, то есть грудной лимфатический проток впадает не как самостоятельный сосуд, а образует два, три или четыре стволика, тем самым разветвляясь на более мелкие сосуды. Полученные в ходе исследования анатомические макропрепараты были отправлены на гистологическое исследование и зафиксированы на цифровой фотокамере для детального изучения.

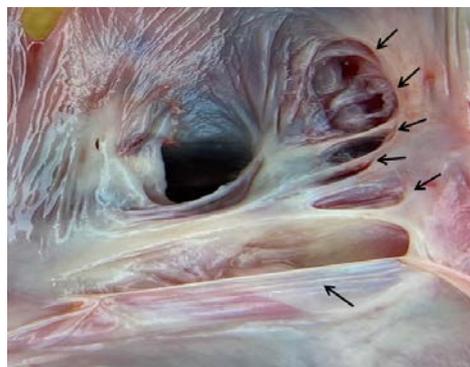


Рис.1. Анатомический макропрепарат ЛВС. На внутренней оболочке вены, справа косо открываются разветвления (стволы) грудного лимфатического протока, представленные в виде 6 отверстий овоидной формы (указаны стрелками), снабженные двусторонними клапанами

Кроме того, в ходе исследования, было определено, что могут быть дополнительные окончания в нескольких местах. Эти различ-

ные окончания грудного протока обычно располагаются в пределах 1-2 см от места впадения левой подключичной и внутренней яремной вен. Почти у половины исследуемых комплексов грудной проток открывается либо в левую внутреннюю яремную вену, либо в венозный угол левой внутренней яремной вены и левой подключичной вены. Также примерно в половине случаев перед впадением в вену грудной проток имеет ампуловидное расширение, притоки окружающих вспомогательных лимфатических протоков и лимфатических узлов могут впадать в эту ампулу.

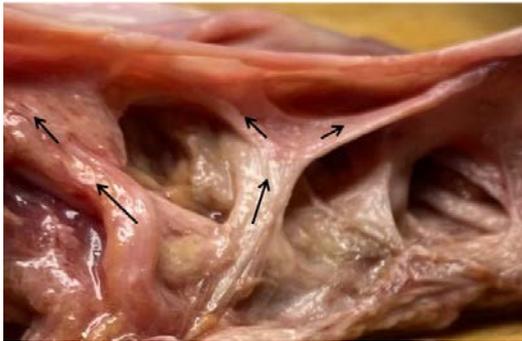


Рис. 2. Анатомический макропрепарат лимфовенозного соединения. На рисунке представлена наружная сторона вены, в которую косо идут и открываются 3 разветвления (стволы) грудного лимфатического протока (указаны стрелкой)

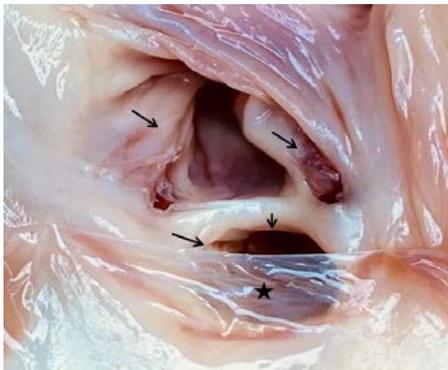


Рис. 3. Анатомический макропрепарат лимфовенозного перехода. На рисунке ЛВС представлено в виде 3 отверстий ГП различной формы (указаны стрелками). Одна створка клапана нижнего отверстия полулунная (стрелка), другая – остиальная (звездочка)

Таким образом, строение лимфовенозного соединения грудного лимфатического протока и вены имеет анатомическую гетерогенность, представленную разными вариантами впадения терминального отдела грудного лимфатического протока в венозное русло, которое зависит от строения и положения конечного отрезка лимфатического коллектора, его терминального и венозных клапанов.

#### Клапаны ЛВС и ГП

В ТГП различают два типа клапанов: один длинный двустворчатый «лоскутчатый» устьевой клапан, расположенный в месте открытия ЛВС, и несколько более коротких

двустворчатых полулунных клапанов, расположенных проксимальнее ТГП перед ЛВС. Устьевой клапан состоит из двух лоскутных створок. Эти створки обычно расположены косо по отношению к терминальному просвету ГП из-за косо прикрепления ГП к стенке вены, одна из створок расположена анатомически выше другой.

У человека первый двустворчатый полулунный клапан часто расположен в пределах 10 мм от устья клапана в ТГП. Проксимальнее этого с переменными интервалами 2,5-12 мм (Hematti & Mehran, 2011) наблюдаются несколько других двустворчатых полулунных клапанов. Створки двустворчатых полулунных клапанов выходят в просвет ГП, что предотвращает ретроградный кровоток. Также обнаружено, что ЛВС в 65% случаев (26/40) располагается под створкой клапана внутренней яремной вены.

Полулунные клапаны вариабельно распределены по ходу ГП с наибольшим их количеством в шейном отделе (Chiba, T., et al., 2017). Эти клапаны обычно двустворчатые, хотя иногда могут формироваться трехстворчатые и односторчатые клапаны (Chiba, T., et al., 2017). Положение клапана связано с участками повышенного давления из-за сдавления соседними структурами средостения, например там, где ГП пересекается аортой и пищеводом (Bernier-Latmani J., Petrova T.V. 2017).

Гистологические исследования человеческих эмбрионов показали, что ЛВС формирует клапан примерно на шестой неделе развития плода, однако имеются данные, что типичный или действительно дееспособный клапан часто отсутствовал в ЛВС у 4-месячных плодов.

В нашем же исследовании было определено, что в ряде случаев место впадения грудного протока может быть снабжено хорошо развитыми складками, которые, как заслонка или вуаль, прикрывают мышечный жом (детрузор) или клапан, которые могут быть представлены в виде сосочка, выступающего в просвет вены или в виде отверстия. В устье грудного протока имеется препятствующий проникновению в проток крови полулунный (двустворчатый) клапан, створки которого открываются косо в центральную венозную систему, одна из створок его расположена анатомически выше другой.

По некоторым данным зарубежных исследователей, было выявлено, что у взрослых в подавляющем большинстве в ЛВС отсутствуют какие-либо определенные морфологи-

ческие клапаны (n=40). Однако другие исследования свидетельствуют о том, что клапан все-таки встречается в 59% случаев, в пределах 1-6 мм от ЛВС – в 40% и отсутствие клапанов в терминальном ГП в 1% исследованных случаев (n=139). По данным 1081 патологоанатомических исследований было выявлено, что терминальный клапан ГП находится в любом месте последних 10 мм протока. Другие исследования трупов показывают, что частота ЛВК составляет от 74 до 100% (Wang, H.W., et al., 2016). Используя ультразвуковое исследование *in vivo* (Seeger M., et al. 2009), можно было визуализировать ТГП в 96% случаев, но клапаны, расположенные непосредственно в ЛВС, были видны только у 40% участников исследования (n=585).

Таким образом, лимфопенозное соустье и терминальный отдел грудного лимфатического протока снабжены уникальным механизмом клапанной системы, который способен регулировать ток лимфы и предотвращать заброс крови в лимфатический коллектор. Косое прохождение лимфатического коллектора сквозь венозную стенку также ограничивает венозный рефлюкс крови в него. Несмотря на это, в ряде случаев клапаны в терминальном отделе грудного лимфатического протока могут и вовсе отсутствовать.

#### **Особенности гистологического строения**

Стенка ГП состоит из трех хорошо развитых слоев: интимы, меди и адвентиции (Nematti & Mehran, 2011). В терминальной области ГП имеет тонкую интиму, образованную эндотелиальными клетками, и тонкий субэндотелиальный слой, который состоит из комплекса продольно и косо расположенных гладких мышц и соединительной ткани. Присутствуют ламинин, фибронектин и коллаген I и III типов. В отличие от остальной части ГП, терминальная часть ГП лишена внутренней эластичной пластинки. Средний слой содержит несколько компактных кольцевых гладкомышечных волокон, эластических волокон и коллагеновых волокон I и III типов. Адвентиция имеет наибольшую толщину стенки ГП и включает соединительнотканый комплекс ламинина и коллагена I и III типов. Толщина стенки у молодых людей составляет примерно 0,45 мм, уменьшаясь примерно на 20% у пожилых людей с потерей преимущественно гладкой мускулатуры.

По гистологическим данным, полученным в ходе собственного исследования, в лимфопенозном соединении грудной протока узкий с тонким эндотелиальным и субэндотелиальными слоями, населенными гладкомы-

шечными волокнами, эластическими и коллагеновыми волокнами.

По данным зарубежных исследователей, было также определено, что ЛВС имеет более тонкую интиму, состоящую из тонкого эндотелия и более толстого субэндотелиального слоя. Эндотелий четко выделяется при окрашивании и выявления коллагена I и III типов, а субэндотелиальный слой характеризуется наличием гладких мышц, эластических волокон и других коллагеновых волокон. ЛВС содержит внутреннюю эластическую пластинку, в отличие от терминальной стенки ГП, образующую тонкую сеткообразную структуру. Кроме того, пластинку окружают два-три слоя продольно расположенных гладкомышечных клеток. В меди обнаруживаются тонкие мышечные волокна, образующие пучки, расположенные продольно, часть из которых ориентированы в других направлениях. В этом слое обнаруживаются редкая соединительная ткань (включая коллаген I и III типов) и эластические волокна. Слой гладких мышечных волокон стенки ГП распространяется на основания створок устьев клапанов, но не на сами створки.

Таким образом, гистологическое строение лимфопенозного соединения представляет собой уникальное сочетание мышечной и соединительной тканей и эластических волокон. Координированное сокращение мышечных пучков и мышечного сфинктера способствует укорочению и сужению устьевого отрезка лимфатического коллектора, а также регулирует ток лимфы.

#### **Заключение**

Лимфатическая система человека находится в центре внимания исследователей разных специальностей, поскольку она играет важную роль в его жизнедеятельности и имеет ряд особенностей. В ней нет лимфообращения, лимфоотток из органов носит маятниковый характер, множественные клапаны, являющиеся атрибутом лимфатической системы, ограничивают обратный лимфоток.

Представленные данные расширяют представления об анатомо-морфологических и функциональных характеристиках левого центрального лимфопенозного соустья и грудного лимфатического протока. Морфофункциональные характеристики строения данного соустья могут быть использованы для углубления представлений о логистике лимфы и развитии опухолевого процесса.

Описанные морфофункциональные характеристики строения левого центрального лимфопенозного соустья носят как фундамен-

тальный характер, так и прикладной. Представленные результаты могут быть использованы при проведении научных исследований в области онкологии, анатомии, хирургии, гистологии, инфектологии, кардиологии, иммунотерапии и др.

**Сведения об авторах статьи:**

**Ганцев Шамиль Ханафиевич** – д.м.н., заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-2047-963X  
**Кзыргалин Шамиль Римович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0001-9721-108X  
**Рустамханов Расул Айдарович** – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
**Шекин Сергей Витальевич** – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
**Арыбжанов Дауранбек Турсункулович** – к.м.н., доцент, заведующий отделением химиотерапии и эндоваскулярной онкологии городского онкологического центра г. Шымкент. Адрес: Казахстан, г. Шымкент, ул. Байтурсынова, 85а.  
**Хуснутдинов Шамиль Масгутович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
**Мансурова Алина Вячеславовна** – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
**Ганцев Камил Шамильевич** – д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
**Турсуметов Давлат Сайтмуратович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
**Мохамед Мохамед Абдинор** – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Климонтов, В.В. Лимфатическая система и жировая ткань: коммуникации в норме и патологии / В.В. Климонтов, Д.М. Булумбаева // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т.18, №3. – С. 336-344. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12776>
2. Петренко, В.М. Лимфатическая система и ее место в теле человека/ В.М. Петренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4-5. – С. 917-921. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9103>
3. Петренко, В.М. Лимфатическая система: определение/ В.М. Петренко // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 3. – С. 23-27; URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=15953>
4. Bauch, V.L. Formation of blood and lymphatic vessels/ V.L. Bauch, K.M. Karon // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2015. – №7.-С. 8268. doi: 10.1101/cshperspect.a008268
5. Bernier-Latmani, J. Intestinal lymphatic vascular network: structure, mechanisms and functions/ J. Bernier-Latmani, T.V. Petrova// Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2017– №14 – P. 510-526. doi: 10.1038/nrgastro.2017.79;
6. Breslin, J.W. Lymphatic vessel network structure and physiology/ J.M. Breslin [et al.] // Comprehensive Physiology. – 2019–№ 9–P.207-299.
7. Chiba, T. Fine structure of human thoracic duct as revealed by light and scanning electron microscopy/ T. Chiba, H. Narita and H. Shimoda// Biomedical Research. – 2017 – № 38 –P.197-205.
8. Hematti, H. Anatomy of the thoracic duct/ H. Hematti, R.J. Mehran// Thorac Surg Clin. 2011 – №21 – P.229-238.
9. Itkin, M. Modern techniques of lymphangiography and interventions: current status and future development/ M. Itkin, G.J. Nadolski// Cardiovascular Interment Radiology – 2018. –№41–P.366-376.
10. Janardan, H.P. Hdac3 regulates the formation of lymphovenous and lymphatic valves/H.P. Janardan, Z.J. Millstone, M. Shin// J Clin Invest – 2017 –№127– P.4193-4206. doi: 10.1172/JCI92852
11. Janardan, H.P. Establishing and maintaining the separation of blood and lymph/ H.P. Janardan, K.M. Trivedi// Cell Mol Life Sci – 2019 – № 76–P.1865-1876.
12. Kammerer, F.J. Morphology of the distal thoracic duct and right lymphatic duct in various pathologies of the head and neck: an imaging-based study/ F.J. Kammerer, B. Schlude, M.A. Kuefner // Head Face Med – 2016. – №12. –С.15. doi: 10.1186/s13005-016-0108-y.
13. Lomani, A. Anatomy of the lymphovenous valve of the thoracic duct in humans/ Lomani A. [et al] // Journal of anatomy – 2021– vol. 236 – P.1146-1153. doi:10.1111/joa.13167
14. Seeger, M. The final part of the thoracic duct: high-resolution ultrasound/ M. Seeger, B. Bevig, R. Gunter // Radiology– 2009 – №252. – P.897-904. doi: 10.1148/radiol.2531082036
15. Wang, H. Indications, methods and clinical results of thoracic duct interventions in patients: forgotten literature?/ H. Wang, A.B. Escott, K.L. Phang // J Surg Res– 2016–№ 204 –P.213-227.
16. Windsor, J.A., Escott, A., Brown, L. and Phillips, A.R. Novel strategies for the treatment of acute pancreatitis based on the determinants of severity/ J.A. Windsor [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology – 2017 – №32. – P.1796-1803.

**REFERENCES**

1. Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M. Limfaticeskaya sistema i zhirovaya tkan': kommunikacii v norme i patologii // Ozhirenie i metabolism. 2021;18(3): 336-344. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12776>
2. Petrenko V.M. Limfaticeskaya sistema i ee mesto v tele cheloveka // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy. 2016;(4-5):17-921. (In Russ.). URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9103>
3. Petrenko V.M. Limfaticeskaya sistema: opredelenie // Uspekhii sovremennogo estestvoznaniya. 2011;(3):23-27. (In Russ.). URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=15953>
4. Bauch V.L., Karon K.M. Formation of blood and lymphatic vessels. // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015;(7) doi: 10.1101/cshperspect.a008268
5. Bernier-Latmani J., Petrova T.V. Intestinal lymphatic vascular network: structure, mechanisms and functions. // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2017;14: 510-526. doi: 10.1038/nrgastro.2017.79;
6. Breslin, J.W., Yang, Y., Scallan, J.P., Sweat, R.S., Adderley, S.P. and Murfee, W.L. Lymphatic vessel network structure and physiology. // Comprehensive Physiology. 2019;9:207-299.
7. Chiba, T., Narita, H. and Shimoda, H. Fine structure of human thoracic duct as revealed by light and scanning electron microscopy. // Biomedical Research. 2017; 38:197-205.
8. Hematti H, Mehran R.J. Anatomy of the thoracic duct. // Thorac Surg Clin. 2011;(21):229-238.

