

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 17, № 5 (101) Сентябрь-Октябрь 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.Июшин (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.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертаке (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.Шадринский (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
Э.Н. Хаматова

Дата выхода: 31.10.2022
Формат 60×84 1/8
Условных печатных листов – 13,49
Заказ № 78
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 5 (101), September-October, 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.Alyayev, 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	E.N. Hamatova
http://mvb-bsmu.ru/	

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

- Б.А. Олейник, В.В. Плечев, В.А. Евдаков, Р.И. Ижбульдин
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ НЕОАНГИОГЕНЕЗА 5
- Б.А. Oleynik, V.V. Plechev, V.A. Evdakov, R.I. Izhbuldin
PHYSICAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE IN LONG-TERM MYOCARDIAL SURGICAL REVASCULARIZATION AFTER PHARMACOLOGICAL STIMULATION OF NEOANGIOGENESIS
- Г.Т. Гумерова, И.В. Верзакова, Г.М. Губайдуллина, Н.С. Сулейманова, О.В. Верзакова, Ф.Р. Нагаев, А.Г. Сафаргалина
КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ, МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 13
- Г.Т. Gumerova, I.V. Verzakova, G.M. Gubaidullina, N.S. Suleimanova, O.V. Verzakova, F.R. Nagaev, A.G. Safargalina
COMPLEX APPLICATION OF ORGAN-PRESERVING, MINIMALLY INVASIVE METHODS OF TREATMENT OF BENIGN THYROID NODULES
- И.В. Сахаутдинова, Т.П. Кулешова, С.У. Хамадиянова
ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРЫ ПОКАЗАНИЙ К ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ ПО ДАННЫМ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА 16
- И.В. Sakhautdinova, T.P. Kuleshova, S.U. Khamadianova
STUDY OF THE FREQUENCY AND STRUCTURE OF INDICATIONS FOR CESAREAN SECTION ACCORDING TO THE REPUBLICAN PERINATAL CENTER
- Р.Г. Яппаров, Р.О. Симонов, Е.М. Гареев
ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ 21
- Р.Г. Yapparov, R.O. Simonov, E.M. Gareev
STUDY OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE DYNAMICS OF TREATMENT WITH DIRECT-ACTING DRUGS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова, В.А. Маркелов, В.В. Викторов, К.В. Данилко
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОММЕРЧЕСКОГО НАБОРА ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ ГЕНОМНОЙ ДНК ИЗ ЦЕЛЬНОЙ РАЗМОРОЖЕННОЙ КРОВИ 28
- Р.М. Fayzullina, R.R. Gafurova, V.A. Markelov, V.V. Viktorov, K.V. Danilko
EXPERIENCE IN USING AND EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF A COMMERCIAL DNA EXTRACTION KIT FROM WHOLE THAWED BLOOD OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA
- М.А. Иванов, И.Н. Яшина, С.В. Клочкова, Д.Б. Никитюк, Ф.Д. Яшин
СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА «ПОЯСНИЧНЫЕ ПОЗВОНКИ-ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫЕ МЫШЦЫ» У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 50 ЛЕТ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ 34
- М.А. Ivanov, I.N. Yashina, S.V. Klochkova, D.B. Nikityuk, F.D. Yashin
the STRUCTURE OF THE «LUMBAR VERTEBRAE-PARAVERTEBRAL MUSCLES» COMPLEX IN WOMEN OVER 50 YEARS OF AGE ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY
- И.Ю. Пикин, И.И. Каган, О.Б. Нузова
КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СЕЛЕЗЕНКИ КАК ОСНОВА ЕЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ 39
- И.Ю. Pikin, I.I. Kagan, O.B. Nuzova
CLINICAL ANATOMY OF THE SPLEEN AS A BASIS FOR ORGAN-PRESERVING OPERATIONS
- А.Е. Кормишина, П.Г. Мизина, М.П. Маркевич
ГРАНУЛЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГЛИНЫ 42
- А.Е. Kormishina, P.G. Mizina, M.P. Markevich
GRANULES BASED ON NATURAL MEDICAL CLAY
- С.В. Кривошеков, Д.А. Исаков, А.М. Гурьев, М.В. Белоусов
СТАНДАРТИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ С ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ 48
- С.В. Krivoshchekov, D.A. Isakov, A.M. Guryev, M.V. Belousov
STANDARDIZATION OF A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE WITH HYPOCHOLESTEROLEMIC ACTIVITY BASED ON BIRCH LEAVES POLY-SACCHARIDES
- М.Г. Лежнина, М.А. Ханина, А.В. Короткова, Д.С. Зинин, Л.О. Короткова, А.П. Родин
ЭЛЕМЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ DATISCA CANNABINA L. 52
- М.Г. Lezhnina, M.A. Khanina, A.V. Korotkova, D.S. Zinin, L.O. Korotkova, A.P. Rodin
ELEMENTS OF THE ABOVEGROUND PART OF DATISCA CANNABINA L.
- А.И. Марахова, А.А. Елапов, Н.В. Бобкова, В.Ю. Жилкина, Н.Н. Кузнецов
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ЦВЕТКАХ ТРЕХРЕБЕРНИКА ПРОДЫРЯВЛЕННОГО TRIPLEU-ROSPERMUM PERFORATUM (L.) SCH.BIP. 57
- А.И. Marakhova, A.A. Elapov, N.V. Bobkova, V.Yu. Zhilkina, N.N. Kuznetsov
DEVELOPMENT OF A METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE CONTENT OF FLAVONOIDS IN FLOWERS OF TRIPLEUROSPERMUM PERFORATUM (L.) SCH.BIP.

- | | | |
|---|-----------|--|
| <p>А.И. Марахова, Н.П. Сачивкина, С.Н. Панов, С.Н. Разумова
РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА</p> | <p>62</p> | <p>A.I. Marakhova, N.P. Sachivkina, S.N. Panov, S.N. Razumova
DEVELOPMENT OF A COMPLEX HERBAL REMEDY FOR THE PREVENTION OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE ORAL CAVITY</p> |
| <p>Э.Т. Оганесян, Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиакметова, Н.М. Червонная, И.И. Харченко
СОДЕРЖАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТАХ</p> | <p>66</p> | <p>E.T. Oganesyanyan, D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova, N.M. Chervonnaya, I.I. Kharchenko
CONTENT OF PHENOLIC COMPOUNDS IN PLANTS</p> |
| <p>Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, С.В. Чашчина
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГЕТАРИЛАМИДОВ 4-R-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ</p> | <p>70</p> | <p>F.V. Sobin, N.A. Pulina, S.V. Chashchina
WOUND HEALING ACTIVITY OF EXPERIMENTAL GELS BASED ON 4-R-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENIC ACID HETERYLAMIDES</p> |
| <p>Я.В. Соколова, В.М. Минович, Л.В. Дударева, Н.А. Соколова
ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ПРОДУКТОВ ГИДРОДИСТИЛЛЯЦИИ LEONURUS DEMINUTUS V.I. KRECZ ТРАВЫ</p> | <p>73</p> | <p>Y.V. Sokolova, V.M. Mirovich, L.V. Dudareva, N.A. Sokolova
RESEARCH OF THE COMPONENT COMPOSITION OF HYDRODISTILLATION PRODUCTS OF LEONURUS DEMINUTUS V.I. KRECZ HERB</p> |

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | | |
|--|-----------|--|
| <p>Н.Н. Николаева, Е.Г. Грищенко, О.А. Байкова, Л.В. Николаева
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ КРОНА С ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫМ РЕЦИДИВОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ НЕОБОСНОВАННОЙ ТАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ</p> | <p>77</p> | <p>N.N. Nikolaeva, E.G. Grishchenko, O.A. Baykova, L.V. Nikolaeva
A CASE OF CHALLENGING DIAGNOSIS OF CROHN'S DISEASE WITH POST-RESECTION RECURRENCE AS A RESULT OF IRRATIONAL POSTOPERATIVE MANAGEMENT STRATEGY</p> |
|--|-----------|--|

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | | |
|--|------------|---|
| <p>А.И. Адельмурзина, В.В. Викторов, А.Г. Крюкова, В.И. Ильина
ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОТИРОКСИНЕМИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ</p> | <p>83</p> | <p>A.I. Adelmurzina, V.V. Viktorov, A.G. Kryukova, V.I. Ilyina
TRANSIENT HYPOTHYROXINEMIA IN PREMATURE INFANTS</p> |
| <p>Е.М. Хардикова, Н.С. Мешерина, М.А. Степченко
ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И ПРОБЛЕМЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ</p> | <p>91</p> | <p>E.M. Khardikova, N.S. Mescherina, M.A. Stepchenko
THE RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND THE CARDIOTOXICITY OF THERAPY OF NON-SMALL- CELL LUNG CANCER</p> |
| <p>И.Б. Минасов, Ш.Э. Булатов
ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В СПИНЕ</p> | <p>98</p> | <p>I.B. Minasov, Sh. E. Bulatov
ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BACKPAIN</p> |
| <p>Р.Т. Нигматуллин, Д.А. Мухаметова
АКАДЕМИК А.А. БОГОМОЛЕЦ И ЕГО ВКЛАД В РАЗВИТИЕ БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА</p> | <p>105</p> | <p>R.T. Nigmatullin, D.A. Mukhametova
ACADEMICIAN A.A. BOGOMOLETS AND HIS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY</p> |

ЮБИЛЕИ

- | | |
|---|------------|
| <p>ЭРНСТ НУРГАЛИЕВИЧ ХИСАМОВ (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p>111</p> |
| <p>ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ ГАЛИМОВ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p>112</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p>114</p> |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-089.84

© Коллектив авторов, 2022

Б.А. Олейник¹, В.В. Плечев¹, В.А. Евдаков², Р.И. Ижбульдин¹
**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ
 БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
 РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ
 СТИМУЛЯЦИИ НЕОАНГИОГЕНЕЗА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации
 и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

Цель – изучить влияние препарата с ангиогенными свойствами 5-оксиметилурацила на функциональный класс стенокардии и недостаточности кровообращения в отдалённом периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. В рандомизированное проспективное исследование включены две группы пациентов: основная группа (87 пациентов) – в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (за 5 дней до и в течение 14 дней после операции) в дополнение к стандартной терапии получала препарат 5-оксиметилурацил и контрольная группа (81 пациент) – получала стандартную терапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-функциональным характеристикам и особенностям хирургического вмешательства. Определение функционального класса (ФК) стабильной стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов (ССС) и недостаточности кровообращения (НК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА) проводилось больным до операции (при поступлении в отделение хирургии сосудов) и после операции (через 2 месяца и через 15-17 лет).

Результаты. Дооперационные показатели пациентов исследуемых групп не отличались между собой ($p=1,0$). В сроке 2 мес. после АКШ средний ФК стенокардии в контрольной группе составил 1,76 (1,0-2,0), в основной – 1,53 (1,0-2,0), средний ФК НК в контрольной группе составил 1,69 (1,0-2,0), в основной – 1,46 (1,0-2,0). В отдалённом периоде (16-18 лет после операции) ФК стенокардии в контрольной группе составил 2,32 (2,0-3,0), в основной – 1,93 (1,0-2,0); ФК НК в контрольной группе – 2,29 (2,0-3,0), в основной – 2,20 (2,0-2,0). При сравнении данных показателей на сроке 2 месяца после аортокоронарного шунтирования (АКШ) средний ФК стенокардии в основной группе был ниже на 13,0% ($p=0,0359$), а на сроке 16-18 лет после операции ниже на 20,2%, чем в контрольной группе ($p=0,0303$). Сравнение средних ФК НК на сроках 2 месяца и 16-18 лет после АКШ не продемонстрировало статистически значимых различий в исследуемых группах.

Заключение. Периоперационное применение препарата 5-оксиметилурацил достоверно улучшает функциональный класс стенокардии в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования, причем, этот эффект сохраняется на всем протяжении наблюдения длительностью до 18 лет, при этом препарат достоверно не влияет на функциональный класс недостаточности кровообращения в течение всего периода наблюдения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, ангиогенез, функциональный класс, стенокардия, недостаточность кровообращения.