9. Itkin M, Nadolski GJ. Modern techniques of lymphangiography and interventions: current status and future development. // Cardiovascular Interment Radiology. 2018;41:366-376.
10. Janardan H.P., Millstone Z.J., Shin M. et al. Hdac3 regulates the formation of lymphovenous and lymphatic valves. // J Clin Invest. 2017;127: 4193-4206. doi: 10.1172/JCI92852
11. Janardan H.P., Trivedi K.M. Establishing and maintaining the separation of blood and lymph. // Cell Mol Life Sci. 2019;76:1865-1876
12. Kammerer FJ, Schlude B, Kuefner MA, et al. Morphology of the distal thoracic duct and right lymphatic duct in various pathologies of the head and neck: an imaging-based study. // Head Face Med. 2016;12.
13. Lomani A. et al. Anatomy of the lymphovenous valve of the thoracic duct in humans. // Journal of anatomy. 2021;236:1146-1153. doi:10.1111/joa.13167
14. Seeger M., Bevig B., Gunter R. et al. The final part of the thoracic duct: high-resolution ultrasound. // Radiology. 2009;252:897-904. doi: 10.1148/radiol.2531082036
15. Wang H, Escott ABJ, Phang KL et al. Indications, methods and clinical results of thoracic duct interventions in patients: forgotten literature? // J Surg Res.2016;204:P.213-227.
16. Windsor, J.A., Escott, A., Brown, L. and Phillips, A.R. Novel strategies for the treatment of acute pancreatitis based on the determinants of severity. // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2017;32:1796-1803.

УДК616.127.-001-06:578.834.1:612.172

© Коллектив авторов, 2022

Н.Р. Ямолдинов<sup>1</sup>, Д.С. Сарксян<sup>1</sup>,  
М.В. Дударев<sup>1</sup>, Р.Т. Мурзабаева<sup>2</sup>, Л.Р. Ахтарова<sup>2</sup>  
**К ВОПРОСУ О ПОРАЖЕНИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ  
И ПОЧЕК ПРИ COVID-19**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

*Цель* – и проанализировать особенности влияния новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему и почки (в их взаимосвязи) по материалам отечественной и зарубежной литературы.

*Материал и методы.* Проведено изучение данных доступной литературы, определены клинико-лабораторные и функциональные характеристики поражения сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

*Выводы.* Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) может способствовать поражению сердечно-сосудистой системы, в том числе развитию тромбоэмболии лёгочной артерии, инфаркта миокарда, миокардита, перикардита, а также описаны случаи острого повреждения почек (ОПП). Предпринимались попытки стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, вызываемых COVID-19. В литературе отмечается некоторая противоречивость данных относительно возможности использования сердечных тропонинов, креатинфосфокиназы, N-концевого фрагмента натрийуретического пептида про-B-типа в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшее изучение таких биомаркеров, как D-димер, антикардиальные антитела, гомоцистеин, цистатин С, липокалин 2 и других, с целью оценки их роли в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений и ОПП является важным и перспективным направлением в терапии, кардиологии и нефрологии.

Кроме того, большинство авторов не рассматривают выявленные нарушения с точки зрения функциональной близости системы кровообращения и почек. В связи с этим актуальным представляется проведение комплексного исследования с целью формирования целостного представления о патогенезе и клинической картине COVID-индуцированного кардиоренального синдрома.

**Ключевые слова:** COVID-19, кардиоренальный синдром, тропонины, КФК-МВ, NT-pro-BNP, NGAL, D-димер.

N.R. Yamoldinov, D.S. Sarksyian,  
M.V. Dudarev, R.T. Murzabaeva, L.R. Akhtarova  
**ON THE ISSUE OF DAMAGE TO THE CIRCULATORY SYSTEM  
AND KIDNEYS IN COVID-19**

*Objective* is to analyze the features of the influence of a new coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system and kidneys (in their relationship) based on the materials of domestic and foreign literature.

*Material and methods.* The study of available literature data was carried out, clinical, laboratory and functional characteristics of damage to the cardiovascular system and kidneys in patients with coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 were determined.

*Summary.* The severe course of the new coronavirus infection (COVID-19) can contribute to damage to the cardiovascular system, including the development of pulmonary embolism, myocardial infarction, myocarditis, pericarditis; cases of acute kidney injury (AKI) have been described. Attempts have been made to stratify the risk of cardiovascular complications caused by COVID-19; however, there is some inconsistency in the literature regarding the possibility of using cardiac troponins, creatine phosphokinase, and the N-terminal fragment of the pro-B-type natriuretic peptide as predictors of their development. Further study of such biomarkers as D-dimer, anticardiac antibodies, homocysteine, cystatin C, lipocalin 2, etc. in order to assess their role in predicting cardiovascular complications and AKI is an important and promising direction in therapy, cardiology and nephrology.

In addition, most authors do not consider the identified disorders from the point of view of the functional proximity of the circulatory system and the kidneys. In this regard, it seems relevant to conduct a comprehensive study in order to form a holistic view of the pathogenesis and clinical picture of COVID-induced cardiorenal syndrome.

**Key words:** COVID-19, cardiorenal syndrome, troponins, CPK-MB, NT-pro-BNP, NGAL, D-dimer.

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань, получившей название COVID-19. Высокая контагиозность вируса привела к его быстрому распространению по всему миру. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19 [1].

По состоянию на май 2022 г. в мире было зафиксировано более 520 млн. подтвержденных случаев заражения COVID-19 и более 6 млн. летальных исходов [2].

Основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, клинически характеризующееся развитием интерстициальной пневмонии и потенциально – острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Вместе с тем в отличие от других коронавирусных инфекций, а также гриппа А/Н1N1 SARS-CoV-2 характеризуется одновременным тяжелым поражением сосудистого русла, различных органов и систем [1].

Отмечается, что COVID-19 способствует как возникновению сердечно-сосудистой патологии впервые у ранее здоровых пациентов, так и декомпенсации уже имеющихся заболеваний системы кровообращения [3,4,5]. Имеются данные, что COVID-19 может приводить к дестабилизации хронической ишемической болезни сердца, возникновению или утяжелению течения артериальной гипертензии (АГ), декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4]. Клиническая картина острого поражения системы кровообращения при COVID-19 также многообразна и представлена миокардитом, перикардитом, эндокардитом, коронариитом и тромб-эндокардитом [5]. Кроме того, данные анализа госпитальной смертности от COVID-19 свидетельствуют, что в структуру непосредственных причин смерти, помимо ОРДС, значительный вклад вносят тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), гидроперикард, а также острое повреждение почек (ОПП) [6].

Известно, что SARS-CoV-2 обладает тропностью к клеткам, имеющим рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (АПФ2) [1,7]. Учитывая высокую экспрессию данных рецепторов на поверхности кардиомиоцитов и проксимальных канальцев нефронов, а также тесную функциональную взаимосвязь сердечно-сосудистой системы и почек, ряд зарубежных авторов указывают на

возможность развития COVID-индуцированного кардиоренального синдрома, отмечая вместе с тем необходимость более детального изучения данного вопроса [7,8].

Таким образом, учитывая высокую значимость и распространённость обусловленной COVID-19 сердечно-сосудистой патологии, выявление патогенетических закономерностей в поражении системы кровообращения и почек и прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений являются актуальными и требуют дальнейшего исследования.

#### **Лабораторные маркеры развития сердечно-сосудистых осложнений и их прогностическое значение**

А. Lala et al. (2020) проанализировали значения сывороточного уровня тропонина I, измеренные в первые сутки после госпитализации 2736 больных COVID-19. Было показано, что повреждение миокарда (повышение концентрации тропонина I  $> 0,03$  нг/мл) регистрируется у 36% пациентов. При этом даже небольшая степень повреждения миокарда (уровень тропонина I  $> 0,03-0,09$  нг/мл) ассоциировалась с повышением риска смерти (АНР 1,75; 95%;  $p < 0,001$ ); более выраженное повреждение миокарда (уровень тропонина I  $> 0,09$  нг/мл) сопровождалось увеличением риска фатальных событий (АНР 3,03; 95%,  $p < 0,001$ ) [9].

По данным исследования F. Zhou et al. (2020), повышение уровня высокочувствительного тропонина I в сыворотке крови пациентов с COVID-19 увеличивало риск летального исхода более чем на 50%. Также было показано, что с повышенным риском смерти достоверно ассоциируется повышение уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ;  $p = 0,038$ ), аланинаминотрансферазы (АЛТ,  $p = 0,015$ ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ;  $p < 0,0001$ ) и Д-димера ( $p < 0,0001$ ) [10].

S. Shi et al. (2020) показали, что летальность у пациентов с повышенным сывороточным уровнем тропонина I (медианное значение – 0,19 [межквартильный размах – 0,08-1,12] мкг/л) значительно превышает таковую у больных COVID-19 с нормальным содержанием данного маркера ( $< 0,006$  [ $< 0,006-0,009$ ] мкг/л) (51,2 и 4,5% соответственно). Кроме того, у пациентов с признаками повреждения миокарда по сравнению с лицами без повреждения миокарда зафиксированы более высокие сывороточные уровни КФК-МВ (3,2 [1,8-6,2] нг/мл и 0,9 [0,6-1,3] нг/мл соответственно), миоглобина (128 [68-305] мкг/л и 39 [27-65] мкг/л соответственно), N-концевого фрагмента натрийуретического пептида про-В-

типа (NT-pro-BNP) (1689 [698-3327] пг/мл и 139 [51-335] пг/мл соответственно), аспартаминотрансферазы (АСТ, 40 [27-60] ед/л и 29 [21-40] ед/л соответственно) и креатинина (1,15 [0,72-1,92] мг/дл и 0,64 [0,54-0,78] мг/дл соответственно) [11].

Т.В. Клыпа с соавт. (2020) изучали прогностические предикторы тяжёлого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода среди пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Среди прочих факторов к таковым были отнесены признаки повреждения миокарда (высококочувствительный тропонин Т более 22 пг/мл) [12].

Данные I.H. Tanboga et al. (2021) свидетельствуют, что однократное исследование концентрации тропонина I при госпитализации играет важную роль в стратификации риска у пациентов с COVID-19. Так, повышение указанного параметра регистрировалось у 44% умерших в течение 30 дней после госпитализации и лишь у 5% выживших. В качестве значимого предиктора 30-дневной летальности больных COVID-19 выступает также повышенный сывороточный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [13].

J.-J. Qin et al. (2020) изучали прогностические маркёры 28-дневной выживаемости у госпитализированных пациентов. В модели Кокса скорректированный коэффициент риска 28-дневной летальности для тропонина I составил 7,12 ( $p < 0,001$ ), для NT-pro-BNP – 5,11 ( $p < 0,001$ ), для КФК-МВ – 4,86 ( $p < 0,001$ ), для миоглобина – 4,50 ( $p < 0,001$ ) и для креатинина – 3,56 ( $p < 0,001$ ). Было установлено, что пороговые значения указанных биомаркёров, которые можно использовать для эффективного прогноза 28-дневной летальности от COVID-19 намного ниже, чем для прочих сердечно-сосудистых заболеваний, составляя 19-50% от уровней, рекомендуемых в настоящее время пороговых значений параметров [14].

C. Huang et al. (2020) отмечают, что повышение уровня тропонина I более 28 пг/мл ассоциировалось с необходимостью госпитализации пациентов в ОРИТ ( $p = 0,017$ ); подобная закономерность регистрировалась и при повышении сывороточных концентраций ЛДГ ( $p = 0,044$ ) и Д-димера ( $p = 0,042$ ). В то же время в группах пациентов, госпитализированных в ОРИТ и не нуждавшихся в этом, не было зарегистрировано достоверных отличий сывороточных уровней креатинина и КФК [15].

Возможность использования тропонина I в качестве предиктора неблагоприятных исходов COVID-19 подтверждается и в исследо-

ваниях С. Frank et al. (2020) и С.W. Kim и W.S. Aronow (2022) [16,17].

Д.А. Хавкина, П.В. Чухляев, Т.А. Руженцова (2021) в исследовании предприняли попытку установить наиболее значимые маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у больных COVID-19 по сравнению с пациентами, у которых были верифицированы другие возбудители ОРВИ. Показано, в частности, что уровни сердечного тропонина I, МВ-креатинкиназы и Д-димера у пациентов в острой фазе COVID-19 достоверно превышали таковые у пациентов группы сравнения. Достоверных различий в концентрации NT-pro-BNP зафиксировано не было, однако в обеих группах его уровень в несколько раз превысил верхние границы референсных значений, что свидетельствует о дисфункции миокарда [18].

О.В. Благова с соавт. (2020) проводили оценку уровня антикардиальных антител (АКАт) у больных COVID-19. В стационарных условиях обследовано 86 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. При этом повышение уровня тропонина I зафиксировано лишь в 8% случаев; авторы констатируют, что данный показатель остается в пределах нормальных значений у большинства пациентов с клинической картиной острого повреждения миокарда. С его развитием наиболее тесно оказался связан уровень Д-димера; отмечается, что уровень Д-димера  $> 0,5$  мкг/мл обладал чувствительностью 79,2% и специфичностью 60% в предсказании таких сердечно-сосудистых симптомов и осложнений, как миокардит, желудочковые и наджелудочковые аритмии, низкий вольтаж комплексов QRS, перикардит; при возрастании до 1 мкг/мл специфичность достигала 90%; уровень  $> 1,7$  мкг/мл являлся предиктором летального исхода с чувствительностью 100%. Вместе с тем титры двух и более видов АКАт были повышены в 3 и более раза у 73,5% больных. Выявлены достоверные ( $p < 0,05$ ) корреляции уровня антинуклеарного фактора (АНФ) с наличием вышеперечисленных сердечно-сосудистых симптомов и осложнений, уровня антител к антигенам кардиомиоцитов (АтК) с распространенностью пневмонии (по данным КТ), выраженностью одышки, потребностью в кислородотерапии и искусственной вентиляции легких. Уровень антител к антигенам гладкой мускулатуры коррелирует с наличием мерцательной аритмии. Уровни АНФ и АтК сильно коррелировали с наличием и объемом выпота в полости перикарда ( $p < 0,05$ ). В исследовании продемонстрировано, что повышение титров АКАт коррелирует с летальностью и отражает общую актив-

ность и тяжесть заболевания, что может расцениваться в рамках общего иммунно-воспалительного ответа при COVID-19. Зафиксированные прямые корреляции с признаками поражения миокарда, наличием и объемом выпота в перикарде иллюстрируют непосредственную роль АКАт в развитии воспалительного поражения сердца (миоперикардита) [19].

Ю.С. Полушин с соавт. (2021) оценивали вероятность развития катастрофического антифосфолипидного синдрома у больных с тяжёлым течением COVID-19 и подозрением на ТЭЛА, прогрессирующий тромбоз вен нижних конечностей или подключичной вены. Диагностику антифосфолипидного синдрома осуществляли на основании выявления в крови антител к  $\beta$ -2-гликопротеину 1 и к кардиолипину методом иммуноферментного анализа. Уровень антифосфолипидных антител (аАФЛ), умеренно превышающий референсные значения, зарегистрирован у 9 (20%) пациентов из 45 обследованных, в основном за счет изоформ IgA и IgM к  $\beta$ -2-гликопротеину 1 и изоформы IgM к кардиолипину. У 36 больных обнаружены следы аАФЛ, не достигающие нижней границы нормы. Авторы отмечают развитие тромботических осложнений и при отсутствии аАФЛ [20].

#### **Исследование маркеров почечной дисфункции**

Как показало исследование S. Araya et al. (2022), сывороточные уровни мочевины и креатинина при тяжелом течении COVID-19 повышаются в 56,8 и 20,5% соответственно; на фоне критического течения заболевания указанные параметры остаточного азота сыворотки повышаются у 59,8 и 36,4% пациентов соответственно, что указывает на нарушение азотовыделительной функции, вероятно, в рамках острого повреждения почек. Следует отметить, что указанные изменения регистрировались на фоне повышения сывороточного уровня тропонина Т у всех пациентов с тяжёлым течением заболевания [21].