B.A. Oleynik, V.V. Plechev, V.A. Evdakov, R.I. Izhbuldin
**PHYSICAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE
 IN LONG-TERM MYOCARDIAL SURGICAL REVASCULARIZATION AFTER
 PHARMACOLOGICAL STIMULATION OF NEOANGIOGENESIS**

Purpose. To study the effect of a medication with angiogenic properties of 5-Oxymethyluracil on the functional class of angina and circulatory failure in long-term myocardial surgical revascularization.

Material and methods. Two groups of patients have been included in a randomized prospective study as follows: the core group (comprised of 87 patients) has been obtaining 5-Oxymethyluracil medication in the perioperative period of coronary artery bypass graft (CABG) surgery (5 days prior to and within 14 days after the surgical procedure) in addition to standard medical therapy, and the control group (comprised of 81 patients) has been obtaining standard medical therapy. The groups were comparable in terms of a gender, age, principal clinical and functional specifications and features of surgery. The stable angina functional class (FC) was determined according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society (CCS), and circulatory failure (CF) was determined according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) in patients before surgery (upon admission to the vascular surgery department) and after surgery (after 2 months and after 15-17 years).

Results. Preoperative values did not differ between the studied groups of patients ($p=1.0$). Within the period of 2 months after the CABG, the average angina FC amounted to 1.76 (1.0-2.0) in the control group, and to 1.53 (1.0-2.0) in the core group, the average CF FC amounted to 1.69 (1.0-2.0) in the control group; it amounted to 1.46 (1.0-2.0) in the core group. In the long-term period (16-18 years after operation) the angina FC amounted to 2.32 (2.0-3.0) in the control group, and 1.93 (1.0-2.0) in the core group; the CF FC amounted to 2.29 (2.0-3.0) in the control group, it amounted to 2.20 (2.0-2.0) in the core group. While comparing these values within the period of 2 months after the CABG, the average angina FC was 13.0% lower in the core group ($p=0.0359$) and 20.2% lower in 16-18 years postoperatively than in the control group ($p=0.0303$). Comparison of the average CF FCs within the period of 2 months and 16-18 years after the CABG showed no statistically significant differences in the groups studied.

Conclusion. The use of 5-Oxymethyluracil in the perioperative period improves the angina functional class in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting, and this effect is maintained throughout the follow-up period up to 18 years, while the medication does not significantly affect the functional class of circulatory failure during the entire follow-up period.

Key words: Coronary Artery Disease, coronary artery bypass graft, angiogenesis, functional class, angina, circulatory failure.

Хирургическая реваскуляризация миокарда, несмотря на значительный рост эндоваскулярных вмешательств в последние годы, остается методом выбора для пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при ишемической болезни сердца (ИБС) и связана с улучшением выживаемости и купированием клинических проявлений стенокардии в данной группе больных [1]. Несмотря на впечатляющие успехи этой операции в плане улучшения клинических исходов ишемической болезни сердца, от 10 до 20% пациентов с предыдущим аортокоронарным шунтированием нуждаются в повторной реваскуляризации в течение 10 лет из-за прогрессирования атеросклероза в графтах и нативных коронарных артериях [2]. При этом в ряде исследований, проведенных в последние годы, показано, что при операции хирургической реваскуляризации миокарда не только шунтируются стенозированные коронарные артерии, но и обеспечивается хирургический «эффект коллатерализации» за счет стимуляции неоангиогенеза, защищающего от рецидива ИМ в случае разрыва бляшки и полной окклюзии коронарного сосуда или графта [3,4]. Исходя из этого, Gutterman [5] недавно выдвинул гипотезу, в соответствии с которой АКШ улучшает ишемическую среду миокарда, обеспечивая «атеростаз» за счет эндогенного высвобождения факторов, обладающих сосудорасширяющими, противовоспалительными, антитромботическими и ангиогенетическими способностями. В этой связи в настоящее время представляется актуальным фармакологическое воздействие на процессы ангиогенеза в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования с целью пролонгации клинических эффектов проведенной операции. Вышесказанное вызывает научный и клинический интерес к изучению производных пиримидинов в качестве проангиогенных лекарственных средств, препаратов данного класса [6], способных оказывать влияние на клинический статус пациентов в отдаленном периоде аортокоронарного шунтирования.

Цель – изучить влияние препарата с ангиогенными свойствами 5-оксиметилурацила на показатели центральной гемодинамики у пациентов в раннем и отдаленном периодах хирургической реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

Данная работа является контролируемым, рандомизированным, одноцентровым пилотным исследованием, которое проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical

Practice) и Хельсинкской декларацией о правах человека и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. В исследовании приняли участие 168 пациентов, перенёвших операцию аортокоронарного шунтирования в период с 2004 по 2006 год в Республиканском кардиологическом центре (г. Уфа). Основная группа пациентов (87 человек) в течение 5 дней до операции и 14 дней после операции получали перорально препарат 5-оксиметилурацил в дозе 500 мг 3 раза в сутки. Контрольную группу составил 81 пациент, которому проводилась стандартная терапия. Рандомизация осуществлялась методом конвертов.

Основными критериями исключения из исследования были выраженная дисфункция клапанов на фоне ИБС, аневризма левого желудочка, острый период инфаркта миокарда, тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса ЛЖ <30%), значимое атеросклеротическое поражение каротидного бассейна (стеноз >70%).

Группы пациентов были сопоставимы по давности заболевания, полу, возрасту, функциональному классу недостаточности кровообращения и стенокардии и особенностям хирургического вмешательства при апостериорном сравнении с использованием критерия M-W или χ^2 различия статистически незначимы ($p > 0,05$) (табл. 1).

Стандартная терапия включала в себя статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин), антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, периндоприл) и β -блокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол).

В исследование не включались больные, которым выполнялись операции на клапанном аппарате сердца, пластика аневризмы левого желудочка и симультанные операции на каротидном бассейне.

5-оксиметилурацил – производное пиримидинов с выраженным иммуностимулирующим действием, в 2002 г. разрешен для применения под торговым названием «Иммурег» (ФСП 42-0415-2777-02). В ряде научных работ доказана эффективность данного препарата как индуктора неоангиогенеза [7,8].

Отдаленные результаты в исследуемых группах прослежены на сроке 16-18 лет после проведенной операции (по состоянию на апрель–май 2022 года) у 35 (43,2%) пациентов контрольной группы и 57 (65,6%) пациентов основной. Причинами выбытия пациентов кон-

трольной группы из исследования были смерть пациентов по разным причинам в 38 (47%) случаях, не удалось отследить судьбу пациентов в 8

(9,8%) случаях. В основной группе по причине смерти выбыли 25 (28,7%) пациентов, связь по-теряна с 5 (5,7%) больными.

Таблица 1

Характеристика больных по основным клиничко-функциональным параметрам, Ме (25-75%)		
Клиничко-функциональные параметры	Контрольная группа (n=81)	Основная группа (n=87)
Средний возраст больных, лет	54,45 (42,97-64,87)	53,94 (43,27-64,86)
Функциональный класс стабильной стенокардии по ССС	3,08 (3,0-3,0)	3,10 (3,0-3,0)
Давность заболевания, мес	54,9 (44,75-67,60)	62,08 (48,95-73,77)
Наличие в анамнезе:		
постинфарктного кардиосклероза, %	69,86	72,5
артериальной гипертензии, %	77,05	52,5
сахарного диабета, %	2,43	3,74
Варианты поражения сосудов:		
однососудистое, %	15,41	18,75
двухсосудистое, %	23,77	28,9
трехсосудистое, %	60,82	52,35
Среднее количество пораженных артерий, из них:	2,30 (1,80-2,80)	2,33 (1,89-2,78)
ПМЖВ, %	93,98	93,75
ОА, %	64,1	61,25
ПКА, %	73,91	78,8
Среднее количество дистальных анастомозов	2,39 (1,93-2,82)	2,35 (1,92-2,72)
Частота выполнения маммаро-коронарного анастомоза, %	91,58	96,25
Хирургическая реваскуляризация миокарда под ИК, %	51,85	52,5
Продолжительность, мин:		
времени операции	281,43 (236,23-319,40)	238,39 (184,03-281,10)
времени ИК	115,37 (96,23-137,09)	114,63 (87,89-136,54)
времени окклюзии аорты	68,44 (53,41-81,42)	68,7 (54,89-81,34)

Определение функционального класса недостаточности кровообращения (НК) проводилось по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и функционального класса стабильной стенокардии – по классификации Канадской ассоциации кардиологов (ССС).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0. Принимая во внимание, что по результатам теста Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка распределение признаков в группах не отвечало нормальному, для выявления статистических различий между неза-

висимыми выборками использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и угловое преобразование Фишера. Данные представляли в виде медианы Ме и межквартильного интервала (Q2-Q3). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Дооперационные показатели в исследуемых группах пациентов не отличались между собой ($p=1,0$, критерий Манна–Уитни). Так, средний функциональный класс (ФК) стенокардии у пациентов контрольной группы составил 3,08 (3,0-3,0), у пациентов основной группы – 3,10 (3,0-3,0) (табл. 2).

Таблица 2

ФК	Динамика распределения пациентов по функциональным классам стенокардии					
	До операции		Через 2 месяца		Через 16-18 лет	
	Контрольная группа (n=83)	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=83)	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=45)
I	-	-	36	47	1	13
II	2	4	32	25	19	22
III	72	64	11	7	11	10
IV	9	12	4	1	-	-
Ме (25%-75%)	3,08 (3,0-3,0)	3,10 (3,0-3,0) $p=1,0$	1,76 (1,0-2,0) $p1 < 0,0001$	1,53(1,0-2,0) $p=0,0359$ $p1 < 0,0001$	2,32(2,0-3,0) $p2=0,0006$ $p3 < 0,0001$	1,93 (1,0-2,0) $p=0,0303$ $p2 < 0,0001$ $p3=0,5157$

Примечание. p – статистическая значимость различий между контрольной и основной группами, критерий Манна–Уитни; $p1$ – между соответствующими группами до лечения и через 2 месяца после лечения; $p2$ – между группами до лечения и через 16-18 лет после лечения; $p3$ – между группами через 2 месяца и 16-18 лет после лечения, критерий Крускала–Уоллиса, множественное сравнение средних рангов.

Пациентов, относящихся к I ФК стенокардии, до выполнения операции не было ни в одной исследуемой группе. К II ФК были отнесены

2,4% пациентов контрольной группы и 5% пациентов основной группы. Большинство больных анализируемых групп относились к III и IV ФК,

что является закономерным явлением и согласуется с данными, представленными в российских и международных клинических рекомендациях по стабильной ишемической болезни сердца.

Так, к III ФК были отнесены 86,8% больных контрольной группы и 80,5% основной группы, к IV ФК 10,8% пациентов контрольной группы и 14,5% основной группы (рис. 1).