В исследовании Z. Yang et al. (2020) у больных COVID-19, наряду с показателями мочевины и креатинина сыворотки крови, проводилось определение уровня гомоцистеина и цистатин С. Показано, что содержание всех исследуемых параметров в крови данных пациентов достоверно ( $p < 0,05$ ) коррелировало с тяжестью течения вирусной пневмонии (по данным компьютерной томографии), что позволяет рассматривать в качестве маркеров степени тяжести течения заболевания [22].

По данным U. Zahid et al. (2020), сниженный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) явля-

ется достоверным ( $p < 0,05$ ) предиктором высокого риска развития ОПП и летального исхода больных COVID-19 в течение 30 дней после госпитализации [23].

Помимо креатинина, по данным ряда авторов, риск развития ОПП у больных COVID-19 ассоциировался с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) и ферритина крови (D.G. Moledina et al., 2020), СРБ и КФК (M. Diebold et al., 2021), Д-димера (J. Pelayo et al., 2020) [24-26].

G. F. Bezerra et al. (2022) исследовали у больных COVID-19 уровни липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (липокалин 2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule 1, KIM-1), моноцитарного хемотаксического фактора 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) и нефрина. Авторы показали, что повышенные уровни таких специфических маркеров повреждения почечных канальцев, как NGAL и KIM-1, были достоверно ( $p < 0,01$ ) ассоциированы с риском смерти от ОПП так же, как и уровни креатинина и мочевины ( $p < 0,05$ ). При этом биомаркеры, связанные со структурными изменениями клубочков и воспалением, такие как мочевины и нефрин и MCP-1, не имели статистической значимости, в том числе в отношении летальности больных. Эти данные могут указывать на преимущественное вовлечение в патологический процесс при COVID-19 клеток почечных канальцев [27].

#### **Заключение**

Тяжёлое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 может способствовать поражению сердечно-сосудистой системы, в частности, развитию ТЭЛА, инфаркта миокарда, миокардита и перикардита. Ряд авторов указывает на возможность развития ОПП.

Анализ приведённых отечественных и зарубежных источников позволяет сделать вывод о возможности стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, вызываемых COVID-19. Тем не менее в литературе наблюдается некоторая противоречивость данных относительно возможности использования сердечных тропонинов, КФК-МВ, NT-pro-BNP в качестве предикторов их развития. Дальнейшее изучение таких биомаркеров, как ЛДГ, Д-димер, АКАт, гомоцистеин, цистатин С, липокалин 2, KIM-1 и других с целью применения для прогнозирования и своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и ОПП, является важным и перспективным направлением в терапии, кардиологии и нефрологии.

Кроме того, большая часть выполненных ранее работ посвящена отдельным аспектам поражения сердечно-сосудистой системы и почек и не рассматривает их как единую функциональную систему. В этой связи представля-

ется целесообразным проведение комплексного исследования с целью формирования целостного представления о патогенезе и клинической картине COVID-индуцированного кардиоренального синдрома.

#### Сведения об авторах статьи:

**Ямолдинов Наиль Равилевич** – ординатор кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК И ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: nail-yamoldinov@yandex.ru.

**Сарксян Денис Сосович** – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. Тел.: 8(341)264-64-39. E-mail: 1973@gmail.com.

**Дударев Михаил Валерьевич** – д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК И ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел.: 8(341)266-22-60. E-mail: fpk@igma.udm.ru.

**Мурзабаева Расима Тимерьяровна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzaeva@yandex.ru.

**Ахтарова Ляйсан Раилевна** – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ahtarova94@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 (22.02.2022) [Электронный ресурс]. – URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения: 15.05.2022).
2. COVID-19 Map [Электронный ресурс]. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения: 15.05.2022).
3. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания / О.Л. Барбараш [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 17-28.
4. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / А.В. Кравцова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 59-65. doi:10.37903/vsgma.2021.4.8
5. Структурно-функциональные особенности острого повреждения миокарда при поражении новой коронавирусной инфекцией / Д.А. Килин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 3(93). – С. 80-85.
6. Анализ госпитальной смертности от COVID-19 среди жителей Кабардино-Балкарской республики / З.А. Ахкубекова [и др.] // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 18-21. doi:10.224412/2074-1005-2021-6-18-21
7. Armentano, G.M. Effect of COVID-19 on cardiorenal axis: known or unknown universe? / G.M. Armentano, M.S Carneiro-Ramos // Braz J Med Biol Res. – 2022. – Vol. 55, e11932. doi:10.1590/1414-431X2022e11932
8. Abnormal apelin-ACE2 and SGLT2 signaling contribute to adverse cardiorenal injury in patients with COVID-19. X.T. Li [et al.]. Int J Cardiol. – 2021. – Vol. 336. – P. 123-129. doi:10.1016/j.ijcard.2021.05.029
9. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. A Lala [et al.]. J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76, № 5. – P. 533-546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
10. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. F. Zhou [et al.]. Lancet. – 2020. – Vol. 395(10229). – P. 1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
11. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. S. Shi [et al.]. JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5(7). – P. 802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
12. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т.В. Клыпа [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 6-20. doi:10.17816/clinpract34182
13. The prognostic role of cardiac troponin in hospitalized COVID-19 patients. I.H. Tanboğa [et al.]. Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 325. – P. 83-88. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.006
14. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. J.-J. Qin [et al.]. Hypertension. – 2020. – Vol. 76(4). – P. 1104-1112. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528
15. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. C. Huang [et al.]. Lancet. – 2020. – Vol. 395(10223). – P. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
16. Franks, C.E. Elevated Cardiac Troponin I Is Associated with Poor Outcomes in COVID-19 Patients at an Academic Medical Center in Midwestern USA. / C.E. Franks, M.G. Scott, C.W. Farnsworth // J Appl Lab Med. – 2020. – Vol. 5(5). – P. 1137-1139. doi:10.1093/jalm/jfaa092
17. Kim, C.W. COVID-19, cardiovascular diseases and cardiac troponins / C.W. Kim, W.S. Aronow. // Future Cardiol. – 2022. – Vol. 18(2). – P. 135-142. doi:10.2217/fca-2021-0054
18. Хавкина, Д.А. Лабораторные особенности поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 и других острых респираторных вирусных инфекциях / Д.А. Хавкина, П.В. Чухляев, Т.А. Руженцова. // Академия медицины и спорта. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 5-7. doi:10.15829/2712-7567-2021-32
19. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом) / О.В. Благова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 85-97. doi:10.15829/1560-4071-2020-4054
20. Катастрофический антифосфолипидный синдром при COVID-19 / Ю.С. Полушин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 17-26. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26
21. Organ function biomarker abnormalities, associated factors and disease outcome among hospitalized patients with COVID-19. S. Araya [et al.]. Biomark Med. – 2022. – Vol. 16(6). – P. 417-426. doi:10.2217/bmm-2021-0681
22. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. Z. Yang [et al.]. Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12(7). – P. 6037-6048. doi:10.18632/aging.102999
23. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. U. Zahid [et al.]. Am J Nephrol. – 2020. – Vol. 51(10). – P. 786-796. doi:10.1159/000511160
24. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. D.G. Moledina [et al.]. Am J Kidney Dis. – 2021. – Vol. 77(4). – P. 490-499. doi:10.1053/j.ajkd.2020.12.007
25. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. M. Diebold [et al.]. Swiss Med Wkly. – 2021. – Vol. 151, w20482. doi:10.4414/sm.w.2021.20482
26. Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. J. Pelayo [et al.]. Cardiorenal Med. – 2020. – Vol. 10(4). – P. 223-231. doi:10.1159/000509182

27. Urinary tubular biomarkers as predictors of death in critically ill patients with COVID-19. G. F. Bezerra [et al.]. *Biomarkers in medicine*. – 2022. – Vol. 16(9). – P. 681–692. doi:10.2217/bmm-2021-0631

## REFERENCES

- Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)", version 15 (22.02.2022) [Electronic resource]. – URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf) (Accessed 05/15/2022). (in Russ).
- COVID-19 Map [Electronic resource]. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Accessed 05/15/2022). (in Eng.).
- Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalov V.V., Zvereva T.N., Kochergina A.M. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9(2), 17-28. (in Russ).
- Kravtsova A.V., Gulyaeva A.A., Golovanova E.D., Airapetov K.V. Damage to the cardiovascular system in COVID-19. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. 2021; 4(20). (in Russ). doi:10.37903/vsgma.2021.4.8
- Kilin D.A., Dudarev M.V., Malinin O.V., Sarkisyan D.S., Anikaev V.P. Structural and functional features of acute myocardial injury in new coronavirus infection. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021; 16 (3 (93)), 80-85. (in Russ).
- Akhkubekova Z.A., Aramisova R.M., Timmoeva L.A., Kerimov M.B., Karagulova D.A., Kubatieva E.M., Gergova D.A., Gideon A. Analysis of hospital mortality from COVID-19 among residents of the Kabardino-Balkarian republic. *Difficult patient*. 2021; 19(6), 18-21. (in Russ). doi: 10.224412 / 2074-1005-2021-6-18-21
- Armentano G.M., Carneiro-Ramos M.S. Effect of COVID-19 on cardiorenal axis: known or unknown universe? *Braz J Med Biol Res*. 2022 Mar 21;55:e11932. (in Eng.). doi:10.1590/1414-431X2022e11932
- Li X.T., Zhang M.W., Zhang Z.Z., Cao Y.D., Liu X.Y., Miao R., Xu Y., Song X.F., Song J.W., Liu Y., Xu Y.L., Li J., Dong Y., Zhong J.C. Abnormal apelin-ACE2 and SGLT2 signaling contribute to adverse cardiorenal injury in patients with COVID-19. *Int J Cardiol*. 2021;336:123-129. (in Eng.). doi:10.1016/j.ijcard.2021.05.029
- Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L., Russak A.J., Paranjpe I., Richter F., Zhao S., Somani S., Van Vleck T., Vaid A., Chaudhry F., De Freitas J.K., Fayad Z.A., Pinney S.P., Levin M., Charney A., Bagiella E., Narula J., Glicksberg B.S., Nadkarni G., Mancini D.M., Fuster V.; Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-546. (in Eng.). doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
- Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. (in Eng.). doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. (in Eng.). doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
- Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel I.A., Andreychenko S.A., Minets A.I., Kolyshkina N.A., Troitsky A.V. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Journal of clinical practice*. 2020;11(2):6–20. (in Eng.). doi:10.17816/clinpract34182
- Tanboğa I.H., Canpolat U., Özcan Çetin E.H., Kundi H., Turan S., Celik O., Ata N., Çay S., Özeke Ö., Kaymaz C., Topaloğlu S. The prognostic role of cardiac troponin in hospitalized COVID-19 patients. *Atherosclerosis*. 2021;325:83-88. (in Eng.). doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.006
- Qin J.J., Cheng X., Zhou F., Lei F., Akolkar G., Cai J., Zhang X.J., Blet A., Xie J., Zhang P., Liu Y.M., Huang Z., Zhao L.P., Lin L., Xia M., Chen M.M., Song X., Bai L., Chen Z., Zhang X., Xiang D., Chen J., Xu Q., Ma X., Touyz R.M., Gao C., Wang H., Liu L., Mao W., Luo P., Yan Y., Ye P., Chen M., Chen G., Zhu L., She Z.G., Huang X., Yuan Y., Zhang B.H., Wang Y., Liu P.P., Li H. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension*. 2020;76(4):1104-1112. (in Eng.). doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. (in Eng.). doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Franks C.E., Scott M.G., Farnsworth C.W. Elevated Cardiac Troponin I Is Associated with Poor Outcomes in COVID-19 Patients at an Academic Medical Center in Midwestern USA. *J Appl Lab Med*. 2020;5(5):1137-1139. (in Eng.). doi:10.1093/jalm/jfaa092
- Kim C.W., Aronow W.S. COVID-19, cardiovascular diseases and cardiac troponins. *Future Cardiol*. 2022;18(2):135-142. (in Eng.). doi:10.2217/fca-2021-0054
- Khavkina D.A., Chukhlyayev P.V., Ruzhentsova T.A. Laboratory features of cardiovascular injury in COVID-19 and other acute respiratory viral infections. *Academy of Medicine and Sports*. 2021;2(3):5-7. (in Russ). doi:10.15829/2712-7567-2021-32
- Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4054. (in Russ). doi:10.15829/1560-4071-2020-4054
- Polushin Yu.S., Gavrilova E.G., Shlyk I.V., Lapin S.V., & Tkachenko O.Yu. Catastrophic antiphospholipid COVID-19 syndrome. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 18(1), 17-26. (in Russ). doi:10.21292/2078-5658-2021-18-1-17-26
- Araya S., Tsegay Y.G., Atlaw A., Aragaw M., Tadlo G., Tsegay N., Kahase D., Gebreyohanes Z., Bitew M., Berhane N. Organ function biomarker abnormalities, associated factors and disease outcome among hospitalized patients with COVID-19. *Biomark Med*. 2022;16(6):417-426. (in Eng.). doi:10.2217/bmm-2021-068
- Yang Z., Shi J., He Z., et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6037-6048. (in Eng.). doi:10.18632/aging.102999
- Zahid U., Ramachandran P., Spitalewitz S., Alasadi L., Chakraborti A., Azhar M., Mikhailina G., Sherazi A., Narh J.T., Khattar P., Bedi P. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: An Inner City Hospital Experience and Policy Implications. *Am J Nephrol*. 2020;51(10):786-796. (in Eng.). doi:10.1159/000511160
- Moledina D.G., Simonov M., Yamamoto Y., Alausa J., Arora T., Biswas A., Cantley L.G., Ghazi L., Greenberg J.H., Hinchcliff M., Huang C., Mansour S.G., Martin M., Peixoto A., Schulz W., Subair L., Testani J.M., Ugwuowo U., Young P., Wilson F.P. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(4):490-499.e1. (in Eng.). doi:10.1053/j.ajkd.2020.12.007
- Diebold M., Schaub S., Landmann E., Steiger J., Dickenmann M. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w20482. (in Eng.). doi:10.4414/smww.2021.20482
- Pelayo J., Lo K.B., Bhargava R., Gul F., Peterson E., DeJoy Iii R., Salacup G.F., Albano J., Gopalakrishnan A., Azmaiparashvili Z., Patarroyo-Aponte G., Rangaswami J. Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *Cardiorenal Med*. 2020;10(4):223-231. (in Eng.). doi:10.1159/000509182
- Bezerra G.F., Meneses G.C., Albuquerque P.L., Lopes N.C., Santos R.S., da Silva J.C., Mota S.M., Guimarães R.R., Guimarães F.R., Guimarães Á.R., Adamian C.M., de Lima P.R., Bandeira I.C., Dantas M.M., Junior G.B., Oriá R.B., Daher E.F., Martins A.M. Urinary tubular biomarkers as predictors of death in critically ill patients with COVID-19. *Biomark Med*. 2022;16(9):681-692. (in Eng.). doi: 10.2217/bmm-2021-0631

Ж.С. Бейсекеева<sup>1</sup>, А.И. Самойленко<sup>2</sup>, С.А. Кочергин<sup>3</sup>, Д.Е. Кулумбетова<sup>4</sup>  
**БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕМБРАННО-  
 ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ**

<sup>1</sup>Клиника Медпрайм, г. Москва

<sup>2</sup>Офтальмологическая клиника доктора Самойленко, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

<sup>4</sup>Независимый автор

Бессосудистые структуры глаза, такие как роговица, хрусталик, аваскулярная макулярная зона, трабекулярный аппарат и склера, больше всего зависят от состава внутриглазной жидкости и заметно изменяют свою структуру и функции при первичной глаукоме. Нарушение циркуляции водянистой влаги и внутриглазной интерстициальной жидкости лежит в основе патогенеза первичной глаукомы. При глаукоме нарушение водно-метаболической функции пигментного ретинального и/или цилиарного эпителия приводит к образованию интерстициальной жидкости, богатой кислородом и белками, которая окисляет экстрацеллюлярный матрикс трабекулярной сети и нейросенсорной сетчатки. Каскад биохимических изменений в тканях глаза в виде повышения уровня матриксных металлопротеиназ, цитокинов, глутамата, признаков оксидативного стресса приводит к изменению структуры гликопротеинов и протеогликанов и, следовательно, структуры склеры, роговицы, сетчатки и стекловидного тела. В результате этих сдвигов гомеостаза активируется синтез белков экстрацеллюлярного матрикса в трабекулярной сети и решетчатой пластинке, а также активируются астроциты преламинарной части зрительного нерва. Мюллеровы клетки играют огромную роль во взаимодействии сетчатки и стекловидного тела, и в процессе глимфатического оттока жидкости из толщи сетчатки.

**Ключевые слова:** глаукома, глимфатический ток, глутамат, астроциты, пигментный эпителий сетчатки, интегрин, экстрацеллюлярный матрикс.

J.S. Beisekeeva, A.I. Samoylenko, S.A. Kochergin, J.E. Kulumbetova  
**MEMBRANE-GLYMPHATIC THEORY OF PRIMARY GLAUCOMA  
 ETIOPATHOGENESIS: BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL EVIDENCES**

Avascular structures of the eye such as a cornea, a lens, a fovea region, trabecular meshwork, and sclera are dependent from the compound of intraocular fluid and significantly change their structure in glaucoma. An impairment of glymphatic intraocular fluid flow is one of the main element of glaucoma pathogenesis. In glaucoma the disturbance in water-metabolic exchange in the retinal pigment epithelium leads to sweeping of the interstitial fluid rich with oxygen and newly expressed proteins. This fluid changes the compound of the extracellular matrix of neurosensory retina and initiate an inflammation, and also leads to vessels constriction, capillaries obliteration which eventually result in death of the ganglion cells and neuroglia. Changed biochemical reactions in eye tissues result in elevated level of glutamate, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines and oxidative stress reactions that eventually leads to alteration of the structure of glycoproteins and proteoglycans. This results in certain gene expression with accumulation of an extracellular matrix proteins, and activation of astrocytes in the prelaminar part of the optic disc. The Muller cells play a crucial role in interstitial fluid flow between the vitreous body and the retina. Further research work in interstitial fluid flow for confirming membrane-glymphatic theory is needed with the development of new etiopathogenic pathways of glaucoma treatment.

**Key words:** glaucoma, glymphatic flow, glutamate, astrocytes, retinal pigment epithelium, integrins, extracellular matrix.

На сегодняшний день считается, что нарушение глимфатической циркуляции межтканевой жидкости в центральной нервной системе лежит в основе патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний [1,2]. Наличие глимфатической циркуляции спинномозговой жидкости (СМЖ) в зрительном нерве [3] и в толще сетчатки в сторону головного мозга также доказано у грызунов [4]. Гипотеза о том, что нарушение глимфатической циркуляции лежит в основе этиопатогенеза первичной глаукомы [3,4] была нами развита в мембранно-глимфатическую теорию ее этиопатогенеза [5]. На сегодняшний день накоплено много данных о биохимических изменениях внутриглазной жидкости (ВГЖ) при первичной глаукоме. Также при глаукоме отмечены морфологические изменения практически во всех тканях глаза: роговице, конъюнктиве, трабекулярной сети, склере и ее решетчатой пластинке, хориоиде, стекловидном теле и, конечно, в сетчатке и головке зрительного нерва.

Цель исследования – осветить все вышеперечисленные изменения с точки зрения глимфатической циркуляции жидкости в глазу и дать подтверждения мембранно-глимфатической теории первичной глаукомы на основе известных клинко-лабораторных проявлений первичной глаукомы.

#### **Материал и методы**

Для достижения цели исследования нами были проведены обзор и анализ данных отечественной и зарубежной научной литературы.

#### **Результаты и обсуждение**

При первичной глаукоме, независимо от уровня повышения внутриглазного давления (ВГД), отмечаются признаки асептического воспаления во всех отделах глаза [6-8], изменение экстрацеллюлярного матрикса [9-11], активация иммунной системы [12-14] и ремоделирование физиологической экскавации в глаукоматозную [15,16]. Глаз, как и мозг, – это орган, в котором во внутренних структурах течет глимфатическая интерстициальная

жидкость, переходящая в лимфатическую циркуляцию через наружные и менингеальные оболочки. Внутриглазная жидкость (ВГЖ) является частью интерстициальной лимфатической жидкости по аналогии со спинномозговой жидкостью (СМЖ) в головном мозгу, являющейся очистительной субстанцией и основным элементом лимфатического тока. Нормальные физиологические процессы в глазу обеспечиваются функционированием гематофтальмического барьера (ГОб) на уровне пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и эндотелия сосудов хориокапилляров (внешнего) и эндотелия сосудов сетчатки (внутреннего) и гематоводным барьером (ГВБ) на уровне эпителия цилиарного тела и эндотелия сосудов цилиарного тела. В связи с этим необходимо осветить межклеточные гистологические и биохимические взаимодействия в тканях глаза, которые обеспечивают ток тканевой жидкости, смешивающейся с циркулирующей ВГЖ.

#### **Гистологические аспекты мембранно-лимфатической теории**

Базальная мембрана ретинального пигментного эпителия (РПЭ) как и базальные мембраны цилиарного эпителия содержат коллаген IV, фибронектин, ламинин, хондроитин и гепарансульфат. В некоторых работах сообщается о незначительном присутствии ламинина в базальной мембране макулярного ретикулярного пигментного эпителия (РПЭ) [17], но известно, что он синтезирует ламинины, включая ламинин-5, и присоединяется к этому белку экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) при помощи  $\alpha 3$ - и  $\alpha 6$ -содержащих интегринов [18]. Коллагеновые фибриллы мембраны Бруха распространяются в межсосудистые септы, фиксируя хориокапилляры в жесткой сети, сохраняя открытыми их просвет, обуславливая аутофлуоресценцию друз [19,20]. В углу передней камеры ЭЦМ юкстаканаликулярной сети соединяется с клетками, выстилающими трабекулярные балки через коллаген IV, фибронектин и ламинин [21]. Экстраклеточные депозиты, находящиеся в макулярной зоне в виде базальных ламинарных отложений, в трабекулярной сети в области юкстаканаликулярной сети, а также между продольными мышечными волокнами цилиарного тела, имеют схожую гистологическую структуру, что позволило нам предположить, что метаболические продукты дренирующейся в этих зонах жидкости с возрастом стимулируют отложение депозитов. Фибриллы ламинина во внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха играют роль якорных

филаментов для базальной мембраны РПЭ и напоминают структуру якорных филаментов и чешуек из ламинина в базальной мембране эпителия роговицы [17]. При этом важно отметить изменение структуры роговицы при первичной глаукоме в виде изменения состава гликозаминогликанов, коллагена, эластина, снижения ее чувствительности, плотности эндотелиальных клеток и нарушения водно-солевого обмена [22], а также в виде нарушения функций клеток ретикулярной системы [23]. Интересно отметить повышение экспрессии генов синтеза коллагена IV и эластина астроцитами в преламинарной части диска зрительного нерва (ДЗН) и решетчатой мембране при первичной глаукоме [24]. Структуры глаза, участвующие в водном транспорте: роговица, комплекс мембрана Бруха – ретинальный пигментный эпителий – хориокапилляры (МБ-РПЭ-ХК), цилиарное тело [25], а также трабекулярная сеть с дальнейшими коллекторами в конъюнктиве, склера и сетчатка [6,9,11] претерпевают дегенеративно-воспалительные структурные изменения при глаукоме.

Интегрины выступают в качестве рецепторов, участвующих в реакциях адгезии клетка-клетка и клетка-внеклеточный матрикс, а также в передаче сигналов, регулирующих экспрессию генов и пролиферацию, взаимодействуя с белками группы каскада Rho-киназы, тирозинкиназами и ионными каналами [9,26,27]. Интегрин  $\alpha 5\beta 1$ , – это рецептор фибронектина, при растягивании фибрил которого нарушается взаимодействие между ними, что приводит к нарушению передачи сигнала от интегрин. Фибронектин – это основной белок ЭЦМ, на который при его формировании опираются волокна коллагена, ламинина и фибриллина. При этом фибронектин и его рецепторы регулируют продукцию матриксных металлопротеиназ (ММП) и организацию клеточного цитоскелета в ответ на механическое растяжение тканей при повышении ВГД [10,28]. Сборка волокон фибронектина происходит через сигналы от интегринов  $\alpha 5\beta 1$  и  $\alpha v\beta 3$ , находящихся в трабекулярной сети и клетках Шлеммова канала. В эксперименте активация данных интегринов дексаметазоном и TGF- $\beta 2$  приводит к глаукоме [10]. Интегрин  $\alpha 4\beta$  экспрессируется на тучных клетках. Тучные клетки – представители мононуклеарных тканевых макрофагов (ретикуло-эндотелиальная система), содержатся в конъюнктиве, склере, роговице, лимбе, хориоиде, цилиарном теле, радужке, премакулярной и преоптических сумках стекловидно-

го тела, оболочках зрительного нерва и находятся в толще соединительной ткани преимущественно паравазально [29-31]. При этом в эксперименте доказано, что высвобождение гранул тучных клеток приводит к нарушению межклеточных плотных контактов клеток РПЭ, образованных белками клеточной адгезии окклюдина и кадгерина-5, что приводит к нарушению структуры и функции наружного ГОБ [32]. При этом важно отметить, что помимо выхода провоспалительных медиаторов при дегрануляции тучные клетки постоянно вырабатывают TGF  $\beta$ , GM-CSF и ИЛ-4, а также могут выступать в роли антигенпрезентативных клеток [33]. Тучные клетки взаимодействуют с нейроиммунной системой, выделяя нейротрофические факторы [34], а нейроны, активированные тучными клетками, вырабатывают вещество P. Также в эксперименте тучные клетки играют ключевую роль в облитерации капилляров и неоваскуляризации при оксидативной ретинопатии [35]. Таким образом, тучные клетки влияют на проницаемость эпителиальных мембран через модуляцию всех межклеточных контактов, участвуют в неоангиогенезе, и активируются иммуноглобулинами, цитокинами, нейромедиаторами, ферментами, нейропептидами, гормонами, факторами роста, оксидом азота, травмой, гипоксией и другими физико-химическими факторами.

Кортекс стекловидного тела связан с внутренней пограничной мембраной (ВПМ) сетчатки через адгезивные молекулы ЭЦМ (фибронектин, ламинин, оптицин, фибронектин, хондроитин) и гепарансульфат [36,37]. Люцифер желтый, краситель с молекулярной массой, сопоставимой с флюоресцеином, определяющим все межклеточные контакты нервной ткани, при эндовитреальном введении окрашивает все типы колбочек [38]. Пероксидаза хрена при эндовитреальном введении также обнаруживается в межклеточном пространстве сетчатки [39], но ее движение прерывается на уровне плотных межклеточных контактов РПЭ. Таким образом, между стекловидным телом и ВПМ через якорные чешуйки фибриллярных белков и клетки глии обеспечивается контакт витреоретинального интерфейса. Интересно отметить, что палочки не окрашиваются люцифером желтым. Высокие клетки беспигментного цилиарного эпителия *pars plana* в области базиса стекловидного тела содержат виментин – широко распространенный в различных тканях белок оксидативного стресса и одновременно маркер астроцитов.

Пигментный и беспигментный эпителии в отростках цилиарного тела соединены преимущественно щелевыми контактами, что свидетельствует о едином метаболическом синцитиуме между ними. Щелевой контакт обеспечивает несколько функций: распространение возбуждения и регулирование роста и развития клетки путем перехода ионов  $Ca^{2+}$  и низкомолекулярных соединений (Mg до 1,5кД). Например, белок щелевого контакта коннексин 34 (СД34), образуя коннексоны, обеспечивает взаимодействие между мембранами аксонов ганглионарных клеток и глиальных астроцитов, при этом растяжение сетчатки нарушает их взаимодействие [40], а блокада рецептора коннексина при экспериментальной глаукоме обладает нейропротекторным действием [41].

Супрахориоидальное пространство заполнено рыхлыми соединительнотканскими волокнами толщиной 30 мкм, вплетающимися и в сосудистую, и в склеру. Склера является бессосудистой тканью, за исключением эписклеры и участков прободения цилиарных сосудисто-нервных пучков, и участвует в оттоке ВГЖ через толщу из супрахориоидального пространства [42].

#### **Биохимические аспекты мембранно-глимфатической теории**

Дополнительные механизмы секреции и абсорбции ВГЖ в цилиарном теле не известны, но считается, что в основе секреции лежат ультрафильтрация плазмы и пассивная градиентная диффузия по межклеточным щелям, связанная с транспортом белков и ионными каналами, и активный транспорт. Фермент  $Na^+/K^+$  АТФаза обеспечивает до 62% объема секреции ВГЖ. Считается, что карбангидраза (II, IV) беспигментного эпителия участвует в регуляции обмена  $Cl^-/HCO_3^-$ ,  $Na^+/H^+$ /лактата между эпителием цилиарных отростков и влажной передней камеры. При этом в составе ВГЖ помимо ионов находятся пируват, лактат, перекись водорода, глюкоза, альбумины, глобулины, сериновые каталазы, пероксидазы и аскорбиновая кислота [43]. Фенестрированные капилляры цилиарных отростков содержат поры размером  $10^3$  нм. Установлено, что интерстициальный ток жидкости через нейропилы в эксперименте подчиняется законам диффузии [44], а ток воды в слое МБ-ПЭС-ХК при целостности базальных мембран зависит от градиента гидростатического давления между этими слоями и кислотно-щелочного состава, т.е. от баланса концентрации катионов и анионов.

Ретинальный пигментный эпителий – уникальный слой клеток, которые выполняют эпителиальную, фагоцитарную и глиальную функции [45], а также выполняют нейроэндокринные функции, выделяя нейротрофические и сосудистые факторы (PEDF, VEGF и др.) [46]. При этом важно заметить, что рецептор ламинина, экспрессирующийся на эндотелиальных клетках, ганглионарных клетках сетчатки и клетках Мюллера, является корцептором и к PEDF [46,47]. Клетки РПЭ прикрепляются к базальной мембране при помощи полудесмосома, а между собой образуют плотные контакты из окклюдина, кадгерина и других белков. Клетки РПЭ имеют полярную дифференцировку, поэтому их апикальная и базальная части различаются как структурно, так и функционально, при этом актиновые филаменты плотно уложены в апикальной части РПЭ. Водно-метаболический транспорт РПЭ осуществляется через взаимодействие с рецепторами к допамину, серотонину, адреналину, АТФ, пуринергическим соединениям благодаря наличию взаимодействующих транспортных систем:  $\text{Cl}^-$  и  $\text{Ca}^{2+}$  ионных каналов, G-белоксопряженные рецепторы (GPCR), аквапорины 3,5,7,8,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФаза,  $\text{H}^+$ -лактатный буфер и др. Трансмембранная  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФаза в норме находится на апикальной поверхности РПЭ. Она регулирует транспорт веществ и воды через плотные межклеточные контакты и может менять свое положение на мембране [48]. При снижении уровня  $\text{K}^+$  активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы снижается, что приводит к открытию межклеточных плотных контактов и пропусканию белков и липидов через РПЭ. Также известно, что механическое давление на ткань сетчатки приводит к открытию плотным и фокальным межклеточным контактам [40,49], вероятно, через активацию актиновых филаментов [50]. РПЭ экспрессирует гены, подтверждающие участие этих клеток в процессах окислительного фосфорилирования, синтеза АТФ и рибосом, транспорта глутамата и дофамина, метаболизма аминокислот, а также в фосфатидилинозитоловом сигнале [51]. Клетки РПЭ испытывают огромный оксидативный стресс из-за фотоокисления и высокого  $\text{pO}_2$ , который равен таковому в капиллярах хориоидеи [52]. В митохондриях РПЭ, вероятно, происходят окислительное фосфорилирование и синтез АТФ, так как для трансмембранного активного транспорта ионов нужна энергия. При нарушении энергетической поддержки нарушается трансмембранный ионный баланс, что может привести к накоплению жидкости в

наружных слоях сетчатки. В РПЭ также экспрессируются гены белков, участвующих в защите от оксидативного стресса, гены белков системы комплемента, гены интерлейкинов 6,8 и глюконеогенеза. Ген миоцилина MYOC экспрессируется в РПЭ с высокой индивидуальной вариабельностью также, как и группа генов, ответственных за взаимодействие рецепторов экстрацеллюлярного матрикса: гликопротеины, вовлеченные в локальную клеточную адгезию, и белки взаимодействия межцитоклиновых рецепторов. Гены системы гистосовместимости МНС также экспрессируются в РПЭ с высокой индивидуальной вариабельностью [51].