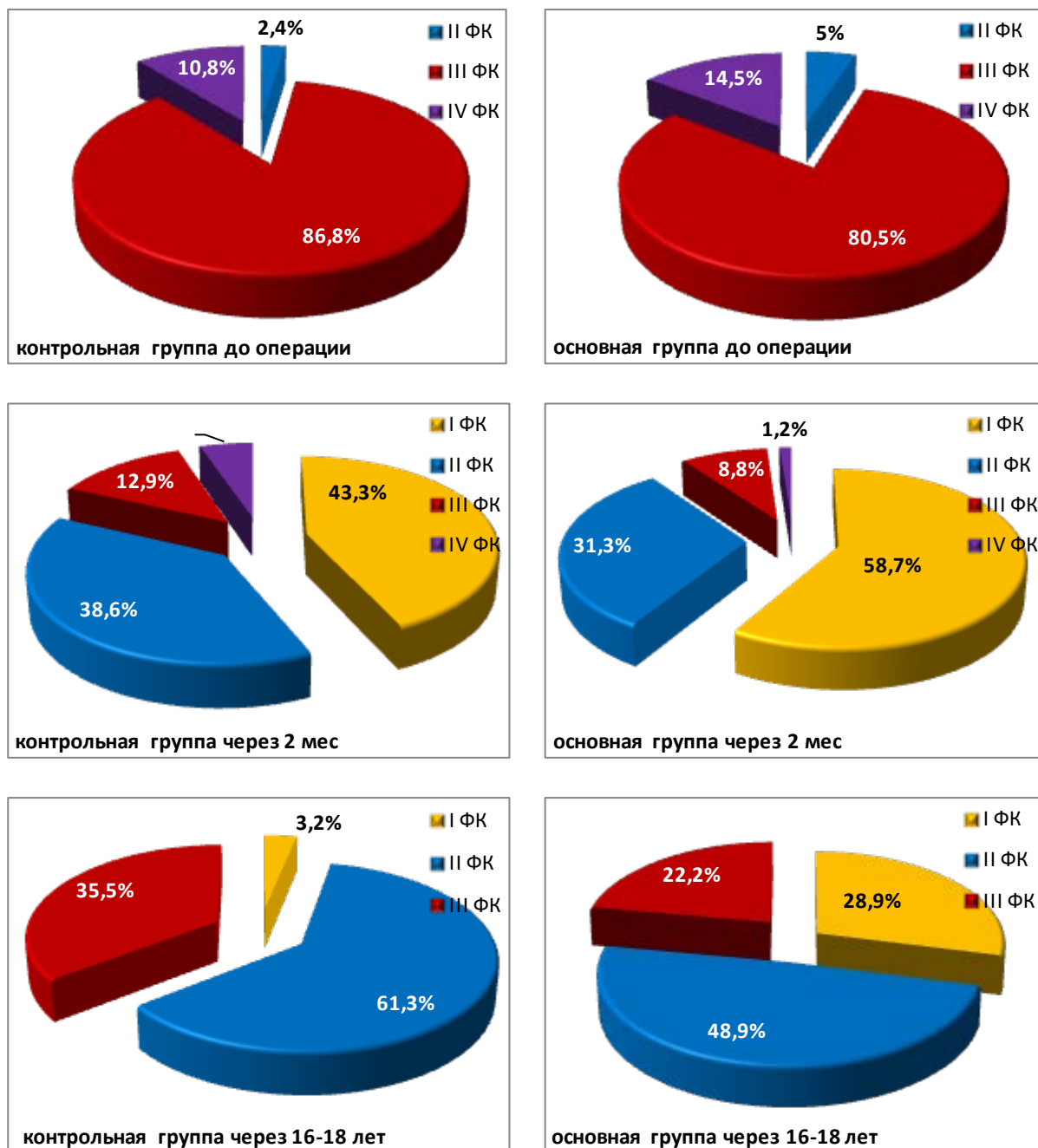


Рис. 1. Функциональный класс стенокардии по CCS в динамике наблюдения после хирургической реваскуляризации миокарда в процентах по отношению к общему количеству пациентов

Учитывая ограниченный временной клинический эффект аортокоронарного шунтирования, особый интерес вызывают результаты анализа динамики показателя функционального класса стенокардии, полученные в отдаленном периоде после операции пациентов исследуемых групп через 16-18 лет. Средний ФК стенокардии составил в основной группе 1,93 (1,0-2,0), а на фоне применения 5-оксиметилурацила – 2,32 (2,0-3,0), что на 20,2% ниже, чем в кон-

трольной группе ($p=0,0303$) (табл. 2). У пациентов контрольной группы средний ФК стенокардии в отдаленном периоде был на 24,6% ниже дооперационных значений ($p=0,0006$) и на 31,8% выше ранних послеоперационных показателей ($p<0,0001$). В основной группе пациентов на фоне применения 5-оксиметилурацила при сравнении с дооперационными показателями также отмечается статистически значимое улучшение функционального класса стенокар-

дии на 37,7% ($p < 0,0001$). В свою очередь при сравнении с ранним послеоперационным периодом происходит ухудшение данного показателя на 26,1%. Однако в отличие от контрольной группы это увеличение ФК статистически не значимо ($p = 0,5157$). Распределение пациентов исследуемых групп по функциональным классам стенокардии также было различным. Так, на данном сроке наблюдения 64,5% пациентов контрольной группы были отнесены к II ФК, 32,3% к III ФК и только 3,2% к I ФК. В основной группе в распределении пациентов наблюдалась отчетливая тенденция к более легкому

течению стенокардии – у 73,3% выявлялся II ФК, у 22,2% – III ФК и у 4,5% – I ФК. Таким образом, достоверность различий между основной и контрольной группами, впервые выявленная через 2 месяца после операции, сохранялась и спустя длительное время.

Оценка дооперационных показателей среднего функционального класса недостаточности кровообращения по NYHA показала отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами. Так, средний ФК в контрольной группе составил 2,00 (2,0-2,0), в основной – 1,94 (2,0-2,0) ($p = 1,0$) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика распределения пациентов по функциональным классам недостаточности кровообращения (NYHA)

ФК	До операции		Через 2 месяца		Через 16-18 лет	
	Контрольная группа (n=83)	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=83)	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=45)
I	17	20	31	44	1	2
II	49	45	46	35	20	33
III	17	15	6	1	10	10
Me (25%-75%)	2,00 (2,0-2,0)	1,94 (2,0-2,0) $p = 1,0$	1,69 (1,0-2,0) $p1 = 0,0177$	1,46 (1,0-2,0) $p = 0,4985$ $p1 = 0,0005$	2,29 (2,0-3,0) $p2 = 0,8665$ $p3 = 0,0017$	2,20 (2,0-2,0) $p = 1,0$ $p2 = 0,6811$ $p3 < 0,0001$

Примечание. p – статистическая значимость различий между контрольной и основной группами, критерий Манна-Уитни; p1 – между соответствующими группами до лечения и через 2 месяца после лечения; p2 – между группами до лечения и через 16-18 лет после лечения; p3 – между группами через 2 месяца и 16-18 лет после лечения, критерий Крускала-Уоллиса, множественное сравнение средних рангов.

Большинство пациентов исследуемых групп относились к II ФК – 49% в контрольной группе и 45% в основной. К I ФК были отнесены 20,5% пациентов контрольной группы и 20% основной, к III ФК – 20,5% пациентов контрольной и 15% основной групп. Пациентов с IV ФК в обеих исследуемых группах не было (рис. 2).

Через 2 месяца после операции показатели ФК недостаточности кровообращения претерпели статистически значимые изменения в обеих анализируемых группах. В контрольной группе данный показатель уменьшился на 15,5% и составил $1,69 \pm 0,60$ ($p = 0,0177$), в основной группе также произошло улучшение ФК на 24,7% ($p = 0,0005$) по сравнению с дооперационными показателями, последний составил – $1,46 \pm 0,53$.

Распределение больных контрольной группы в раннем послеоперационном периоде после АКШ выглядело следующим образом – количество пациентов с II ФК практически не изменилось – 55,5%, однако выросло количество больных с I ФК – 37,2% за счет снижения количества больных с III ФК – 7,3%. В основной группе также произошли сходные изменения, но более выраженные: большинство пациентов оказалось с I ФК – 55%, количество больных с II ФК и III ФК уменьшилось до 43,8% и 1,2% соответственно за счет перехода их в более легкие классы по NYHA.

На следующем этапе нашего исследования анализировались показатели ФК недоста-

точности кровообращения в отдаленном периоде АКШ – 16-18 лет. В контрольной группе средний ФК вернулся к дооперационным значениям – 2,29 (2,0-3,0) и даже их превысил на 14,5%, однако эти различия были статистически не значимы ($p = 0,8665$), а по сравнению с ранним послеоперационным показателем ухудшение ФК было уже статистически значимым ($p = 0,0017$) и составило 35,5%. Распределение пациентов по ФК недостаточности кровообращения на данном сроке наблюдения выглядело следующим образом – большинство пациентов были с II ФК (64,5%), но значительно выросло количество больных с III ФК – до 32,3% за счет уменьшения пациентов с I ФК (3,2%).

У пациентов основной группы на фоне применения препарата 5-оксиметилурацил показатель среднего ФК НК на данном сроке наблюдения, как и в контрольной группе, практически вернулся к дооперационным значениям (превысил на 13,4% и составил 2,20 (2,0-2,0), $p = 0,6811$). Динамика по сравнению с ранним послеоперационным периодом, как и в контрольной группе, была статистически значимая – рост составил 50,68% ($p < 0,0001$).

Распределение пациентов по ФК недостаточности кровообращения в целом было схожим с контрольной группой. Состояние большинства больных соответствовало II ФК – 73,3%, пациентов с III ФК было 22,2%, с I – 4,5%.

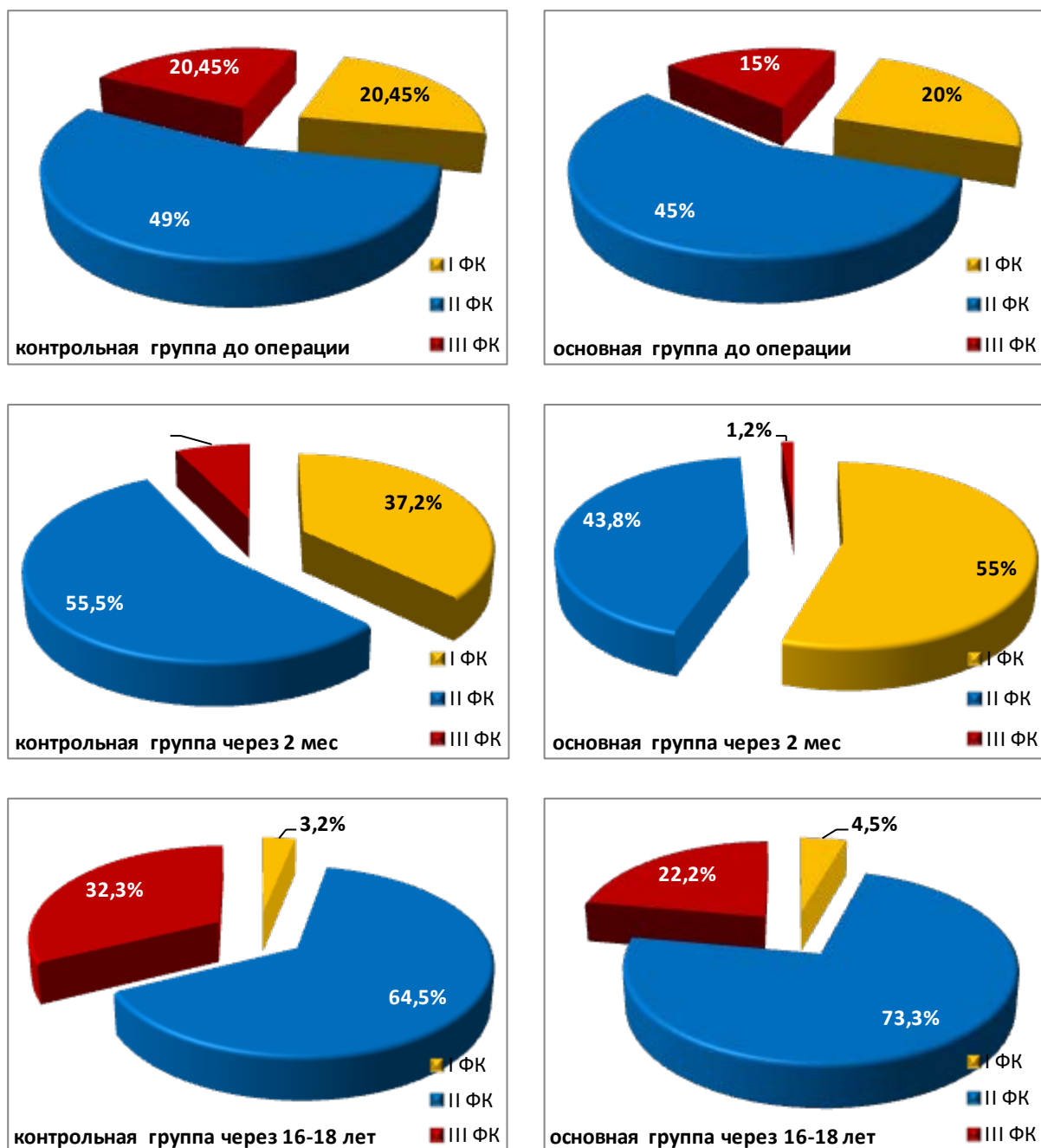


Рис. 2. Функциональный класс недостаточности кровообращения по NYHA в динамике наблюдения пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда в процентах по отношению к общему количеству пациентов

Обсуждение

Снижение функционального класса стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования наряду с повышением выживаемости и профилактикой нежелательных ишемических событий, является одной из основных целей проведенного вмешательства и свидетельствует об эффективности восстановления коронарного кровообращения. Так, например, в работе [9] было показано значительное уменьшение пациентов с III и IV ФК за счет увеличения пациентов с 0 и I ФК через 3 месяца после хирургической реваскуляризации миокарда. Такая тенденция сохранялась

как минимум в течение 3-4 лет после операции. Сходные данные получены и в более ранних исследованиях на заре в период широкого внедрения в клиническую практику операции аортокоронарного шунтирования. По данным ряда отечественных и зарубежных авторов полное исчезновение или уменьшение приступов стенокардии наблюдается у 75-95% оперированных больных [10,11].

Вместе с тем определенный научно-практический интерес вызывает механизм различий, выявленных нами в показателях среднего функционального класса стенокардии через 2 месяца после хирургической рева-

скуляризации миокарда у больных контрольной и основной групп. У пациентов на фоне периоперационного применения препарата 5-оксиметилурацил средний ФК стенокардии был ниже на 13,0%, причем данное различие было статистически значимым ($p=0,0359$). Это свидетельствует о более полном восстановлении кровоснабжения миокарда у пациентов в раннем послеоперационном периоде на фоне применения препарата и, по нашему мнению, связано с индукцией процессов ангиогенеза.

При анализе изменения ФК стенокардии в отделенном периоде хирургической реваскуляризации миокарда (спустя 16-18 лет) в исследуемых группах больных обращает на себя внимание негативная динамика показателя в контрольной группе пациентов, причем как при сравнении отдаленных значений с дооперационными, так и с данными, полученными в раннем послеоперационном периоде – через 2 месяца после АКШ. Подобная отрицательная динамика тяжести стенокардии обусловлена ограниченным временным влиянием операции на выраженность ангинозного синдрома и в первую очередь связана с проходимость коронарных шунтов [12,13].

Так, в ряде исследований показано, что от 10 до 20% пациентов с предыдущим аортокоронарным шунтированием нуждаются в повторной процедуре реваскуляризации в течение 10 лет из-за возврата стенокардии [2]. Принимая во внимание результаты исследования [14], констатирующие, что окклюзия венных шунтов в течение 1 года после операции наблюдается у 20-30% больных. В дальнейшем в течение 5-7 лет закрываются около 2% шунтов в год, после этого срока – около 5% в год. Учитывая длительность наших наблюдений (16-18 лет после операции), можно предположить, что количество закрытых графтов к концу этого отрезка времени составит примерно 80-90%. Данным фактом во многом объясняется утяжеление течения стенокардии у пациентов контрольной группы в отдаленном периоде по сравнению с ранним послеоперационным периодом.

Схожая ситуация наблюдается в основной группе пациентов на фоне применения 5-оксиметилурацила. При сравнении с дооперационными показателями также отмечается статистически значимое ухудшение функционального класса стенокардии, однако при сравнении с ранним послеоперационным периодом ухудшение данного показателя, в отличие от контрольной группы, было статистически не значимым, что говорит о некоторой стабилизации проявлений стенокардии в от-

далённом периоде аортокоронарного шунтирования. Анализируя динамику функционального класса стенокардии у пациентов основной группы, можно подчеркнуть, что данный показатель демонстрировал лучшие по сравнению с контрольной группой, значения во всех точках наблюдения, причем данные отличия были статистически значимы.

Подобные эффекты применения исследуемого препарата в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда, по всей видимости, связаны со способностью 5-оксиметилурацила стимулировать ангиогенез и рост сосудистой сети [8] и, следовательно, улучшать кровоснабжение миокарда, что клинически проявляется в уменьшении тяжести стенокардии. Важной особенностью данного клинического эффекта данного препарата, по нашему мнению, является его долгосрочное воздействие, которое было нами прослежено в сроки, включающие 18 лет после операции, что подчеркивает важность фармакологического воздействия на процессы ангиогенеза именно в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования, когда идет активная биологическая проангиогенная сигнализация, связанная с перераспределением коронарного кровотока и паракринным влиянием венозных и особенно аутоартериальных графтов [5].

Выявленная нами положительная динамика ФК недостаточности кровообращения через 2 месяца после хирургической реваскуляризации миокарда является закономерным явлением, связанным с улучшением кровоснабжения миокарда, что способствует включению в сократительную функцию участков сердечной мышцы, ранее находящихся в гибернированном или станнированном состоянии [15]. Данный тезис подтверждается работами [16], которые показали улучшение теста с 6-минутной ходьбой через 3 месяца после хирургической реваскуляризации миокарда с $359,35 \pm 9,00$ до $538,31 \pm 13,48$ метров ($p < 0,02$).

Обращает на себя внимание факт отсутствия статистически значимых различий в функциональном классе НК по NYHA в анализируемых группах через 2 месяца после операции АКШ ($p=0,4985$). Данный факт, по видимому, свидетельствует об ограниченном влиянии 5-оксиметилурацила на клинические проявления недостаточности кровообращения, в отличие от проявлений стенокардии напряжения, при которой препарат показал статистически значимый эффект на том же сроке наблюдения.

Вместе с тем в отдаленные сроки наблю-

дения за пациентами, получавшими в периоперационном периоде АКШ 5-оксиметилурацил так же, как и в раннем послеоперационном периоде, обращает внимание отсутствие значимых различий в ФК НК с контрольной группой ($p=1,0$). Ограниченный временной эффект операции АКШ в части влияния на клинику недостаточности кровообращения нашел отражение в уже упомянутой нами работе [16], в которой авторы наблюдали, что ФК НК достоверно не зависел от медикаментозной терапии уже по прошествии 6-12 месяцев после операции, при этом авторы отмечают более тяжелое течение болезни у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. В этой связи выглядит закономерным наблюдаемое нами значительное утяжеление проявлений недостаточности кровообращения в горизонте наблюдения 16-18 лет после хирургической ревакуляризации миокарда, тем более что более 55% наблюдаемых пациентов контрольной группы перенесли то или иное ишемическое событие.

Таким образом, подводя итог влияния препарата на динамику ФК НК, можно сделать вывод, что применение 5-оксиметилурацила не оказало значимого влияния на клинические проявления недостаточности кровообращения на всем протяжении наблюдения.

Заключение

Периоперационное применение препарата 5-оксиметилурацил достоверно улучшает функциональный класс стенокардии в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования, причем этот эффект сохраняется на всем протяжении наблюдения длительностью до 18 лет, при этом препарат достоверно не влияет на функциональный класс недостаточности кровообращения в течение всего периода наблюдения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Олейник Богдан Александрович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. E-mail: bogdan-ufa@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4144-3946.

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. ORCID: 0000-0002-6716-4048.

Евдаков Валерий Алексеевич – главный научный сотрудник, д.м.н., профессор отдела научных основ организации здравоохранения ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Адрес: 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11. ORCID: 0000-0002-5836-4427.

Ижбульдин Рамиль Ильдусович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. ORCID: 0000-0001-6216-2935.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuman F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. [et al.] 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; 40: 79-80.
2. Cosgrove D.M., Loop F.D., Lytle B.W. [et al.] Predictors of reoperation after myocardial revascularization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1986; 92(5): 811-821.
3. Doenst T., Haverich A., Serruys P. [et al.] PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73(8), 964-976.
4. Spadaccio C., Antoniadis C., Nenna A. [et al.] Preventing treatment failures in coronary artery disease: What can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovascular Research*. 2020; 116(3): 505-519.
5. Gutterman D. D., Chabowski D. S., Kadlec A. O. [et al.] The Human Microcirculation. *Circulation Research*. 2016; 118(1): 157-172.
6. Satterwhite C. M., Angela M. F., Bradley M. E. Chemotactic, mitogenic, and angiogenic actions of UTP on vascular endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999; 276(3): 1091-1097.
7. Плечев, В.В. Новые возможности стимуляции неоангиогенеза при остром инфаркте миокарда у кроликов / В.В. Плечев, А. Олейник, Р.Ю. Рисберг [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012, № 7(4). – С. 54-57.
8. Oleyunik B.A., Plechev V.V., Bayburina G.A. [et al.] 5-Охуметилурацил Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79: S15.
9. Perek B., Malińska A., Ostalska-Nowicka D. [et al.] Cytokeratin 8 in venous grafts: A factor of unfavorable long-term prognosis in coronary artery bypass grafting patients. *Cardiology Journal*. 2013; 20(6): 583-591.
10. Бураковский, В.И. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца (опыт 1200 операций) и перспективы его развития / В.И. Бураковский, В.С. Работников, Д.Г. Иоселиани // Грудная хирургия. – 1985, № 5. – С. 5-10.
11. Akins, C. W. Reoperation for Stenotic Saphenous Vein Bypass Grafts Without Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1983; 35(2): 201-206.
12. Bulckley, B. Why coronary bypass grafts fail: early and late pathologic changes. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 1980; 5: 1025-1040.
13. Elayda M.A., Hall R.J., Gray, A.G. [et al.] Coronary revascularization in the elderly patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984; 3: 1398 - 1402.
14. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. [et al.] Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology*. 1997; 48(5): 413-22.
15. Burn S., Walters M., Caplin J. The hibernating heart: reversible left ventricular dysfunction in chronic heart failure. *Postgraduate Medical Journal*. 1999; 75(885): 419-21.
16. Толкачёв, И.М. Влияние аортокоронарного шунтирования на течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / И.М. Толкачёв, Р.И. Сайфутдинов // Медицинский альманах. – 2011, № 2. – С. 182-185.

REFERENCES

1. Neuman F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; 40: 79-80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy855.

2. Cosgrove D.M., Loop F.D., Lytle B.W. [et al.] Predictors of reoperation after myocardial revascularization. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1986 ;92(5): 811–821. DOI: 10.1016/s0022-5223(19)35839-8.
3. Doenst T., Haverich A., Serruys P. [et al.] PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology. 2019; 73(8), 964–976. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.
4. Spadaccio C., Antoniadis C., Nenna A. [et. al.] Preventing treatment failures in coronary artery disease: What can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? Cardiovascular Research. 2020; 116(3): 505–519. DOI: 10.1093/cvr/cvz214
5. Gutterman D. D., Chabowski D. S., Kadlec A. O. [et. al.] The Human Microcirculation. Circulation Research. 2016; 118(1): 157–172. DOI: 10.1161/circresaha.115.3053646.
6. Satterwhite C. M., Angela M. F., Bradley M. E. Chemotactic, mitogenic, and angiogenic actions of UTP on vascular endothelial cells. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1999; 276(3): 1091–1097. DOI:10.1152/ajpheart.1999.276.3.h1091.
7. Plechev V.V., Oleynik B.A., Risberg R.Yu. [et al.] Novel Opportunities to Stimulate Neoangiogenesis in Rabbits with Acute Myocardial Infarction. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2012; 7(4): 54–57. (In Russ).
8. Oleynik B.A., Plechev V.V., Bayburina G.A. [et al.] 5-Oxymethyluracil Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. Journal of the American College of Cardiology. 2022; 79: S15. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.034
9. Perek B., Malińska A., Ostalska-Nowicka D. [et. al.] Cytokeratin 8 in venous grafts: A factor of unfavorable long-term prognosis in coronary artery bypass grafting patients. Cardiology Journal. 2013; 20(6): 583–591. DOI: 10.5603/cj.2013.0142
10. Burakovskiy V.I., Rabotnikov V.S., Ioseliani D.G. Surgical treatment of ischemic heart disease (experience with 1200 operations) and the prospects for its development. Russian Journal of Thoracic Surgery. 1985; 5: 5 - 10. (In Russ).
11. Akins, C. W. Reoperation for Stenotic Saphenous Vein Bypass Grafts Without Cardiopulmonary Bypass. The Annals of Thoracic Surgery. 1983; 35(2): 201–206. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)61462-2
12. Bulckley, B. Why coronary bypass grafts fail: early and late pathologic changes. Journal of Cardiovascular Medicine. 1980; 5: 1025 – 1040.
13. Elayda M.A., Hall R.J., Gray,A.G. [et al.] Coronary revascularization in the elderly patients. Journal of the American College of Cardiology. 1984; 3: 1398 – 1402. DOI: 10.1016/s0735-1097(84)80277-6.
14. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. [et. al.] Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. Angiology. 1997; 48(5): 413-22. DOI: 10.1177/000331979704800505.
15. Burn S., Walters M., Caplin J. The hibernating heart: reversible left ventricular dysfunction in chronic heart failure. Postgraduate Medical Journal. 1999; 75(885): 419–421. DOI: 10.1136/pgmj.75.885.419
16. Tolkachev I.M., Sayfutdinov R.I. Impact of coronary artery bypass grafting on the course of CHF among patients with CHD. Medical almanac. 2011; 2: 182-185. (In Russ).