РПЭ впитывает  $\text{H}_2\text{O}$  как эпителий других систем организма, например кишечный, но этот транспорт связан не с  $\text{Na}^+$  помпой, а с митохондриальным метаболизмом кислорода. Известно, что экстрацеллюлярная концентрация  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$  важный фактор транспорта  $\text{H}_2\text{O}$  через РПЭ [53]. Также известно, что повышение кислотности субретинального пространства и гиперосмолярность клеток РПЭ приводят к повышению проницаемости наружного ГОБ при диабетической ретинопатии [54]. Процесс абсорбции субретинальной жидкости из-под фоторецепторов через РПЭ в хориокапилляры полностью ингибируется при наличии 2,4-динитрофенола, т.е. при разобщении окислительного фосфорилирования, и уменьшается значительно при наличии цАМФ [55]. Первый факт вместе с данными об экспрессии генов свидетельствует о наличии процессов активного транспорта с затратой АТФ и о процессах окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток РПЭ. Второй факт говорит о вероятном наличии Gi/Gt/Gq-белковых рецепторов, которые при активации холинергическими или адренергическими медиаторами приводят к образованию вторичных медиаторов вроде аденилатциклазы или фосфатидилинозитола, которые регулируют ионный и водный транспорт через клеточные мембраны. Биодоступность глазных капель достигает 75% практически как при внутривенном введении, которые проникают через специфические рецепторы, напрямую диффундируя через конъюнктиву, коллагеновые фибриллы роговицы и склеры при участии транспортеров, особенно липофильных, при этом имеет значение заряд молекулы вещества. Повышение оттока ВГЖ и снижение ее секреции при действии на  $\alpha_2$  или  $\beta_2$  адренорецепторы (Gi/Gs-белковые рецепторы) также происходят через понижение концентрации цАМФ в клетке. Нейропротек-

торное действие  $\alpha 2$ -адреномиметиков [56], галантамина [57], простагландинов [58] может быть обусловлено не только улучшением оттока ВГЖ через увеосклеральный или трабекулярные пути оттока, но и прямым оттоком интерстициальной жидкости из толщи сетчатки через РПЭ в сторону хориоидеи, активацией паравазального оттока и, соответственно, снижением тока жидкости в сторону стекловидного тела. Простагландины помимо воздействия на ЭЦМ улучшают васкуляризацию тканей. Действие их обусловлено простаноидными FP и EP<sub>1-4</sub> рецепторами, расположенными как на мембране клеток, так и внутри них. Иммуногистохимически FP и EP рецепторы были обнаружены на конъюнктиве, склере, эпителии и эндотелии роговицы, трабекулярной сети, цилиарных отростках, цилиарных мышцах, строме хориоидеи и радужки, но и на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов фиброзной и сосудистой оболочек глаза, в интрасклеральных нервных сплетениях, вокруг коллекторных канальцев и водяных вен, но и в толще сетчатки в слое нервных волокон, ганглионарном, внутреннем ядерном слоях, внутренних сегментах фоторецепторов и капиллярах сетчатки, но менее выражено [61]. Вероятно, продукты метаболизма аналогов простагландинов могут играть роль вторичных медиаторов обмена фосфолипидов, которые, воздействуя на трансмембранные G-белки, изменяют не только транскрипцию белков ЭЦМ через EP<sub>1-4</sub>/FP ядерные рецепторы, но и межтканевую проницаемость жидкости через РПЭ в сторону ЭЦМ хориоидеи и склеры через активацию K<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> каналов. При этом увеличивается увеосклеральный и паравазальный отток во всех отделах глаза. Вероятно, такой же гипотензивный механизм реализуется и через ингибиторы фермента Rho киназы [62], участвующего в метаболизме цГМФ, который регулирует не только натриевые каналы фоторецепторов в каскаде трансдукции, но и все G-белок сопряженные процессы. Сосуды хориоидеи, выделяя эндотелин-1, также могут влиять на проницаемость наружного РПЭ [63]. Необходимо отметить, что перерезка вегетативных нервных волокон от крылонебного узла прекращает синтез оксида азота в хориоидеи и рефлекторному повышению его секреции в сетчатке [64]. Белок миоциллин, экспрессируемый в ЭЦМ трабекулярной сети, склере, роговице, радужке, а также в сетчатке и зрительном нерве, имеет трехмерную структуру с актиновым доменом. Вероятно, основной функцией этого белка в глазу является обеспечение тока

тканевой/глимфатической жидкости. В этой связи следует отметить, что белок бестрофин, экспрессируемый в различных тканях глаза и ответственный за развитие макулодистрофии Беста, играет важную роль в поддержании ВГД у грызунов.

#### **Сократительная способность сетчатки**

Известно, что в сетчатке позвоночных колбочки и РПЭ способны к сокращению под воздействием света и допамина через допаминорные (D1,D2) и простагландиновые (E1,E2) рецепторы [65-67]. Мюллеровы клетки синтезируют NO и, соответственно, содержат в своей структуре актин [68]. У позвоночных актиновые филаменты обнаруживаются в области наружной пограничной мембраны в виде сот в местах, замыкающих межклеточные контакты (zonula occludens) отростков клеток Мюллера между собой и с внутренними сегментами палочек, а также вдоль дендритных синапсов биполяров, горизонтальных и Мюллеровых клеток [69,70]. Мускариновые G-белокрегулируемые рецепторы (M1-M5) находятся на клетках РПЭ и палочках (M1), практически по всей толще сетчатки: биполярные (M1,M4,M5), амакриновые (M2-M4), горизонтальные (M1), ганглионарные (M1-M5), а также на эндотелии ретинальных артериол (M3) [71,72]. При этом известно, что в структуре M-холиномиметиков имеется эндотелиальный релаксирующий фактор. Мюллеровы (M1, M4) и амакриновые (M4) клетки, содержащие на своей мембране мускариновые рецепторы, активация которых приводит к повышению выживаемости ганглионарных клеток, защищают от токсичного эффекта  $\beta$ -амилоида и избытка глутамата [72]. Перициты содержат в своей цитоплазматической мембране актин и миозин. Ацетилхолин приводит к Ca<sup>2+</sup>-зависимому сокращению перицитсодержащих ретинальных капилляров, особенно в местах бифуркации [73]. Важно напомнить, что активация M-рецепторов через мембранные Gq Gi- и Go-белки приводит к активации цАМФ и фосфолипазы C $\beta$  и к повышению уровня внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и протеинкиназы C, а также малых ГТФаз, таких как Rho и Ras, с последующей активацией фосфоинозитид-3-киназы, митогенактивированной протеин киназы [70].

На клетках РПЭ находится G-белок, ассоциированный с GPR-143-допаминорным рецептором, активация которого L-DOPA приводит к повышению секреции PEDF, снижению VEGF и прекращению экзосомального транспорта из клетки [74]. Допамин, секретиремый нейронами сетчатки днем, при этом

блокирует рецептор GPR-143. Амакриновые клетки считаются единственным источником дофамина в сетчатке, однако известно, что клетки РПЭ могут секретировать допамин при их пересадке в таламус [75], а PEDF обладает нейротрофическим и нейротрофическим эффектом на клетки таламуса [76]. Допамин играет важную роль во взаимодействии циркадного ритма и функции РПЭ [74], а также во многих нейродегенеративных заболеваниях головного мозга. При этом важно отметить регуляторную функцию светочувствительных ганглионарных клеток макулярной зоны, синхронизирующих внутренние осцилляции с циклом свет – темнота и взаимодействующих с пинеалоцитами эпифиза, которые при участии моноаминов секретируют мелатонин – важнейший регулятор циркадного ритма, обеспечивающий функционирование зрительного анализатора [77].

#### **Иммунологические и биохимические изменения при глаукоме**

Адгезивные молекулы ЭЦМ играют важную роль в миграции лейкоцитов через ГРБ и ГВБ, тем самым участвуя в иммунологически опосредованных реакциях [10,78]. Эксперименты на мышах и крысах показывают, что лимфоциты в норме располагаются в сетчатке, а активированные лимфоциты могут инфильтрировать нормальную сетчатку при интактном барьере эндотелия ретинальных сосудов, проходя через мембрану Бруха и РПЭ при участии сигналов от цитокинов, хемокинов и интегринов [78]. Представители моноцитарных макрофагов – клетки микроглии и периваскулярные макрофаги – полностью обновляются в сетчатке за 6-12 месяцев [78,79]. При этом клетки микроглии располагаются в юкстапапиллярной и периферической сетчатках в слое ганглионарных клеток, во внутреннем и наружном плексиформном слоях и в слое фоторецепторов. Учитывая, что клетки РПЭ экспрессируют не только белки некоторых интегринов, но и белки главного комплекса гистосовместимости [78,80], становится понятным их потенциальное участие в аутоиммунных процессах. При первичной глаукоме глаз перестает иметь иммунопривлекательный статус, поскольку значительно изменяется белковый состав водянистой влаги, в которой преобладают иммунные маркеры хронического воспаления: TGF- $\beta$ , TNF $\alpha$ , Ил-6, Ил-8, Ил-4, Ил-7, Ил-1 $\beta$  – и другие маркеры. Ил-6 и Ил-8 повышаются при первичной глаукоме так же, как и при диабетической ретинопатии [63], при этом Ил-6 через оксид азота может повышать синтез VEGF, а Ил-8

влияет на белки адгезии и межклеточный контакт, являясь фактором, способствующим облитерации капилляров сетчатки. Известно, что Ил-6 под действием цитокинов экспрессируется клетками РПЭ. Установлено, что нестабильное течение глаукомы, потребовавшее оперативного вмешательства, было связано с активацией системы комплемента, а изменение значений аполипопротеина D (APOD), антигена дифференциации моноцитов (CD14), коллагена  $\alpha 1$  (XVIII), кадгерина и других белков были связаны с прогрессией глаукомных дефектов поля зрения. Фактор, выделяемый пигментным эпителием (PEDF), серпиновый белок, который клеточно-специфически воздействует на ткани сетчатки, обладает нейротрофическим и нейротрофическим действием, максимально концентрируется в экстрацеллюлярном матриксе фоторецепторов и имеет взаиморегулирующий эффект с VEGF, что приводит к апоптозу клеток сосудистого эндотелия [46,74]. Он является блокатром некоторых сериновых протеаз, являющихся активаторами матриксных металлопротеиназ, Иммуномодулирующий белок TGF- $\beta$ , активно высвобождающийся из тканей и клеток при первичной глаукоме активизирует синтез белков ЭЦМ. Растяжение тканей при повышении ВГД через ядерно-интегриновые сигналы приводит не только к синтезу белков ЭЦМ [10], но и под воздействием провоспалительных цитокинов к повышенному синтезу матриксных металлопротеиназ [28], в основном, MMP 1, 2, и 9, расщепляющих коллаген, желатин, ламинин, фибронектин, энтактин и активирующихся сериновыми протеазами (трипсином, химазой, плазмином) и другими факторами. Глутамат является основным нейромедиатором фоторецепторов сетчатки. Экстрацеллюлярный избыточный глутамат нарушает функции биполярных и вызывает гибель ганглионарных клеток, и его повышенная концентрация наблюдается в стекловидном теле у больных глаукомой [6].

У больных первичной глаукомой отмечаются снижение концентрации оксида азота и повышение уровня лактата и лактатдегидрогеназы во влаге передней камеры в сравнении с контролем. В норме аскорбиновая кислота содержится в витреальной полости в концентрации в 10 раз выше, чем во влаге передней камеры, при этом во влаге передней камеры ее концентрация выше в 20-30 раз, чем в плазме, а в слезе ее меньше в 5 раз, чем в передней камере [36,43]. Во влаге передней камеры больных различными видами глаукомы

концентрация аскорбата повышается, но после антиглаукоматозных фильтрующих операций понижается. Стекловидное тело и влага передней камеры содержат в норме вещества (аскорбиновая кислота, токоферолы) и ферменты, защищающие ткани глаза от оксидативного стресса: каталазы, вступающие в реакцию с аскорбиновой кислотой в присутствии кислорода с образованием воды, супероксид дисмутаза (SOD), пероксидазы и др. [36,37,43]. Общее количество белков во влаге передней камеры у больных глаукомой в два раза выше, чем в контроле. Повышенный уровень кислорода, гиалуронона, лактата, аскорбиновой кислоты и глутамата у больных глаукомой происходит из пигментного эпителия переднего и заднего отделов глаза. Диабетическая ретинопатия, при которой помимо нарушения проницаемости ретинальных и цилиарных сосудов также происходит нарушение функции РПЭ [54], имеет некоторые смежные с глаукомой патогенетические каскады в виде повышения уровня ММП, цитокинов, TGF $\beta$  и признаков оксидативного стресса [63]. Но облитерация ретинальных капилляров при сахарном диабете имеет в основе другое происхождение, чем при глаукоме, а именно повышение клеточной адгезии к эндотелиальной сосудистой стенке и микротромбообразование, что приводит к гипоксии тканей с последующим биохимическим каскадом неоангиогенеза. При первичной глаукоме облитерация капилляров сетчатки происходит в чем-то патогенетически сходно с экспериментальной оксидативной ретинопатией из-за избыточной диффузии  $PO_2$  в окружающей их ткани. Поэтому, несмотря на присутствие внешнего вазобструктивного компонента из-за увеличенного глимфатического тока по параваскулярным пространствам, при первичной глаукоме нет недостатка в  $O_2$  в тканях, возможно, поэтому не происходит открытия шунтов, не запускаются процессы неоангиогенеза, если только не произойдет сопутствующий тромбоз ЦВС.

Поражение соединительной ткани, возрастное или обусловленное аутоиммунными процессами в виде нарушения процессов гликозилирования белков и синтеза в эндоплазматическом ретикулуме коллагена, эластина, фибронектина или других компонентов ЭЦМ приводит к нарушению функции наружного ГОБ, диффузии  $O_2$  с дальнейшим каскадом перекисного окисления мембран митохондрий и переходом на лактатный путь синтеза АТФ и нарушению водно-метаболического транспорта. Вовлеченность механизмов синтеза

АТФ в патологический процесс на уровне РПЭ доказывается положительным эффектом витамина В3 (НАДФ) на течение глаукоматозного процесса при экспериментальной глаукоме. Возможно аутоиммунное поражение клеток РПЭ, так как они экспрессируют на своей апикальной мембране гены системы МНС II, и, учитывая фагоцитарную функцию РПЭ, в течение жизни эти клетки могут стать иммунокомпрометированными.