УДК 616-089-059

© Коллектив авторов, 2022

Г.Т. Гумерова, И.В. Верзакова, Г.М. Губайдуллина,
Н.С. Сулейманова, О.В. Верзакова, Ф.Р. Нагаев, А.Г. Сафаргалина
**КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ,
МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель. Изучить показания и определить оптимальные сроки последовательного применения этаноловой склеротерапии и радиочастотной абляции у пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы.

Материал и методы. Органосохраняющие методы: этаноловая склеротерапия (ЭС) и радиочастотная абляция (РЧА) последовательно были проведены 78 пациентам с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы на базе Клиники БГМУ и МЦ МЕГИ (г. Уфа) в период с 2019 до 2021 гг.

Результаты и обсуждение. По результатам ультразвуковых исследований, все пациенты имели солидно-жидкостную структуру узлов. Проведено сравнение эффективности последовательного применения ЭС и РЧА в сроки от 1 до 3 месяцев и установлено, что ЭС с последующей РЧА дает больший эффект при их проведении с интервалом не более месяца.

Заключение. Под УЗ-навигацией можно выполнять вмешательства на узлах щитовидной железы с максимальным сохранением неизменной ткани органа и парашитовидных желез. В узлах щитовидной железы с жидкостным компонентом эффективность выше при последовательном применении ЭС и РЧА в интервале не более одного месяца. Проведение манипуляций возможно в амбулаторных условиях [4].

Ключевые слова: доброкачественный узел, щитовидная железа, склеротерапия, радиочастотная абляция, узловой зоб.

G.T. Gumerova, I.V. Verzakova, G.M. Gubaidullina,
N.S. Suleimanova, O.V. Verzakova, F.R. Nagaev, A.G. Safargalina
**COMPLEX APPLICATION OF ORGAN-PRESERVING, MINIMALLY INVASIVE
METHODS OF TREATMENT OF BENIGN THYROID NODULES**

Objective is to study the indications and determine the optimal timing of the sequential use of ethanol sclerotherapy and radiofrequency ablation in patients with benign thyroid nodules.

Material and methods. Organ-preserving methods, ethanol sclerotherapy (ES) and radiofrequency ablation (RFA), were consistently performed in 78 patients with benign thyroid nodules at the BSMU Clinic and MC MEGI Ufa, during the period from 2019 to 2021.

Results and discussion. According to ultrasound characteristics, all patients had solid-liquid node structure. The effectiveness of sequential use of ES and RFA in terms of 1 to 3 months was compared. It was found that the method of sclerotherapy followed by RFA gives a greater effect when they are carried out sequentially with an interval of no more than 1 month.

Conclusion. Under ultrasound navigation, it is possible to perform interventions on the nodes of the thyroid gland with maximum preservation of the unchanged tissue of the organ and parathyroid glands. In nodes with the presence of a liquid component in the structure, the efficiency is higher with the sequential use of ES and RFA within a period of no more than 1 month. Manipulation is possible on an outpatient basis with the preservation of the patient's ability to work [4].

Key words: benign thyroid nodule, thyroid, sclerotherapy, radiofrequency ablation.

В эндемических регионах узловые образования щитовидной железы выявляются у 67% населения [3,5]. Высокая распространенность и прогрессирующий рост узлов в результате бессимптомного течения часто завершаются гемитиреоидэктомией или тиреоидэктомией, в ходе которых не всегда удается сохранить паращитовидные железы. Поэтому необходимо внедрение органосохраняющих методов лечения. Используя ультразвуковые методы навигации, визуализирующие способы локального прецизионного воздействия на отдельные патологически измененные структуры, можно выполнять вмешательства с максимальным сохранением ткани щитовидной железы и паращитовидных желёз [6].

В мире имеется опыт применения органосохраняющих способов лечения, но не изучены и не разработаны показания к применению методов с учетом структуры узловых образований и не установлены оптимальные сроки их последовательного применения.

Цель исследования – изучить показания и определить оптимальные сроки последовательного применения ЭС и РЧА у пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы.

Материал и методы

Этаноловую склеротерапию (ЭС) с последующей радиочастотной абляцией (РЧА) проводили пациентам с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы. Критериями отбора на ЭС и РЧА были пациенты с ультразвуковой картиной, соответствующей TI-RADS – 1, TI-RADS - 3, подтвержденный доброкачественный процесс по результатам стандартизованной и жидкостной цитологии.

Все пациенты находились на лечении в Клинике БГМУ г. Уфы и в МЦ МЕГИ РБ с февраля 2019 по декабрь 2021 гг.

Комбинированное лечение доброкачественных узлов щитовидной железы провели 78 пациентам в возрасте от 23 до 62 лет, имеющим солидно-жидкостную структуру образований по данным УЗИ. Среди пациентов – 81% женщин и 19% мужчин.

Основную группу составили 48 (61,5%) больных, которым ЭС с последующей РЧА выполнена с интервалом в 4-5 недель. В остальных 30 случаях (38,5%) ЭС выполнена – спустя 8-12 недель. Эти пациенты составили контрольную группу, в которой у 22 (73%)

пациентов до РЧА был проведен повторный сеанс ЭС в связи с увеличением объема узла за счет повторного накопления жидкостного компонента в структуре.

Манипуляции проводили под УЗ - навигацией под инфильтративной анестезией 1% раствором лидокаина [8,11]. Жидкую часть коллоида эвакуировали, затем инстиллировали 95% этанолом [3]. Для РЧА применяли радиочастотный генератор «RF ABLATION SYSTEM M-3004» (рис. 1) с целевой температурой 105 градусов.

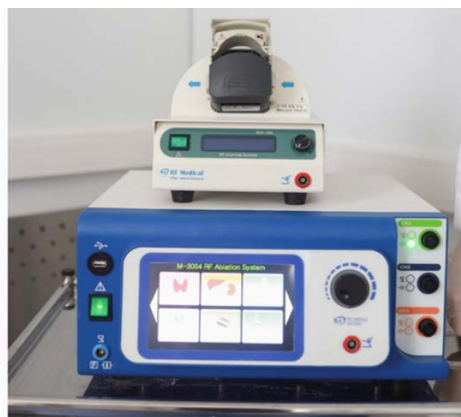


Рис. 1. Радиочастотный генератор «RF ABLATION SYSTEM M-3004»

Отбор пациентов проводили по данным ультразвуковой картины в В-режиме с использованием цветового импульсного доплера и режима В-Flow, а также по результатам стандартизованной и жидкостной цитологии [1-4,7,9,10].

Для оценки эффективности проводимых методов использовали УЗ-параметры узлового образования: характер структуры узла, процентное соотношение солидного и жидкостного компонентов, размеры и объем узла, его контуры, наличие капсулы или ободка Halo и их толщина, наличие признаков организации коллоида в виде визуализации микрокальцинатов с «хвостом кометы», наличие соединительнотканых перетяжек, васкуляризация узла. Во время манипуляции проводили анализ УЗ-картины для выявления изменения параметров узлового образования, по которым можно судить об эффективности процедуры (повышение эхогенности, снижение васкуляризации, изменение структуры в сторону ее неоднородности, усиление четкости контуров).

Результаты

По ультразвуковым характеристикам у всех пациентов узлы имели солидно-

жидкостную структуру. Жидкостный компонент в узле занимал от 40 до 90% объема. Ободок Hallo четко прослеживался у 96% узлов.

Сравнивали эффективность последовательного применения ЭС и РЧА в интервале от 1 до 3 месяцев, который определяли в результате самостоятельного обращения пациентов регистрацией УЗ-картины через 4-6 недель после ЭС. При применении ЭС уменьшение размеров в той или иной степени отмечалось у всех 78 пациентов. Максимальный эффект наблюдался через месяц после его проведения – уменьшение объема узла на 40% и более в 77,8% случаев. У 18 (60%) пациентов наблюдалась тенденция к увеличению размеров узла спустя 1,5-3 месяца, что подтверждало кратковременный характер эффективности склеротерапии в узлах щитовидной железы. Только в 12 (15%) случаях отмечалось стабильное уменьшение объема узла.

Пациентам, имеющим тенденцию к увеличению размеров узла, при сравнении с результатами осмотра через месяц после ЭС повторно провели сеанс склеротерапии до РЧА с предварительной тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБП).

Последовательное применение данной методики в течение месяца показало высокую ее эффективность во всех 100% случаев. Наблюдалось редуцирование узла более чем на 50% в течение 3 месяцев. У 31,3% пациентов отмечался регресс узла на 95% и более в течение 6 месяцев после проведенной манипуляции.

Установлено, что сочетание этих методов дает больший эффект при их последовательном проведении с интервалом не более месяца.

Этаноловая склеротерапия устраняет полость, значительно снижается васкуляризация, в первый месяц после процедуры наступает редукция узла, что повышает эффективность последующего применения РЧА (рис. 2).

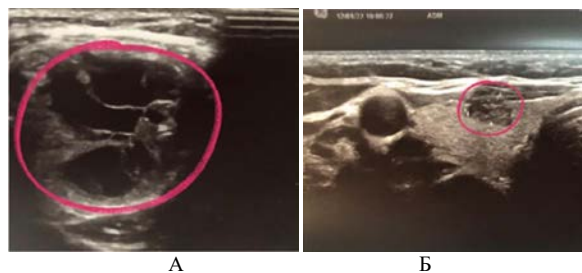


Рис. 2. УЗ-картина пациента с узлом щитовидной железы TI-RADS – 3 до (А) и спустя 3 месяца (Б) после проведения ЭС и РЧА

После проведения РЧА исчезает васкуляризация, что свидетельствует о последующем регрессе узла за счет нарушения питания. Отмечено, что после РЧА увеличивается толщина ободка Hallo, что может трактоваться как эффект снижения компрессии узла на окружающую ткань железы.

Таким образом, прогностически благоприятными признаками высокой эффективности являются комбинированное использование миниинвазивных вмешательств на узлах щитовидной железы, сочетающих последовательно проведенные ЭС и РЧА в срок не более месяца.

Критерии перехода от ЭС к РЧА – это стабильность динамики редукции узла, изменение его структуры с исчезновением жидкостного компонента, отсутствие признаков васкуляризации.

Заключение

Под УЗ-навигацией можно выполнять вмешательства на узлах щитовидной железы с максимальным сохранением неизменной ткани органа и паращитовидных желёз. В узлах с наличием в структуре жидкостного компонента эффективность выше при последовательном проведении ЭС и РЧА в сроки не более месяца. Проведение манипуляций возможно в амбулаторных условиях без влияния на трудоспособность пациента.

Сведения об авторах статьи:

Гумерова Гульнара Тагировна – врач-хирург, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gumerta@gmail.com.

Верзакова Ирина Викторовна – д.м.н., профессор, завкафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Губайдуллина Гульнара Миннибаевна – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Сулейманова Назилия Сагитовна – ординатор второго года кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nazilya2017@mail.ru

Верзакова Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Нагаев Фарит Робертович – зав. хирургическим отделением №1 Клиники БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Сафаргаллина Айгуль Гирфановна – ординатор второго года кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: safargalinaaa@icloud.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловов, В.А. Малоинвазивное лечение коллоидных узлов щитовидной железы: радиочастотная абляция / В.А. Соловов, А.А. Махонин // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – Т.35, №5. – С.81-84.
2. Соловов, В.А. Радиочастотная абляция доброкачественных образований щитовидной железы / В.А. Соловов [и др.] // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. – №2-3. – С.

3. Узловой зоб (эпидемиология, методы выявления, диагностическая тактика) / П.А. Черников, С.Л. Воробьев, И.В. Слепцов И.В. [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреология. –2013. – Т.9, № 2. – С. 29-35.
4. Хирургическое лечение автономно функционирующих узлов щитовидной железы / А.А. Успенская, П.А. Черников, С.Л. Воробьев С.Л. [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – №4. – С. 97-106.
5. Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Yoo H, Kim JK, Park SH. Single-session treatment of benign cystic thyroid nodules with ethanol versus radiofrequency ablation: a prospective randomized study / JY Sung et al. // Radiology. 2013; 269(1):293-300.
6. Puziello, A., Carrano, M., Angrisani, E., Marotta, V., Faggiano, A., Zeppa, P. and Vitale, M. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy. Journal of Endocrinological Investigation. 2014; 37(12), pp.1181-1186.
7. Гумерова, Г.Т. Анализ эффективности применения методов внутритканевой деструкции доброкачественных узлов щитовидной железы / Г.Т. Гумерова, И.В. Верзакова, В.А. Руденко // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – №1(s). – С.10.
8. Оценка эффективности радиочастотной абляции доброкачественных узловых образований щитовидной железы/ А.А. Махонин, А.В. Иванов, А.В. Степанков [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т.55, №1. – С. 91-94.
9. Radiofrequency ablation of benign Thyroid nodules and recurrent Thyroid cancers: consensus statement and recommendations / D. G. Na et al. // Korean Journal of Radiology. - 2012. - Vol. 13 (2). - P. 117-125.
10. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients / H. K. Lim et al. // European Radiology. - 2013. - Vol. 23. - P. 1044-104.
11. Jameson, J. L. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules / J. L. Jameson // New England Journal of Medicine. - 2012. – Vol. 367. -P. 765-767.

REFERENCES

1. Solovov V.A., Mahonin A.A. Maloinvazivnoe lechenie kolloidnyh uzlov shchitovidnoj zhelezy: radiochastotnaya ablyaciya // Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: reabilitaciya, vrach i zdorov'e. 2018;35(5):81-84. (in Russ).
2. Solovov V. A., Vozdvizhenskij M.O., Mahonin A. A., Gabrielyan A.G. Radiochastotnaya ablyaciya dobrokachestvennyh obrazovaniy shchitovidnoj zhelezy // Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN. 2015; 17 (2(3)):677-681. (in Russ).
3. CHernikov R. A., Vorob'ev S. L., Slepcev I. V., Semenov A. A., CHinchuk I. K., Makar'in V. A., Kulyash A. G., Uspenskaya A. A., Timofeeva N. I., Novokshonov K. YU., Karelina YU.V., Fedorov E. A., Ishejskaya M. S., Fedotov YU. N., Bubnov A. N. Uzlovoj zob (epidemiologiya, metody vyavleniya, diagnosticheskaya taktika) // Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2013.; 9(2): 29-35. №2. (in Russ).
4. Uspenskaya A.A., CHernikov R.A., Vorob'ev S.L., Slepcev I.V., Semenov A.A., CHinchuk I.K., Makar'in V.A., Kulyash A.G., Timofeeva N.I., Novokshonov K.YU., Karelina YU.V., Fedorov E.A., Fedotov YU.N., Bubnov A.N. Hirurgicheskoe lechenie avtonomno funkcioniruyushchih uzlov shchitovidnoj zhelezy // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina. 2014.;(4):97-106. (in Russ).
5. Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Yoo H, Kim JK, Park SH. Single-session treatment of benign cystic thyroid nodules with ethanol versus radiofrequency ablation: a prospective randomized study / JY Sung et al. // Radiology. 2013; 269(1):293-300.
6. Puziello, A., Carrano, M., Angrisani, E., Marotta, V., Faggiano, A., Zeppa, P. and Vitale, M. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy. Journal of Endocrinological Investigation. 2014; 37(12), pp.1181-1186.
7. Gumerova G.T., Verzakova I.V., Rudenko V.A. Analiz effektivnosti primeneniya metodov vnutritkanevoj destrukcii dobrokachestvennyh uzlov shchitovidnoj zhelezy//Luchevaya diagnostika i terapiya.2020;1(S):10. (in Russ).
8. Mahonin A. A., Ivanov A. V., Stepankov A. V., Solovov V. A., Vozdvizhenskij M. O., Stadler V. V. Ocenka effektivnosti radiochastotnoj ablyacii dobrokachestvennyh uzlovyh obrazovaniy shchitovidnoj zhelezy // Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2015.; 10(1):91-94. (in Russ).
9. Dong Gyu Na, Jeong Hyun Lee, So Lyung Jung, Ji-Hoon Kim, Jin Yong Sung, Jung Hee Shin, Eun-Kyung Kim, Joon Hyung Lee, Dong Wook Kim, Jeong Seon Park, Kyu Sun Kim, Seon Mi Baek, Younghen Lee, Semin Chong, Jung Suk Sim, Jung Yin Huh, Jae-Ik Bae, Kyung Tae Kim, Song Yee Han, Min Young Bae, Yoon Suk Kim, Jung Hwan Baek. Radiofrequency ablation of benign Thyroid nodules and recurrent Thyroid cancers: consensus statement and recommendations // Korean Journal of Radiology. 2012.;13(2):117-125.
10. Hyun Kyung Lim, Jeong Hyun Lee, Eun Ju Ha, Jin Young Sung, Jae Kyun Kim, Jung Hwan Baek. Radiofrequency ablation of benign non-functioning thyroid nodules: 4-year follow-up results for 111 patients // European Radiology. 2013.;23(4): 1044-1049.
11. Jameson, J. L. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules // New England Journal of Medicine. – 2012; 367(8): 765-767.

УДК 618.5-089.888.61

© И.В. Сахаутдинова, Т.П. Кулешова, С.У. Хамадиянова, 2022

И.В. Сахаутдинова, Т.П. Кулешова, С.У. Хамадиянова ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРЫ ПОКАЗАНИЙ К ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ ПО ДАННЫМ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

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

Цель – изучить частоту операций кесарево сечение (КС) и определить основные показания к ним в соответствии с классификацией М. Робсона.

Материал и методы. Определена частота абдоминального родоразрешения за период 2018 – 2021 гг. в ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ. Проведен ретроспективный анализ 150 историй родов пациенток, родоразрешенных операцией кесарево сечение в 2021 г. Изучены возраст пациенток, паритет родов, срок родоразрешения, частота выполнения операций в экстренном порядке. Применена шкала М. Робсона, рекомендованная в качестве стандарта мониторинга частоты кесарева сечения в родовспомогательных учреждениях, позволяющая изучить структуру показаний к операции КС. Согласно шкале М. Робсона женщины были разделены на 10 групп. Данные были обработаны методами медицинской статистики с использованием программного обеспечения MS Excel 2017.

Результаты. Количество операций КС за последние 4 года в ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ имеет тенденцию к снижению и составляет в 2018 г. – 61,3%, в 2019 г. – 51,5%, в 2020г. – 49%, в 2021 г. – 49,2%, однако остается достаточно высоким. Основную группу беременных, представляют женщины 5-й группы, имеющие рубец (рубцы) на матке после абдоминального родоразрешения при предшествующих беременностях – 34%. Значительную долю прооперированных пациенток составили

пациентки 1, 2, 3, 10 групп по шкале М. Робсона, в которых частота КС составила от 8% до 16%. Наиболее частыми показаниями к КС в этих группах явились внутриутробная гипоксия плода, несвоевременное излитие околоплодных вод, преэклампсия с осложнениями, перенашивание беременности.

Выводы. Определены частота операции КС и группы беременных с наиболее частыми показаниями к родоразрешению абдоминальным путем, являющиеся актуальными для резерва снижения КС и оптимизации наблюдения за пациентками групп риска по КС в период беременности.

Ключевые слова: акушерский анамнез, рубец на матке, кесарево сечение, показания к операции.

I.V. Sakhautdinova, T.P. Kuleshova, S.U. Khamadianova
**STUDY OF THE FREQUENCY AND STRUCTURE OF INDICATIONS FOR
 CESAREAN SECTION ACCORDING TO THE REPUBLICAN PERINATAL CENTER**

Objective is to study the frequency of cesarean section (CS) operations and to determine the main indications for surgery in accordance with the classification of M. Robson.

Material and methods. The frequency of abdominal delivery during the period 2018 – 2021 was determined in the SBHI RCPC of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan. A retrospective analysis of 150 delivery records of patients delivered by cesarean section in 2021 was carried out. The age of the patients, the parity of labor, the term of delivery, the frequency of emergency operations were studied. The Robson scale was used, recommended as a standard for monitoring and comparing the frequency of cesarean section in maternity hospitals, which allows to study the structure of indications for CS surgery. The data were processed by methods of medical statistics using MS Excel 2017 software.

Results. The frequency of CS surgery over the past 4 years in the State Budgetary Healthcare Institution of the Republican Clinical Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan tends to decrease and amounted to 61.3% in 2018, 51.5% in 2019, 49% in 2020, 49.2% in 2021, but remains quite high. The main group of pregnant women who delivered by CS surgery in accordance with the M. Robson scale are women of group 5 who have a scar (scars) on the uterus after abdominal delivery in previous pregnancies -34%. A significant proportion of the operated patients were patients of groups 1, 2, 3, 10 on the M. Robson scale, in which the frequency of CS ranged from 8% to 16%. The most frequent indications for CS in these groups were intrauterine fetal hypoxia, untimely discharge of amniotic fluid, preeclampsia with complications, and pregnancy overgrowth.

Conclusions. The frequency of CS surgery and the groups of pregnant women with the most frequent indications for CS delivery were determined, which is important for finding a reserve for reducing CS and optimizing the monitoring of risk groups for CS during pregnancy.

Key words: obstetric history, uterine scar, cesarean section, indications for surgery.

Одной из важных задач акушерства и гинекологии является охрана здоровья матери и ребёнка. Операция кесарево сечение (КС) рассматривается как метод родоразрешения, позволяющий снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность. В РФ в последние годы наблюдается снижение показателей материнской и перинатальной смертности, однако одновременно прослеживается устойчивая тенденция роста частоты абдоминального родоразрешения. В крупных родо-вспомогательных центрах РФ, где концентрируется тяжёлая акушерская и экстрагенитальная патология, родоразрешение операцией КС составляет от 30 до 40% [5,8,9].

Частота КС имеет объективные причины и обусловлена расширением показаний к КС в интересах плода, увеличением числа первородящих 35 лет и старше, беременных после операций КС в анамнезе, применения вспомогательных репродуктивных технологий, с рубцом на матке после консервативных миомэктомий [8,13,14].

Увеличение частоты абдоминального родоразрешения связано с улучшением техники операций, применением современного шовного материала, инновациями в сфере анестезиологии и реанимации. При этом, несмотря на внедрение современных технологий, абдоминальное родоразрешение может привести к кратко- и долгосрочным неблагоприятным последствиям. Данная операция сопряжена как с риском самой операции, так и с риском разви-

тия осложнений в послеоперационном периоде – формирование несостоятельности рубца на матке, разрыва матки при последующей беременности, развитие аномалии расположения и инвазии плаценты. После оперативного родоразрешения воспалительные осложнения, такие как перитонит и сепсис, возникают в 5-6 раз чаще, чем после естественных родов. У женщин, перенесших КС, ухудшаются репродуктивные перспективы, что обусловлено образованием маточных синехий, развитием спайочной болезни, бесплодия и эктопической беременностью [1,2,4,6].