Сокращение врожденных перипапиллярных стафилом и колобом зрительного нерва в ответ на свет или компрессию вен шеи представляет интерес в свете глимфатического тока жидкости в сетчатке и зрительном нерве. Данный феномен может быть объяснен ходом эластических и коллагеновых волокон в оболочках зрительного нерва, наличием допаминовых рецепторов в перипапиллярной области и нейросклеральным допаминовым взаимодействием через астроглию в головке зрительного нерва. Короткие задние цилиарные нервы из цилиарного ганглия несут чувствительные, постганглионарные парасимпатические, моторные и симпатические волокна и в области 2-3 мм от ДЗН формируют кольцо и отдают коллатерали. При этом максимум меланоцитов содержится в наружных слоях хориоидеи рядом с ДЗН. Сокращение коллагеновых волокон оболочек нерва и фиброваскулярного центрального пучка с межфасцикулярными септами в ответ на световую активацию зрительных подкорковых центров в таламусе, высоковероятно, играет ведущую роль в дренировании тканевой жидкости из сетчатки в толщу и оболочки зрительного нерва так же, как и экскурсия зрачковой диафрагмы и пульсовая волна, приводящие в движение хориоидею вместе с сетчаткой. Молекулярный механизм, объединяющий нейроваскулярное взаимодействие и глимфатический ток в нервной ткани через калиевые каналы, протонную помпу и аквапорины-4 предполагает затраты АТФ в глие.

#### **Заключение**

Таким образом, ретикуло-эндотелиальная система в тканях глаза, представленная РПЭ, меланоцитами хориоидеи, тучными клетками, микоглием, тканевыми макрофагами и эндотелиоцитами в оболочках зрительного нерва, играет огромную роль в поддержании водного, нейротрофического и иммунологического гомеостаза через активацию ионных каналов, выработку цитокинов, нейромедиаторов, протеолитических ферментов, регуляторов рецепторов и межклеточных контактов, запуская несколько взаимосвязан-

ных каскадных процессов. Циркуляция водянистой влаги и внутриглазной тканевой жидкости тесно взаимосвязана с головным мозгом. Приведенные данные косвенно подтверждают основные положения мембранно-глимфатической теории глаукомы и объясняют клинические проявления данного заболе-

вания. Необходимы клиничко-лабораторные подтверждения данной теории и разработка новых этиопатогенетических методов ее лечения.

*Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов отсутствует.*

**Сведения об авторах статьи:**

**Бейсекеева Жулдыз Сериковна** – к.м.н., врач-офтальмолог клиники Медпрайм. Адрес: 119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1.

**Самойленко Александр Игоревич** – к.м.н., руководитель офтальмологической клиники доктора Самойленко. Адрес: 129272, г. Москва, ул. Трифановская, 57А.

**Кочергин Сергей Александрович** – д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, корп. 1.

**Кулумбетова Джамлия Елеусизовна** – независимый автор, к.м.н., врач-генетик.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases / E.N. Bakker [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 181-194.
2. Патогенез нейродегенеративной патологии и новые концепции транспортно-метаболических систем головного мозга и глаза / А.А. Должиков [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 1. – С. 43-57.
3. Reduced cerebrospinal fluid flow to the optic nerve in glaucoma / E. Mathieu [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2018. – Vol. 59, № 15. – P. 5876-5884.
4. An ocular glymphatic clearance system removes  $\beta$ -amyloid from the rodent eye / X. Wang [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2020. – Vol. 12, № 536. – P. eaaw3210.
5. Hydrostatic pressure gradients and a new membrane-glymphatic theory of primary glaucoma / J. Beisekeeva [et al.] // Int. Journal of Ophthalmol. and Vis. Sci. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 14-25.
6. Neuroinflammation in primary open-angle glaucoma / S. Vernazza [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 3172-3195.
7. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes / T. Kokubun [et al.] // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2018. – Vol. 26, № 8. – P. 1177-1188.
8. Местный воспалительный процесс как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме. Часть 2 / В.В. Черных [и др.] // Национальный журнал «Глаукома». – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 3-11.
9. Cell-matrix interactions in the eye: from cornea to choroid / A.E. Pouw [et al.] // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 687.
10. Faralli, J.A. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma / J.A. Faralli, M.S. Filla, D.M. Peters // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 1518.
11. Oxydative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma / S.C. Sacca [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123, № 4. – P. 458-463.
12. Значение аутоиммунных механизмов в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы / Д.А. Рукина [и др.] // Национальный журнал «Глаукома». – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 29-35.
13. T-cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma / J. Yang [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 131, № 4. – P. 421-426.
14. Does autoimmunity play a part in the pathogenesis of glaucoma? / K. Bell [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2013. – Vol. 36. – P. 199-216.
15. Downs, J.C. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism / J.C. Downs, M.D. Roberts, I.A. Sigal // Exp. Eye Res. – 2011. – Vol. 93, № 2. – P. 133-140.
16. A neuroglia-based interpretation of glaucomatous neuroretinal rim thinning in optic nerve head / E.J. Lee [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. – 2020. – Vol. 77. – P. 100840.
17. Type IV collagen and laminin in Bruch's membrane and basal linear deposits in the human macula / G.E. Marshall [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 76, № 10. – P. 607-614.
18. Retinal pigment epithelial cells synthesize laminins, including laminin 5, and adhere to them through alpha3- and alpha6-containing integrins / S. Aisenbrey [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 5537-5544.
19. Collagens in the aged human macula / G.E. Marshall [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1994. – Vol. 232, № 3. – P. 133-140.
20. Association of drusen deposition with choroidal intercapillary pillars in the aging human eye / I. Lengyel [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2004. – Vol. 45, № 9. – P. 2886-2892.
21. Ultrastructural localization of collagen IV, fibronectin, and laminin in the trabecular meshwork of normal and glaucomatous eyes / C.R. Hann [et al.] // Ophthalmic Res. – 2001. – Vol. 33, № 6. – P. 314-324.
22. Малахова, А.И. Изменения роговицы у больных первичной открытоугольной глаукомой / А.И. Малахова, Л.А. Деев, В.В. Молчанов // Национальный журнал «Глаукома». – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 84-93.
23. Количественная характеристика клеток Лангерганса в слое нервных волокон роговицы при первичной открытоугольной глаукоме / А.А. Попова [и др.] // Национальный журнал «Глаукома». – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 47-59.
24. Hernandez, M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling / M.R. Hernandez // Prog. Retin. Eye Res. – 2000. – Vol. 19, № 3. – P. 297-321.
25. Hamann, S. Molecular mechanisms of water transport in the eye / S. Hamann // Int. Rev. Cytol. – 2002. – Vol. 215. – P. 395-431.
26. Cloquet, D. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages / D. Cloquet, D.P. Felsenfeld, M.P. Sheetz // Cell. – 1997. – Vol. 88, № 1. – P. 39-48.
27. Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels / B.D. Matthews [et al.] // J. Cell. Sci. – 2006. – Vol. 119, № Pt 3. – P. 508-518.
28. Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases / J.M. Bradley [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42, № 7. – P. 1505-1513.
29. Levin, L.A. Mast cells in human optic nerve / L.A. Levin, D.M. Albert, D. Johnson // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1993. – Vol. 34, № 11. – P. 3147-3153.
30. May, C.A. Mast cell heterogeneity in the human uvea / C.A. May // Histochem. Cell Biol. – 1999. – Vol. 112, № 5. – P. 381-386.

31. Involvement of premacular mast cells in the pathogenesis of macular diseases / T. Sato [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211438.
32. Choroidal mast cells in retinal pathology / E. Bousquet [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185, № 8. – P. 2083-2095.
33. Walker, M.E. New insights into the role of mast cells in autoimmunity: evidence for a common mechanism of action? / M.E. Walker, J.K. Hatfield, M.A. Brown // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2012. – Vol. 1822, № 1. – P. 57-65.
34. Mast cells populate the corneoscleral limbus: new insights for our understanding of limbal microenvironment / A. Micera [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2020 – Vol. 61, № 3. – P. 43.
35. Mast cell hyperactivity underpins the development of oxygen-induced retinopathy / K. Matsuda [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, № 11. – P. 3987-4000.
36. Proteomic analysis of human vitreous proteins / K. Yamane [et al.] // *Mol. Cell. Proteom.* – 2003. – Vol. 2, № 11. – P. 1177-1187.
37. Proteomic analysis of human vitreous humor / K.R. Murthy [et al.] // *Clin. Proteom.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 29.
38. Nork, T.M. Acquired color vision loss and a possible mechanism of glaucoma cell death in glaucoma / T.M. Nork // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2000. – Vol. 98. – P. 331-363.
39. Smelser, G.K. Electron microscope studies on intra-retinal spaces: diffusion of particle material / G.K. Smelser, T. Ishikawa, Y.F. Pei // editor J.W. Roden. *Structure of the Eye, II Symp.* – Stuttgart: Schattauer-Verlag, 1965. – C. 109-121.
40. Pressure induces loss of gap junction communication and redistribution of connexin 43 in astrocytes / P. Malone [et al.] // *Glia*. – 2007. – Vol. 55, № 10. – P. 1085-1098.
41. Neuroprotection in the treatment of glaucoma – a focus on connexin 43 gap junction channel blockers / Y.S. Chen [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2015. – Vol. 95, № Pt B. – P. 182-193.
42. Корчуганова, Е.А. Морфологические особенности склеры при глаукоме / Е.А. Корчуганова // *Клиническая офтальмология*. – 2017. – № 4. – С. 227-230.
43. Shahidullah, M. Mechanisms of aqueous humor secretion, its regulation and relevance to glaucoma / M. Shahidullah, W.H. Al-Malki, N.A. Delamere // Chapter in: *Glaucoma – basic and clinical concepts*. – InTech, 2011.
44. Interstitial solute transport in 3D reconstructed neuropil occurs by diffusion rather than bulk flow / K.E. Holter [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2017. – Vol. 144, № 37. – P. 9894-9899.
45. Steinberg, R.H. Interactions between the retinal pigment epithelium and the neural retina / R.H. Steinberg // *Doc. Ophthalmol.* – 1985. – Vol. 60, № 4. – P. 327-346.
46. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) receptors are involved in survival of retinal neurons / S. Bürger [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 369.
47. Laminin receptor involvement in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor / A. Bernard [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 16. – P. 10480-10490.
48. Na,K-ATPase inhibition alters tight junction structure and permeability in human retinal pigment epithelial cells / S.A. Rajasekaran [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. c1497-1507.
49. Peracchia, C. Structural correlates of gap junction permeation / C. Peracchia // *Int. Rev. Cytol.* – 1980. – Vol. 66. – P. 81-146.
50. Hayakawa K. Actin stress fibres transmit and focus force to activate mechanosensitive channels / K. Hayakawa, H. Tatsumi, M. Sokabe // *J. Cell. Sci.* – 2008. – Vol. 121, № Pt 4. – P. 496-503.
51. Functional annotation of the human retinal pigment epithelium transcriptome / J.C. Booji [et al.] // *BMC Genomics*. – 2009. – Vol. 10. – P. 164.
52. Linsenmeier, R.A. Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina / R.A. Linsenmeier // *J. Gen. Physiol.* – 1986. – Vol. 88, № 4. – P. 521-542.
53. Extracellular ATP activates calcium signaling, ion, and fluid transport in retinal pigment epithelium / W.M. Peterson [et al.] // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, № 7. – P. 2324-2337.
54. Potential interplay between hyperosmolarity and inflammation on retinal pigment epithelium in pathogenesis of diabetic retinopathy / F. Willermain [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 1056.
55. Miller, S.S. Fluid transport across retinal pigment epithelium is inhibited by cyclic AMF / S.S. Miller, B.A. Hughes, T.E. Machen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1982. – Vol. 79, № 6. – P. 2111-2115.
56. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent / M. Saylor [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127, № 4. – P. 402-406.
57. Structural and functional neuroprotection in glaucoma: role of galantamine-mediated activation of muscarinic acetylcholine receptors / M. Almasieh [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. e27.
58. Yamagishi, R. Neuroprotective effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of intraocular pressure reduction / R. Yamagishi, M. Aihara, M. Araie // *Exp. Eye Res.* – 2011. – Vol. 93, № 3. – P. 265-270.
59. Carbonic anhydrase XIV is enriched in specific membrane domains of retinal pigment epithelium, Muller cells, and astrocytes / E.A. Nagelhus [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102, № 22. – P. 8030-8035.
60. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas / T.M. Nork [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 118, № 2. – P. 235-245.
61. Schlötzer-Schrehardt, U. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues / U. Schlötzer-Schrehardt, M. Zenkel, M. Nüsing // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43, № 5. – P. 1475-1487.
62. Investigational Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma / G. Al-Humimat [et al.] // *J. Exp. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 197-212.
63. Importance of use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy / A.K. López-Contreras [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. 891.
64. Enhanced expression of nitric oxide synthase by rat retina following pterygopalatine parasympathetic denervation / R. Yamamoto [et al.] // *Brain Res.* – 1993. – Vol. 631, № 1. – P. 83-88.
65. Cavallaro, B. Prostaglandins E1, E2 and D2 induce dark-adaptive retinomotor movements in teleost retinal cones and RPE / B. Cavallaro, B. Burnside // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1988. – Vol. 29, № 6. – P. 882-891.
66. Burnside, B. Light and circadian regulation of retinomotor movement / B. Burnside // *Prog. Brain. Res.* – 2001. – Vol. 131. – P. 477-485.
67. Dopamine induces light-adaptive retinomotor movements in bullfrog cones via D2 receptors and in retinal pigment epithelium via D1 receptors / A. Deary [et al.] // *J. Neurochem.* – 1990. – Vol. 54, № 4. – P. 1367-1378.
68. Becquet, F. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes / F. Becquet, Y. Courtois, O. Goureau // *Surv. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 42, № 1. – P. 71-82.
69. Fluorescence light microscopy of F-actin in retinal rods and glial cells / L.V. Del Priore [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1987. – Vol. 28, № 4. – P. 633-639.
70. Vaughan, D.K. The distribution of F-actin in cells isolated from vertebrate retinas / D.K. Vaughan, S.K. Fisher // *Exp. Eye. Res.* – 1987. – Vol. 44, № 3. – P. 393-406.
71. Schorderet, M. Retinal dopamine D1, D2 receptors: characterization by binding or pharmacological studies and physiological functions / M. Schorderet, J.Z. Nowak // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 1990. – Vol. 10, № 3. – P. 303-325.

72. Muscarinic acetylcholine receptors in the retina – therapeutic implications / Y. Ruan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 4989.
73. Cholinergic regulation of pericyte-containing retinal microvessels / D.M. Wu [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. H2083-2090.
74. Figueroa A.G. A G-protein coupled receptor and macular degeneration / A.G. Figueroa, B.S. McKay // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 910.
75. Retinal pigment epithelial cells secrete neurotrophic factors and synthesize dopamine: possible contribution to therapeutic effects of RPE cell transplantation in Parkinson's disease / M. Ming [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2009. – Vol. 7. – P. 53.
76. Retinal pigment epithelial cell transplantation could provide trophic support in Parkinson's disease: results from an in vitro model system / B.S. McKay [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2006. – Vol. 201, № 1. – P. 234-243.
77. Участие мелатонина в физиологии глаза и его значение при лечении офтальмологических заболеваний (обзор) / Н.С. Ходжаев [и др.] // *Офтальмология.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 234-239.
78. Crane, I.J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier / I.J. Crane, J. Liversidge // *Semin. Immunopathol.* – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 165-177.
79. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse / H. Xu [et al.] // *Glia.* – 2007. – Vol. 55, № 11. – P. 1189-1198.
80. A new strategy to identify and annotate human RPE-specific gene expression / J.C. Booji [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e9341.