Число пациенток репродуктивного возраста, имеющих рубец на матке после КС, прогрессивно увеличивается, что в дальнейшем становится самым частым показанием к повторному КС. Родоразрешение беременных с рубцом на матке в настоящее время представляет серьёзную медицинскую и социальную проблемы. Кесарево сечение, особенно повторное, может стать причиной не только материнской заболеваемости, но и смертности роженицы. При КС риск материнской смертности в 3 раза выше, чем после вагинальных родов [2,5,8].

Вопрос выбора естественных родов или КС у женщин с рубцом на матке в анамнезе продолжает обсуждаться и требует изучения оптимальных возможностей в каждой клинической ситуации. Вагинальные роды позволяют избежать повторных операций и их неблагоприятных последствий, таких как тром-

бозмболические, инфекционные осложнения, нарушения плацентации и её аномальной инвазии при последующей беременности, риски кровотечений и необходимость выполнения гистерэктомий [6,8,13].

Ряд авторов отмечают неблагоприятные последствия кесарева сечения для новорожденных, такие как нарушение процессов адаптации, иммунологические расстройства, приводящие в последующем к развитию аллергии, бронхиальной астмы. При увеличении частоты КС более чем в 10 раз за последние 30 лет перинатальная смертность снизилась только в 2 раза, а заболеваемость новорожденных увеличилась [5,12,14].

Вопросы безопасного абдоминального родоразрешения с максимально благоприятным исходом для матери и новорожденного остаются актуальными. Международная федерация акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) продекларировала позицию остановить эпидемию КС. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленных в 2015 г., указывается, что частота КС выше 10% на популяционном уровне не сопряжена со снижением показателей материнской и перинатальной смертности [3,4,12]. Увеличение частоты КС свыше 15-17% повышает вероятность послеоперационных осложнений и заболеваемости рожениц [8,9]. В связи с этим вопросы обоснованности проведения операций, и допустимой оптимальной частоты КС требуют дальнейшего изучения. Представляет интерес анализ частоты проведения КС, показаний к операции и их исход для женщин и новорожденных с целью поиска резерва снижения КС.

В литературе последних лет опубликованы данные о частоте родоразрешения путем операции КС с применением классификации М. Робсона, рекомендованной в качестве стандарта для оценки, мониторинга и сравнения показателей при абдоминальном родоразрешении, проводимых в учреждениях здравоохранения [3,7,10,11].

Мы провели собственное исследование частоты операций КС и показаний к ним, проведенных в ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ – родовспомогательном учреждении III уровня, оказывающем медицинскую помощь беременным высокого риска и новорожденным, которым требуется специализированная неонатальная помощь.

Цель работы – изучить частоту операций кесарево сечение и определить основные показания к ним в соответствии с классификацией М. Робсона.

Материал и методы

Определена частота абдоминального родоразрешения за период 2018-2021 гг. в ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ. Проведен ретроспективный анализ 150 историй родов у пациенток, родоразрешенных операцией кесарево сечение в 2021 г. Изучены возраст пациенток, паритет родов, срок родоразрешения, частота выполнения операций в экстренном порядке. Применена шкала Робсона, рекомендованная в качестве стандарта мониторинга и сравнения частоты кесарева сечения в родовспомогательных учреждениях и позволяющая изучить структуру показаний к операции КС. Данные были обработаны методами медицинской статистики с использованием программного обеспечения MS Excel 2017.

Результаты и обсуждения

Проведённое исследование показало, что частота родоразрешения путем операции кесарево сечение в последние годы имеет тенденцию к снижению и составила в 2018 г. – 61,3%, в 2019 г. – 51,5%, в 2020 г. – 49%, в 2021 г. – 49,2% (рис. 1).

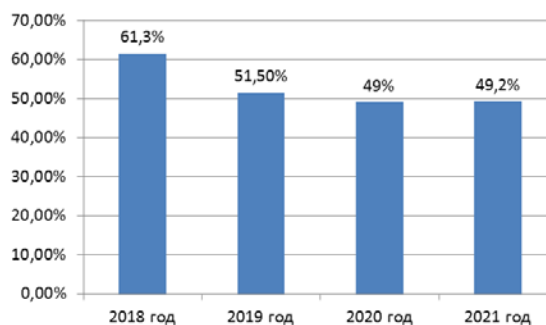


Рис 1. Частота абдоминального родоразрешения

Средний возраст пациенток составил $30,6 \pm 5,3$ года. Из них первородящих женщин было 56 (37,3%), повторнородящих – 94 (63,0%).

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза в группе повторнородящих пациенток показало, что родоразрешение путем операции КС в анамнезе было почти у каждой пятой пациентки – 28 (18,7%). Из них у 9 (32,1%) женщин была одна операция КС, у 19 (67,8%) – две и более (рис. 2,3).

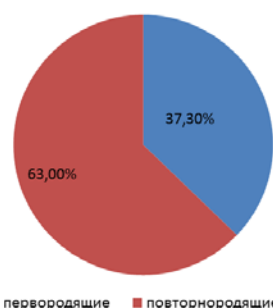
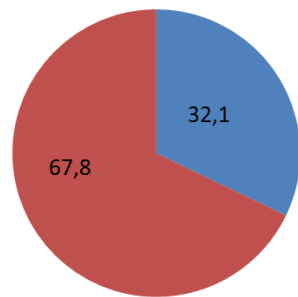


Рис. 2. Доля первородящих и повторнородящих пациенток



■ одно КС ■ два и более КС

Рис. 3. Число абдоминального родоразрешения в анамнезе

Операции кесарево сечение в изучаемой группе пациенток в плановом порядке выполнены у 78(52,0%) женщин, в экстренном порядке – у 72(48,0%).

Значительная часть беременных – 73 (87%) родоразрешена в сроке беременности 38 – 41,6 недели, преждевременные оперативные роды были выполнены у 21 (31,5%) женщин, из них в сроке 34-37 недель – у 13 (19,5%) – в сроке 28-33 недели – у 9 (13,5%) (рис. 4).

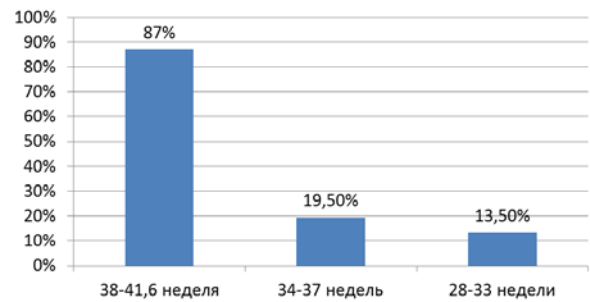


Рис. 4. Сроки абдоминального родоразрешения

Для выяснения показаний частоты КС в изучаемых группах беременных нами проведён анализ полученных данных в соответствии с классификацией М. Робсона и рекомендациями Минздрава России от 19.02.2019 №15-4/И/2-1286 «О направлении методического письма по внедрению и использованию классификации операции кесарево сечение М. Робсона, рекомендованной ВОЗ» для которой пациентки были разделены на 10 групп в зависимости от показаний к проведению КС (см. таблицу).

Таблица

Частота операций КС в соответствии с классификацией М. Робсона

2021 г.			
Группа пациенток	Характеристика пациенток в каждой группе	Абсолютное количество КС	%
1-я	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание. Спонтанная родовая деятельность	22	14,6
2-я	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое кесарево сечение	24	16,0
3-я	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Спонтанная родовая деятельность	13	8,7
4-я	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность без рубца на матке, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое кесарево сечение	7	4,7
5-я	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода, один и более рубец на матке	51	34,0
6-я	Роды первые, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода	2	1,3
7-я	Роды повторные, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода, в том числе рубец на матке	3	2,0
8-я	Многоплодная беременность, в том числе рубец на матке	3	2,0
9-я	Одноплодная беременность, поперечное или косое положение плода, в том числе рубец на матке	4	2,7
10-я	Одноплодная беременность, преждевременные роды, головное предлежание плода, в том числе рубец на матке	21	14,0

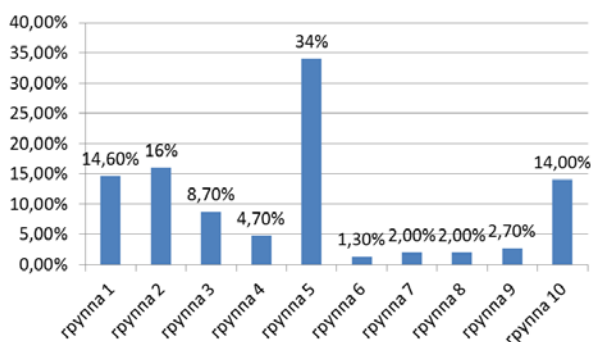


Рис. 5. Частота операций КС в группах пациенток по классификации М. Робсона

Нами установлено, что наибольшую долю в числе пациенток, родоразрешенных операцией кесарево сечение, составили пациентки 5-й группы по шкале М. Робсона – пациентки повторнородящие, у которых роды произошли в сроках 37,7 – 41,7 недель в головном предлежании плода, с одним и более рубцом на матке (рис.5). Частота операций КС в данной группе составила 34,0%. Наиболее частыми показаниями к операции являлись рубец на матке после предшествующего КС, дистресс плода, предлежание плаценты.

Значительную долю беременных, родоразрешённых путем операции КС, составили пациентки 1-, 2- и 10-й групп по шкале М. Робсона. Частота операций КС в 1-й группе у первородящих пациенток с доношенной одноплодной беременностью, головным предлежанием плода и спонтанной родовой деятельностью составила 14,6%. Основными показаниями к операции КС явились дистресс плода, несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности.

Частота операций КС во 2-й группе по шкале М. Робсона у женщин первородящих с доношенной одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, с плановой индукцией родов или плановым кесаревым сечением составила 16%. Основными показаниями к родоразрешению с помощью КС в данной группе были перенашивание беременности, преэклампсия, экстрагенитальные заболевания.

В 10-й группе согласно шкале М. Робсона у женщин с одноплодной беременностью, преждевременными родами при головном предлежании плода, с рубцом на матке частота КС составила 14,0%. Основными показаниями к оперативному родоразрешению в данной группе были преэклампсия, прогрессирующие плацентарные нарушения, несостоятельность рубца на матке, несвоевременное излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка плаценты.

У пациенток 3-й группы по шкале М. Робсона – повторнородящие с доношенной одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, со спонтанной родовой деятельностью – частота КС составила 8,7%. Основными показаниями к операции пациенток этой группы явились дистресс плода, крупный плод.

Заключение

Проведенное исследование показало, что частота абдоминального родоразрешения за последние 4 года в ГБУЗ РКПЦ МЗ РБ имеет тенденцию к снижению. Основную долю беременных, родоразрешённых операцией КС, представляют женщины, имеющие рубец (рубцы) на матке после абдоминального

родоразрешения при предшествующих беременностях – 5-я группа по шкале М. Робсона.

У значительной доли пациенток показаниями к КС явились: внутриутробная гипоксия плода, несвоевременное излитие околоплодных вод, преэклампсия с осложнениями, перенашивание беременности – 1-, 2-, 3-, 10-я группы по шкале М. Робсона.

Учитывая сохраняющуюся высокую частоту КС, остается актуальным поиск резерва снижения частоты абдоминального родоразрешения. Важными являются профилактика первого КС и выполнение операции строго по медицинским показаниям в соответствии с регламентирующими документами.

Перспективными являются: оптимизация программ ведения беременных с рубцом на матке после КС, верификация полноценности миометрия и участков инвазии плаценты с применением современных методов оценки состояния нижнего сегмента матки в области рубца (ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), что позволит увеличить возможность естественных родов у данной группы беременных. Повторное КС не должно выполняться рутинно.