## REFERENCES

1. Bakker E.N. [et al.]. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):181-194. (in Engl.). doi: 10.1007/s10571-015-0273-8.
2. Dolzhikov A.A. [et al.]. Pathogenesis of neurodegenerative pathology and new concepts of transport and metabolic systems of the brain and eye. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye».* 2020;(1):43-57. (in Russ.). doi: 10.21626/vestnik/2020-1/06.
3. Mathieu E. [et al.]. Reduced cerebrospinal fluid flow to the optic nerve in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(15):5876-5884. (in Engl.). doi: 10.1167/iops.18-24521.
4. Wang X. [et al.]. An ocular glymphatic clearance system removes  $\beta$ -amyloid from the rodent eye. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(536):eaaw3210. (in Engl.). doi: 10.1126/scitranslmed.aaw3210.
5. Beisekeeva J. [et al.]. Hydrostatic pressure gradients and a new membrane-glymphatic theory of primary glaucoma. *Int. Journal of Ophthalmol. and Vis. Sci.* 2022;7(1):14-25. (in Engl.). doi: 10.11648/j.ijovs.20220701.13.
6. Vernazza S. [et al.]. Neuroinflammation in primary open-angle glaucoma. *J. Clin. Med.* 2020;9(10):3172-3195. (in Engl.). doi: 10.3390/jcm9103172.
7. Kokubun T. [et al.]. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018;26(8):1177-1188. (in Engl.). doi: 10.1080/09273948.2017.1327605.
8. Chernykh V.V. [et al.]. Local inflammatory process as a possible manifestation of intraocular fluid uveolymphatic outflow defects in glaucoma. Part 2. *National journal of glaucoma.* 2018;17(2):3-11. (in Russ.). doi: 10.25700/NGJ.2018.02.01.
9. Pouw A.E. [et al.]. Cell-matrix interactions in the eye: from cornea to choroid. *Cells.* 2021;10(3):687. (in Engl.). doi: 10.3390/cells10030687.
10. Faralli J.A., Filla M.S., Peters D.M. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma. *Cells.* 2019;8(12):1518. (in Engl.). doi: 10.3390/cells8121518.
11. Sacca S.C. [et al.]. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123(4):458-463. (in Engl.). doi: 10.1001/archophth.123.4.458.
12. Rukina D.A. [et al.]. The role of autoimmune mechanisms in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *National journal of glaucoma.* 2014;13(3):29-35. (in Russ.).
13. Yang J. [et al.]. T-cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;131(4):421-426. (in Engl.). doi: 10.1016/s0002-9394(00)00862-x.
14. Bell K. [et al.]. Does autoimmunity play a part in the pathogenesis of glaucoma? *Prog. Retin. Eye Res.* 2013;36:199-216. (in Engl.). doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.02.003.
15. Downs J.C., Roberts M.D., Sigal I.A. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp. Eye Res.* 2011;93(2):133-140. (in Engl.). doi: 10.1016/j.exer.2010.08.004.
16. Lee E.J. [et al.]. A neuroglia-based interpretation of glaucomatous neuroretinal rim thinning in optic nerve head. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020;77:100840. (in Engl.). doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100840.
17. Marshall G.E. [et al.]. Type IV collagen and laminin in Bruch's membrane and basal linear deposits in the human macula. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(10):607-614. (in Engl.). doi: 10.1136/bjo.76.10.607.
18. Aisenbrey S. [et al.]. Retinal pigment epithelial cells synthesize laminins, including laminin 5, and adhere to them through alpha3- and alpha6-containing integrins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47(12):5537-5544. (in Engl.). doi: 10.1167/iops.05-1590.
19. Marshall G.E. [et al.]. Collagens in the aged human macula. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994;32(3):133-140. (in Engl.). doi: 10.1007/BF00176781.
20. Lengyel I. [et al.]. Association of drusen deposition with choroidal intercapillary pillars in the aging human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45(9):2886-2892. (in Engl.). doi: 10.1167/iops.03-1083.
21. Hann C.R. [et al.]. Ultrastructural localization of collagen IV, fibronectin, and laminin in the trabecular meshwork of normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmic Res.* 2001;33(6):314-324. (in Engl.). doi: 10.1159/000055687.
22. Malakhova A.I., Deev L.A., Molchanov V.V. Cornea changes at patients with primary open-angle glaucoma. *Russian journal of glaucoma.* 2015;14(1):84-93. (in Russ.).
23. Popova A.A. [et al.]. Research of Langerhans cells in the subepithelial corneal nerve fiber layer in primary open-angle glaucoma. *Russian journal of glaucoma.* 2019;18(2):47-59. (in Russ.).
24. Hernandez M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000;19(3):297-321. (in Engl.). doi: 10.1016/s1350-9462(99)00017-8.
25. Hamann S. Molecular mechanisms of water transport in the eye. *Int. Rev. Cytol.* 2002;215:395-431. (in Engl.). doi: 10.1016/s0074-7696(02)15016-9.
26. Cloquet D., Felsenfeld D.P., Sheetz M.P. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages. *Cell.* 1997;88(1):39-48. (in Engl.). doi: 10.1016/s0092-8674(00)81856-5.
27. Matthews B.D. [et al.]. Cellular adaptation to mechanical stress: role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels. *J. Cell. Sci.* 2006;119(Pt 3):508-518. (in Engl.). doi: 10.1242/jcs.02760.
28. Bradley J.M. [et al.]. Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001;42(7):1505-1513. (in Engl.).
29. Levin L.A., Albert D.M., Johnson D. Mast cells in human optic nerve. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993;34(11):3147-3153. (in Engl.).
30. May C.A. Mast cell heterogeneity in the human uvea. *Histochem. Cell Biol.* 1999;112(5):381-386. (in Engl.). doi: 10.1007/s004180050420.

31. Sato T. [et al.]. Involvement of premacular mast cells in the pathogenesis of macular diseases. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211438. (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0211438.
32. Bousquet E. [et al.]. Choroidal mast cells in retinal pathology. *Am. J. Pathol.* 2015;185(8):2083-2095. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ajpath.2015.04.002.
33. Walker M.E., Hatfield J.K., Brown M.A. New insights into the role of mast cells in autoimmunity: evidence for a common mechanism of action? *Biochim. Biophys. Acta*. 2012;1822(1):57-65. (in Engl.). doi: 10.1016/j.bbdis.2011.02.009.
34. Micera A. [et al.]. Mast cells populate the corneoscleral limbus: new insights for our understanding of limbal microenvironment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020;61(3):43. (in Engl.). doi:10.1167/iovs.61.3.43.
35. Matsuda K. [et al.]. Mast cell hyperactivity underpins the development of oxygen-induced retinopathy. *J. Clin. Invest.* 2017;127(11):3987-4000. (in Engl.). doi: 10.1172/JCI89893.
36. Yamane K. [et al.]. Proteome analysis of human vitreous proteins. *Mol. Cell. Proteom.* 2003;2(11):1177-1187. (in Engl.). doi: 10.1074/mcp.M300038-MCP200.
37. Murthy K.R. [et al.]. Proteomic analysis of human vitreous humor. *Clin. Proteom.* 2014;11(1):29. (in Engl.). doi: 10.1186/1559-0275-11-29.
38. Nork T.M. Acquired color vision loss and a possible mechanism of glaucoma cell death in glaucoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2000;98:331-363. (in Engl.).
39. Smelser G.K., Ishikawa T., Pei Y.F. Electron microscope studies on intra-retinal spaces: diffusion of particle material. J.W. Roden, editor. *Structure of the Eye, II Symp.* Stuttgart: Schattauer-Verlag; 1965. p. 109-121. (in Engl.).
40. Malone P. [et al.]. Pressure induces loss of gap junction communication and redistribution of connexin 43 in astrocytes. *Glia*. 2007;55(10):1085-1098. (in Engl.). doi: 10.1002/glia.20527.
41. Chen Y.S. [et al.]. Neuroprotection in the treatment of glaucoma – a focus on connexin 43 gap junction channel blockers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015;95(Pt B):182-193. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ejpb.2015.01.031.
42. Korchuganova E.A. The morphological features of sclera in glaucoma (review). *Clin. Ophthalmol.* 2017;(4):227-230. (in Russ.).
43. Shahidullah M., Al-Malki W.H., Delamere N.A. Mechanisms of aqueous humor secretion, its regulation and relevance to glaucoma. Chapter in: *Glaucoma – basic and clinical concepts*. InTech; 2011. (in Engl.). doi: 10.5772/26559.
44. Holter K.E. [et al.]. Interstitial solute transport in 3D reconstructed neuropil occurs by diffusion rather than bulk flow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017;144(37):9894-9899. (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1706942114.
45. Steinberg R.H. Interactions between the retinal pigment epithelium and the neural retina. *Doc. Ophthalmol.* 1985;60(4):327-346. (in Engl.). doi: 10.1007/BF00158922.
46. Bürger S. [et al.]. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) receptors are involved in survival of retinal neurons. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(1):369. (in Engl.). doi: 10.3390/ijms22010369.
47. Bernard A. [et al.]. Laminin receptor involvement in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor. *J. Biol. Chem.* 2009;284(16):10480-10490. (in Engl.). doi: 10.1074/jbc.M809259200.
48. Rajasekaran S.A. [et al.]. Na,K-ATPase inhibition alters tight junction structure and permeability in human retinal pigment epithelial cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2003;284(6):c1497-1507. (in Engl.). doi: 10.1152/ajpcell.00355.2002.
49. Peracchia, C. Structural correlates of gap junction permeation. *Int. Rev. Cytol.* 1980;66:81-146. (in Engl.). doi: 10.1016/s0074-7696(08)61972-5.
50. Hayakawa K., Tatsumi H., Sokabe M. Actin stress fibres transmit and focus force to activate mechanosensitive channels. *J. Cell. Sci.* 2008;121(Pt 4):496-503. (in Engl.). doi: 10.1242/jcs.022053.
51. Booji J.C. [et al.]. Functional annotation of the human retinal pigment epithelium transcriptome. *BMC Genomics*. 2009;10:164. (in Engl.). doi: 10.1186/1471-2164-10-164.
52. Linsenmeier R.A. Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J. Gen. Physiol.* 1986;88(4):521-542. (in Engl.). doi: 10.1085/jgp.88.4.521.
53. Peterson W.M. [et al.]. Extracellular ATP activates calcium signaling, ion, and fluid transport in retinal pigment epithelium. *J. Neurosci.* 1997;17(7):2324-2337. (in Engl.). doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02324.1997.
54. Willermain F. [et al.]. Potential interplay between hyperosmolarity and inflammation on retinal pigment epithelium in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):1056. (in Engl.). doi: 10.3390/ijms19041056.
55. Miller S.S., Hughes B.A., Machen T.E. Fluid transport across retinal pigment epithelium is inhibited by cyclic AMP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1982;79(6):2111-2115. (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.79.6.2111.
56. Saylor M. [et al.]. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent. *Arch. Ophthalmol.* 2009;127(4):402-406. (in Engl.). doi: 10.1001/archophthalmol.2009.9.
57. Almasieh M. [et al.]. Structural and functional neuroprotection in glaucoma: role of galantamine-mediated activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Cell Death Dis.* 2010;1(2):e27. (in Engl.). doi: 10.1038/cddis.2009.23.
58. Yamagishi R., Aihara M., Araie M. Neuroprotective effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of intraocular pressure reduction. *Exp. Eye Res.* 2011;93(3):265-270. (in Engl.). doi: 10.1016/j.exer.2011.06.022.
59. Nagelhus E.A. [et al.]. Carbonic anhydrase XIV is enriched in specific membrane domains of retinal pigment epithelium, Muller cells, and astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(22):8030-8035. (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.0503021102.
60. Nork T.M. [et al.]. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas. *Arch. Ophthalmol.* 2000;118(2):235-245. (in Engl.). doi: 10.1001/archophth.118.2.235.
61. Schlötzer-Schrehardt U., Zenkel M., Nüsing R.M. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43(5):1475-1487. (in Engl.).
62. Al-Humimat G. [et al.]. Investigational Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. *J. Exp. Pharmacol.* 2021;13:197-212. (in Engl.). doi: 10.2147/JEP.S259297.
63. López-Contreras A.K. [et al.]. Importance of use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9):891. (in Engl.). doi: 10.3390/antiox9090891.
64. Yamamoto R. [et al.]. Enhanced expression of nitric oxide synthase by rat retina following pterygopalatine parasympathetic denervation. *Brain Res.* 1993;631(1):83-88. (in Engl.). doi: 10.1016/0006-8993(93)91190-4.
65. Cavallaro B., Burnside B. Prostaglandins E1, E2 and D2 induce dark-adaptive retinomotor movements in teleost retinal cones and RPE. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1988;29(6):882-891. (in Engl.).
66. Burnside B. Light and circadian regulation of retinomotor movement. *Prog. Brain. Res.* 2001;131:477-485. (in Engl.). doi: 10.1016/s0079-6123(01)31038-5.
67. Dearth A. [et al.]. Dopamine induces light-adaptive retinomotor movements in bullfrog cones via D2 receptors and in retinal pigment epithelium via D1 receptors. *J. Neurochem.* 1990;54(4):1367-1378. (in Engl.). doi: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb01971.x.
68. Becquet F., Courtois Y., Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv. Ophthalmol.* 1997;42(1):71-82. (in Engl.). doi: 10.1016/s0039-6257(97)84043-x.
69. Del Priore L.V. [et al.]. Fluorescence light microscopy of F-actin in retinal rods and glial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987;28(4):633-639. (in Engl.).
70. Vaughan D.K., Fisher S.K. The distribution of F-actin in cells isolated from vertebrate retinas. *Exp. Eye. Res.* 1987;44(3):393-406. (in Engl.). doi: 10.1016/s0014-4835(87)80173-2.

- 
71. Schorderet M, Nowak J.Z. Retinal dopamine D1, D2 receptors: characterization by binding or pharmacological studies and physiological functions. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1990;10(3):303-325. (in Engl.). doi: 10.1007/BF00711177.
  72. Ruan Y. [et al.]. Muscarinic acetylcholine receptors in the retina – therapeutic implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4989. (in Engl.). doi: 10.3390/ijms22094989.
  73. Wu D.M. [et al.]. Cholinergic regulation of pericyte-containing retinal microvessels. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;284(6):H2083-2090. (in Engl.). doi: 10.1152/ajpheart.01007.2002.
  74. Figueroa A.G., McKay B.S. A G-protein coupled receptor and macular degeneration. *Cells.* 2020;9(4):910. (in Engl.). doi: 10.3390/cells9040910.
  75. Ming M. [et al.]. Retinal pigment epithelial cells secrete neurotrophic factors and synthesize dopamine: possible contribution to therapeutic effects of RPE cell transplantation in Parkinson's disease. *J. Transl. Med.* 2009;7:53. (in Engl.). doi: 10.1186/1479-5876-7-53.
  76. McKay B.S. [et al.]. Retinal pigment epithelial cell transplantation could provide trophic support in Parkinson's disease: results from an in vitro model system. *Exp. Neurol.* 2006;201(1):234-243. (in Engl.). doi: 10.1016/j.expneurol.2006.04.016.
  77. Khodzhaev N.S. [et al.]. Role of melatonin in human eye physiology and its implications for ophthalmic diseases treatment (review). *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(2):234-239. (in Russ.). doi: 10.1808/1816-5095-2021-2-234-239.
  78. Crane I.J., Liversidge J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier. *Semin. Immunopathol.* 2008;30(2):165-177. (in Engl.). doi: 10.1007/s00281-008-0106-7.
  79. Xu H. [et al.]. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse. *Glia.* 2007;55(11):1189-1198. (in Engl.). doi: 10.1002/glia.20535.
  80. Booji J.C. [et al.]. A new strategy to identify and annotate human RPE-specific gene expression. *PLoS One.* 2010;5(5):e9341. (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0009341.

## ЮБИЛЕИ

### ВАСИЛЯ ШАРИФЬЯНОВНА ВАГАПОВА (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В отечественной морфологической науке есть имена, не требующие указания рангов, ценов и регалий. Они близки и дороги каждому, кто трудится на профильных кафедрах вузов, в лабораториях научно-исследовательских институтов нашей страны. В этом почетном ряду достойное место занимает Василия Шарифьяновна Вагапова.

В июле текущего года Башкирский государственный медицинский университет и медицинская общественность Республики Башкортостан отмечают ее юбилей. Вся биография Василии Шарифьяновны – это пример служению родному университету, науке, развитию здравоохранения республики.

Детские годы нашего юбиляра выпали на тяжелый период в истории отечества. Но, несмотря на все трудности послевоенных лет, ее юность, несомненно, была счастливой. Она была окружена заботой и любовью родителей, а в последующем – школьных учителей. Очевидно и то, что неповторимая природа Южного Урала также способствовала формированию мироощущения будущего профессора.

С 1959 по 1965 годы Василия Шарифьяновна была студенткой лечебного факультета Башкирского медицинского института. Ленинская стипендиатка, активная общественница с отличием заканчивает учебу и поступает в аспирантуру на кафедру анатомии человека. В 1971 она успешно защищает кандидатскую, в 1989 г. – докторскую диссертацию. В своих исследованиях она развивает труды своих учителей профессоров С.З. Лукманова, А.Г. Габбасова по анатомии опорно-двигательного аппарата. На примере крупных суставов ею впервые описаны пути ультрациркуляции синовиальной жидкости и анатомически обоснованы методы восстановительных операций на капсулах суставов при синовэктомии; изучены закономерности возрастной и индивидуальной изменчивости структурных элементов суставов.

Будучи заведующей кафедрой анатомии человека, профессор В.Ш. Вагапова создает научную школу анатомов-артрологов, достижения которой получили широкое признание как в нашей стране, так и за рубежом.

Правление научно-медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (НМОАГЭ) и Координационный совет международной ассоциации морфологов (МАМ) неоднократно поручали Василе Шарифьяновне организацию и проведение самых авторитетных научных форумов как всероссийского, так и международного уровней. Признанием заслуг В.Ш. Вагаповой и руководимого ею коллектива является решение правления МАМ о проведении в Уфе на базе БГМУ VI международного конгресса морфологов (2002 г.). В 2006 г. под руководством профессора В.Ш. Вагаповой проведена Российская научная конференция с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения профессора С.З. Лукманова.

Неопровержимым признанием заслуг юбиляра стало ее участие и выступления на многочисленных научных форумах как в нашей стране (Москва, Ленинград, Новосибирск, Киев, Минск, Ташкент, Душанбе, Фрунзе, Нижний Новгород, Астрахань, Казань, Винница, Полтава и др.), так и за рубежом (Дагомыс, 1987; Будапешт, 1988; Каир, 1995; Пекин, 1997; Лодзь, 1999; Рим, 1999; Сан-Сити - ЮАР, 2001; Рио-де-Жанейро, 2002; Киото, 2004; Кушадасы – Турция, 2005; Бухара, 2008, Алма-Ата, 2021).

В.Ш. Вагапова достойно представляет морфологическую науку нашей республики, активно участвуя в работе правления НМО АГЭ и координационного совета МАМ. Высокую оценку заслужило участие юбиляра в Номенклатурной комиссии при Минздраве России. Ею подготовлен раздел «Опорно-двигательный аппарат» отечественной анатомической номенклатуры.

Василия Шарифьяновна остается преданной родному университету. Целое поколение студентов помнит ее как уважаемого декана педиатрического факультета. В настоящее время она успешно трудится в составе анатомио-хирургического диссертационного совета нашего университета, руководит Башкирским отделением НМОАГЭ, является председателем проблемной ко-

---

миссии «Морфология и общая патология» БГМУ, членом редколлегии журналов «Медицинский вестник Башкортостана» (Уфа), «Морфологические ведомости» (Москва), Астраханский медицинский журнал (Астрахань).

Творческая деятельность профессора В.Ш. Вагаповой отмечена государственными наградами и наградами научного сообщества. В их числе почетные звания «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации» (2002 г.), «Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан» (1997 г.), «Отличник здравоохранения Республики Башкортостан» (2007 г.), «Отличник народного образования Республики Башкортостан» (2011 г.), нагрудный знак «Изобретатель СССР» (1985 г.), юбилейная медаль Президиума ВНОАГЭ «За большие заслуги в морфологии» (2009 г.), почетный знак «За верность профессии» в связи с 75-летием БГМУ (2007 г.).

Василя Шарифьяновна встречает свой юбилей наполненной оптимизмом и творческой энергией. Коллектив кафедры анатомии человека, члены Башкирского отделения НМОАГЭ, воспитанники ее научной школы желают юбиляру доброго здоровья и дальнейшей плодотворной работы.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета  
Коллектив кафедры анатомии человека  
Редакционная коллегия журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

## АМАНГЕЛЬДЫ СЕИТКАЗЫВОВИЧ ИБАДИЛЬДИН (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В августе 2022 года исполняется 75 лет доктору медицинских наук, профессору, Почетному доктору Башкирского государственного медицинского университета, многолетнему члену Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ Ибадильдину Амангельды Сеитказывовичу (г. Алматы, Республика Казахстан).

Амангельды Сеитказывович родился 8 августа 1947 года в г. Акмолинске Казахской ССР, закончил лечебный факультет Карагандинского государственного медицинского института в 1969 году по специальности «Лечебное дело». Трудовую карьеру начал врачом-хирургом, затем заведующим хирургическим отделением в Щучинской районной больнице, заведующим торакальным отделением в городских больницах ЦГКБ, БСМП г. Алматы. В 1989 году защитил кандидатскую диссертацию на

тему «Комплексное лечение больных резистентным асцитом при портальной гипертензии», в 1994 году – докторскую диссертацию «Клиническое значение полисиндромности при циррозе печени и современные подходы к ее хирургическому лечению» в Государственном институте для усовершенствования врачей (ГИДУВ, г. Санкт-Петербург). Материалы обеих диссертаций легли в основу изданных монографий по вопросам диагностики и лечения портальной гипертензии, которые на тот момент были востребованы научным сообществом в связи с тем, что там были описаны новаторские подходы к лечению этой сложной категории больных. В этих монографиях были приведены авторские технологии оперативных вмешательств при портальной гипертензии, методы лазерного и УФ-облучения крови, использование озонированных растворов при осложнениях цирроза печени. В практическое здравоохранение СНГ были внедрены эфферентные методы лечения при осложненном течении цирроза печени.

С 1989 года начал работать в Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова (КазНМУ, г. Алматы). Работал ассистентом, доцентом, профессором кафедры госпитальной хирургии КазНМУ. Имеет ученое звание профессора медицины, высшую квалификационную категорию по хирургии с 1988 года.

В августе 1998 года назначен на должность заведующего курсом факультетской хирургии с преподаванием на государственном языке, с 2000 года после избрания по конкурсу заведует кафедрой Хирургиялык аурулары, с сентября 2006 года – кафедрой Хирургических болезней №3, в последующем – кафедрой Хирургия №2. С 1998 года А.С. Ибадильдин по совместительству исполнял обязанности проректора учебно-методического объединения медицинских вузов РК, с 2002 по 2005 годы был проректором КазНМУ по воспитательной работе и советником ректора.

Научные интересы профессора А.С. Ибадильдина охватывают хирургические вопросы портальной гипертензии, хирургической инфекции, абдоминальной хирургии, которые отличаются оригинальностью и практической ценностью. Под руководством А.С. Ибадильдина защищены 10 диссертаций, подготовлены 12 клинических ординаторов для работы в практическом здравоохранении. Профессор владеет всеми видами оперативных вмешательств на органах брюшной полости, щитовидной железе, экстренными операциями на органах грудной клетки, при заболеваниях сосудистой системы, шунтирующими и лимфоденирующими операциями при портальной гипертензии. Он освоил и выполнял операции с применением новых технологий – видеоэндолапароскопические вмешательства на печени, билиарном дереве, органах брюшной полости, малого таза. Результаты учебно-методической и научно-исследовательской работ опубликованы в виде 8 методических рекомендаций, 9 учебных пособий, более 650 печатных статей в изданиях Республики Казахстан, Российской Федерации и других стран СНГ.

А.С. Ибадильдин соавтор 10 монографий, 7 учебников по хирургии, изданных на государственном языке, имеет 8 авторских свидетельств (СССР, РК), 15 рацпредложений. Его монографии в соавторстве с учеными РК, РФ (г. Санкт-Петербург) посвящены вопросам хирургического лечения портальной гипертензии, отечно-асцитического синдрома, лимфобилиарной гипертензии, хирургии печени, билиарного дерева. А.С. Ибадильдин – член Ассоци-

---

аций хирургов им. Н.И. Пирогова, хирургов-гепатологов стран СНГ, хирургов РК, он неоднократно выступает с докладами на хирургических конгрессах, съездах, конференциях РК, РФ, стран СНГ.

С 1998 г. является Отличником здравоохранения РК. Награжден Золотой медалью ННЦХ им. А.Н. Сызганова «За заслуги и вклад в хирургию» (2013 г.), Золотой медалью КазНМУ (2014 г.), медалью имени П.М. Поспелова «За вклад в развитие Карагандинского государственного медицинского университета». Награжден Памятной медалью академика А.В. Вишневого «За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд» (2018 г.).

В феврале 2017 г. был избран почетным доктором Башкирского государственного медицинского университета. Неоднократно приезжал в БГМУ в качестве лектора и визитинг-профессора, читал лекции для студентов 3 курса и ординаторов, выступал на заседании Ассоциации хирургов РБ.

Сотрудники кафедры общей хирургии БГМУ поздравляют Амангельды Сеитказывовича с замечательным юбилеем и желают ему дальнейших творческих успехов!

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета  
Коллектив кафедры общей хирургии  
с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО БГМУ  
Редколлегия и коллектив редакции  
научно-практического журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

## СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

### ДИНА НАУМОВНА ЛАЗАРЕВА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



11 сентября 2022 г исполняется 100 лет со дня рождения Дины Наумовны Лазаревой – одного из самых авторитетных и уважаемых профессоров за всю историю БГМУ, одного из ведущих фармакологов страны, заслуженного деятеля науки Российской Федерации и Республики Башкортостан, лауреата Государственной премии Российской Федерации, кавалера ордена Дружбы народов и медали им. Н.П. Кравкова «За выдающийся вклад в развитие фармакологической науки», Почетного академика Академии наук Республики Башкортостан.

Ее имя стоит в одном ряду с такими известными в стране фармакологами, как А.И. Черкес, Н.В. Лазарев, А.В. Вальдман, И.В. Маркова, И.В. Заиконникова, А.С. Саратиков, П.П. Денисенко, Я.И. Хаджай и др. Оно широко известно и почитаемо фармакологами России и республик бывшего СССР.

Непререкаемый авторитет для всех фармакологов академик Михаил Давыдович Машковский сказал: «Дина Наумовна – труженица, выдающийся ученый и замечательный человек редких по нынешним временам душевных качеств – доброты и соучастия в решениях жизненных проблем». Вся жизнь Д.Н. Лазаревой была неразрывно связана с БГМУ.

Дина Наумовна родилась в г. Миасс Челябинской области в интеллигентной семье. Ее мать была преподавателем русской литературы, отец имел четыре высших образования, занимался восстановлением металлургических заводов в нашем регионе, в том числе в г. Белорецк.

По совету отца, считавшего профессию врача самой нужной в мире, Дина Наумовна выбрала медицину. В 1938 году она поступила в Харьковский медицинский институт. Училась блестяще. Досрочно сдав летнюю сессию, 22-го июня 1941 года приехала на каникулы к родителям в Уфу. В связи с началом Великой Отечественной войны продолжила учебу в Башкирском государственном медицинском институте.

В 1943 году после окончания с отличием БГМИ Д.Н. Лазарева поступила в аспирантуру при кафедре фармакологии, которую возглавлял талантливый ученый Исая Абрамович Лерман.

В 1946 году Дина Наумовна защитила кандидатскую диссертацию, в 1961 – докторскую.

В 1954 году после неожиданной кончины профессора И.А. Лермана кафедру возглавила Д.Н. Лазарева. В должности заведующего кафедрой она проработала 36 лет и 18 лет трудилась профессором кафедры, оставаясь абсолютным авторитетом для всех фармакологов. Фармакологии ею было отдано 70 лет жизни, для нее это не просто работа, а служение своей стране.

Дина Наумовна по праву считается основателем школы фармакологов Башкортостана. Под ее руководством было выполнено 12 докторских и 45 кандидатских диссертаций. Ученики Дины Наумовны успешно трудятся во многих городах России и за рубежом.

Д.Н. Лазарева принадлежала к славной когорте выдающихся отечественных фармакологов. Эрудиция и талант Дины Наумовны позволяли ей успешно работать одновременно в разных областях (фармакология заболеваний сердечнососудистой и центральной нервной системы, воспаления, бронхорасширяющих средств и др.).

Блестящий ум и колоссальный научный кругозор позволяли ей необыкновенно быстро вникать в суть любого нового вопроса. Дина Наумовна была поистине гениальным человеком, в котором сочетались талант, необыкновенная работоспособность и интуиция.

Первые работы Д.Н. Лазаревой были посвящены токсикологии бензинов башкирских нефтей, результаты не потеряли значение и сегодня. На протяжении полувека Д.Н. Лазарева занималась фармакологией лекарственной флоры республики, результатом чего стала публикация 5 монографий.

Значительная часть исследований Д.Н. Лазаревой была посвящена изучению действия лекарственных препаратов при патологии (в условиях аллергии, инфаркта миокарда, инфекционного процесса, лучевой болезни). Результаты этих исследований были обобщены в двух монографиях «Действие лекарственных веществ при патологических состояниях» и «Клиническая

фармакология в онкологии».

Значителен вклад Дины Наумовны в изучение комбинированного применения лекарственных средств в фармакотерапии гнойных инфекций, фармакологии противовоспалительных средств. Эти работы также завершились монографиями.

Более 40 лет Д.Н. Лазарева посвятила становлению иммунофармакологии. Под ее руководством был разработан лекарственный препарат Иммурег® (оксиметилурацил), который был разрешен к применению МЗ РФ. Было издано 4 монографии, посвященные лекарственной регуляции иммунитета.

В 1972 году Д.Н. Лазаревой совместно с академиком Г.А. Толстиком в ИОХ УНЦ РАН была создана лаборатория по изучению фармакологических свойств новых химических соединений, в которой проводилась доклиническая оценка биологической активности новых химических веществ. Итогом явилось создание целого ряда противовоспалительных лекарственных средств (доксилан, бисульфамин, метилан, комплексное соединение аспирина с глицирризиновой кислотой), медицинских клеев (сульфакрилат и силакрилат), аналогов синтетических простагландинов (эстуфалан и клатрапростин). За эту работу Дина Наумовна совместно с учеными УНЦ РАН получила Государственную премию РФ.

Дина Наумовна является автором более 360 научных работ, 132 изобретений и 25 монографий.

Профессора Д.Н. Лазареву отличали широкая эрудиция, способность к анализу и синтезу, поиск новых подходов к решению сложнейших проблем и способность их воплощать в жизнь.

На протяжении 56 лет Д.Н. Лазарева преподавала фармакологию в БГМИ, из них 36 лет являясь заведующим кафедрой. Всей своей жизнью она подтверждала высказывание Луи де Бройля «Исследования и образование почти неотделимы друг от друга...». Д.Н. Лазарева стоит у истоков преподавания клинической фармакологии в БГМУ.

На протяжении 7 лет профессор Д.Н. Лазарева в ранге проректора руководила научной работой БГМИ. Многие годы она являлась председателем совета научных медицинских обществ при МЗ РБ, была членом трех проблемных комиссий, членом Научного совета по сераорганическим соединениям ГКНТ, членом трех диссертационных советов. До 85 лет была председателем общества фармакологов Республики Башкортостан, членом правления Российского научного общества фармакологов, членом редакционного совета журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология». За выдающийся вклад в развитие фармакологической науки Д.Н. Лазарева была награждена медалью Н.П. Кравкова, орденом Дружбы народов, юбилейной медалью «За доблестный труд», дважды Почетной грамотой Верховного совета БАССР.

Дина Наумовна была и остается Учителем, масштаб личности которого огромен. Она оказала большое влияние на формирование целой плеяды фармакологов и других исследователей в Башкирии и за ее пределами.

Память о профессоре Д.Н. Лазаревой навсегда останется в наших сердцах.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета*

*Коллектив кафедры фармакологии*

*с курсом клинической фармакологии БГМУ*

*Редколлегия и коллектив редакции научно-практического журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

## **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, гарантии 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 31.08.2022 г.  
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.  
Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 9,3. Тираж 500 экз. Заказ № 57.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России