Резервом снижения частоты КС должен стать дифференцированный подход к выбору метода родоразрешения при осложнениях родов и гипоксии плода, которая занимает значительную долю в числе показаний к КС во всех группах пациенток. Гипердиагностика патологии, основанная на информации о состоянии плода, полученная с помощью дополнительных методов исследования (кардиомониторинг плода, ультразвуковое исследование) может способствовать увеличению частоты КС, что недопустимо.

Актуальной остается роль прегравидарной подготовки пациенток с экстрагенитальной патологией (беременных групп риска по невынашиванию), позволяющей снизить частоту таких осложнений беременности, как преэклампсия, несвоевременное излитие околоплодных вод, плацентарные нарушения и проведения рационального естественного родоразрешения.

Сведения об авторах статьи:

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

Кулешова Татьяна Павловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kuleshovatr@yandex.ru.

Хаматьянова Светлана Ульфатовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetlanakh05@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства: руководство для врачей / В.И. Краснопольский [и др.]. Под ред. В.И. Краснопольского. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: СИМК, 2018. – 224 с.

2. Буянова С.Н. Редкие осложнения кесарева сечения – пузырно-маточные свищи. / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, Р.А. Барто // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. № 3. – С. 83-87.
3. Жаркин Н.А. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы / Н.А. Жаркин, Л.С. Логутова, Т.Г. Семикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019, № 19(4). – С. 5-10.
4. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1286 «О направлении методического письма о внедрении классификации операции кесарево сечение М. Робсона». –18с.
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / v.2.0. – М., 2017. – Изд-во: «Status praesens» – С. 872.
6. Радзинский В.Е. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства / В.Е. Радзинский, Л.С. Логутова, В.И. Краснополянский / Под ред. В.И. Краснополянского, г. Специальное Издательство Медицинских Книг (СИМК). – 2018. – 224 с.
7. Вученович, Ю.Д. Кесарево сечение: границы рисков и безопасности. / Ю.Д. Вученович, А.С. Оленев, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т.7, №3. – С. 93-101. doi:10.24411/2303-9698-2019-13014.
8. Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1080 с.
9. Рудзевич, А.Ю. Оценка частоты кесарева сечения по классификации Робсона / А.Ю. Рудзевич, И.И. Кукарская, Т.А. Фильгус // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 52-58.
10. Alamo L. MRI findings of complications related to previous uterine scars /Alamo L., Vial Y., Denys A. [et al.] // Eur. J. Radiol Open. 2018. Vol. 5. P. 6–15. doi: 10.1016/j.ejro.2018.01.001.
11. Crosby D. Cesarean delivery rates using Robson classification system in Ireland: What can we learn? /Crosby D., Murphy M, Segurado R, Byrne F, Mahony R, [et al.] // Eur J Obstet & Gynecol and Reprod Biol. 2019;236:121-126. Available at: [https://doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.011](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.011)
12. Hutchinson A.M. Organisational interventions designed to reduce caesarean section rates: a systematic review protocol. / Hutchinson A.M., Nagle C., Kent B. [et al.] // BMJ Open. 2018. Vol. 8. Article ID e021120. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021120.
13. Robson Classification: Implementation Manual. Geneva: World Health Organization; 2017.
14. Souter V. The Robson Classification: monitoring and comparing cesarean delivery rates. / Souter V., Jodie K., Chien A. // Obstetrics & Gynecology, – 2016.-№ 127.-P.131.-doi:10.1097/01.AOG.0000483531.18218.6d

REFERENCES

1. Krasnopol'skii V.I. Kesarevo sechenie. Problemy abdominal'nogo akusherstva: ruk. dlya vrachei/ [V.I. Krasnopol'skii i dr.]; pod. obshch. red. V.I. Krasnopol'skogo. - 3-e izd., pererab. i dop.-M.: SIMK, 2018.-224s.(in Russ).
2. Buyanova S.N., Yudina N.V., Barto R.A. Redkie oslozhneniya kesareva secheniya – puzyrno-matochnye svishchi // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2018;(3): 83–87. (in Russ).
3. Zharkin N.A., Logutova L.S., Semikhova T.G. Kesarevo sechenie: meditsinskie, sotsial'nye i moral'no-ehlicheskie problemy. Rossiiskii vestnik akushera - ginekologa.2019; 19(4): 5-10. (In Russ).
4. Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 19 fevralya 2019 g. № 15-4/И/2-1286 «O napravlenii metodicheskogo pis'ma o vnedrenii klassifikatsii operatsii kesareva secheniya M.RobsonA».(in Russ).
5. Radzinskii V.E. Akusherskaya agressiya.v.2.0.- Moscow,2017,- 872p. (In Russ.)
6. Radzinskii V.E., Logutova L.S., Krasnopol'skii V.I. Kesarevo sechenie. Problemy abdominal'nogo akusherstva / pod red. V.I. Krasnopol'skogo. Spetsial'noe Izdatel'stvo Meditsinskikh Knig (SIMK). 2018: 224s. (in Russ).
7. Vuchenovich YU.D., Olenev A.S., Novikova V.A., Radzinskii V.E.Kesarevo sechenie: granitsy riskov i bezopasnosti. // Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 201;7(3): 93-101.doi:10.24411/2303-9698-2019-13014.
8. Savel'evoi G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinskogo V.E. Akusherstvo: Natsional'noe rukovodstvo – M.: GEHOTARMedia. (in Russ).
9. Rudzевич A.YU., Kukarskaya I.I., Fil'gus T.A. Otsenka chastoty kesareva secheniya po klassifikatsii Robsona. // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017.:(6):52-58. (in Russ).
10. Alamo L., Vial Y., Denys A. [et al.] MRI findings of complications related to previous uterine scars // Eur. J. Radiol Open. 2018; 5.: 6–15. doi: 10.1016/j.ejro.2018.01.001. (In English)
11. Crosby D., Murphy M, Segurado R, Byrne F, Mahony R, [et al.] Cesarean delivery rates using Robson classification system in Ireland: What can we learn? / // Eur J Obstet & Gynecol and Reprod Biol. 2019;236:121-126. Available at: [https://doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.011](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.011) (In English)
12. Hutchinson A.M., Nagle C., Kent B. [et al.] Organisational interventions designed to reduce caesarean section rates: a systematic review protocol// BMJ Open. 2018. Vol. 8. Article ID e021120. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021120. (In English)
13. Robson Classification: Implementation Manual. Geneva: World Health Organization; 2017. (In English)
14. Souter V. The Robson Classification: monitoring and comparing cesarean delivery rates. / Souter V., Jodie K., Chien A. // Obstetrics & Gynecology, – 2016 .:(127):131.-doi:10.1097/01.AOG.0000483531.18218.6d (In English)

УДК 616.035.1/ 036.12/ 036.8

© Р.Г. Яппаров, Р.О. Симонов, Е.М. Гареев, 2022

Р.Г. Яппаров¹, Р.О. Симонов¹, Е.М. Гареев²
**ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ
 С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ
 ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ**

¹ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом
 и инфекционными заболеваниями», г. Уфа

²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – изучить вирусную нагрузку и особенности некоторых биохимических показателей в динамике лечения препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) пациентов с хроническим гепатитом С (ХВГС) различной степени тяжести.

Материал и методы. Исследование проводилось в лаборатории Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (г. Уфа). Под наблюдением находились 40 пациентов с ХВГС, разделенных

на две группы по степени тяжести заболевания. Для оценки выраженности фиброза печени использовали метод фиброэластометрии с оценкой его стадии по шкале METAVIR. В первую группу (N=9) включены пациенты с прогрессирующим фиброзом (F3 по шкале METAVIR), во вторую группу (N=9) – пациенты с циррозом печени (F4 по шкале METAVIR) классов А, В по Чайлд-Пью. При исследовании на трех этапах наблюдения оценивали ряд важных биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени.

Результаты и обсуждение. Динамика вирусной нагрузки в крови при гепатите С соответствовала средней вирусемии в первой группе и высокой вирусемии во второй группе пациентов с ХВГС на первом этапе (до лечения). На последующих этапах контроля эффективности терапии в первой группе RNA HCV не обнаруживался, во второй группе выявлялся в единичных случаях. По результатам фиброэластометрии печени выраженный фиброз (F3 по шкале METAVIR) выявлен в первой группе и цирроза печени (F4) – во второй группе пациентов. В скрининг-анализе использованы некоторые биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ГГТ, холинэстераза, щелочная фосфатаза, общий белок, билирубин и глюкоза крови. К завершению противовирусной терапии в первой группе больных все биохимические показатели достигли значений нормы, а в группе пациентов с циррозом печени большая часть анализов имела только тенденцию к восстановлению.

Заключение. Для оценки эффективности противовирусной терапии ПППД пациентов с ХВГС выраженным фиброзом и циррозом печени были использованы вирусная нагрузка и биохимические показатели крови по этапам контроля. Непосредственный вирусологический ответ достигнут у 100% больных первой группы с фиброзом печени и у 66,7% пациентов второй группы с циррозом печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, противовирусные препараты прямого действия, биохимические показатели крови.

R.G. Yapparov, R.O. Simonov, E.M. Gareev
**STUDY OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE DYNAMICS
OF TREATMENT WITH DIRECT-ACTING DRUGS**

Purpose is to study the viral load and characteristics of some biochemical parameters in the dynamics of treatment with direct-acting antiviral (DAA) drugs in patients with chronic hepatitis C of varying severity.

Material and methods. The study was conducted in the laboratory of the Republican center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, the Republic of Bashkortostan, Ufa. Under observation were 40 patients with chronic hepatitis C, divided into two groups according to the severity of the disease. To assess the severity of liver fibrosis, the method of fibroelastometry was used with an assessment of its degree according to the METAVIR scale. In the study, a number of important biochemical parameters reflecting the functional state of the liver were evaluated at three stages of observation.

Results and discussion. The dynamics of viral load in the blood in hepatitis C corresponded to moderate viremia in the first group and high viremia in the second group of patients with chronic hepatitis C at the first stage (before treatment). At the subsequent stages of monitoring the effectiveness of therapy, HCV RNA was not detected in the first group, in the second group it was detected in isolated cases. According to the results of liver fibroelastometry, severe fibrosis (F3 on the METAVIR scale) was detected in the first group and liver cirrhosis (F4) - in the second group of patients.

Screening analysis used some biochemical indicators: ALT, AST, GGT, cholinesterase, alkaline phosphatase, total protein, bilirubin and blood glucose.

By the end of antiviral therapy in the first group of patients, all biochemical parameters reached normal values, and in the group of patients with liver cirrhosis, most of the analyses had only a tendency to recovery.

Conclusions. To assess the effectiveness of antiviral therapy of DAAs in patients with chronic hepatitis C with severe fibrosis and cirrhosis of the liver, the viral load and biochemical blood parameters by control stages were used. An immediate virological response was achieved in 100% of patients of the first group with liver fibrosis and in 67,7% of patients of the second group with liver cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, direct-acting drugs, blood biochemical parameters.

На сегодняшний день в России больных гепатитом С (ВГС) насчитывается 5,8 млн. человек, из них с хроническим гепатитом С (ХВГС) и носителей вируса гепатита С – около 3,5 млн. человек. На протяжении последних лет в нашей стране ежегодно регистрируется 40-50 тысяч новых случаев ХВГС, что, безусловно, ведет к увеличению количества пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением [1,2].

Ежегодно от заболеваний печени, связанных с гепатитами, умирает 350-500 тысяч человек, 77% из них пациенты с ХГС [3]. Факторами риска, способствующими прогрессированию ХВГС в тяжелое течение и далее в цирроз, являются пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, жировая инфильтрация, повышенное содержание железа, ВИЧ-инфекция, вторичные соматические заболевания [4,5]. Большое значение имеет фактор времени – продолжительность хронической вирусной инфекции составляет более 10 лет.

При длительном течении заболевания в 20% случаев формируется цирроз печени и на этом фоне высок риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [6,7,11].

Для оценки тяжести ХВГС используются дифференцированные диагностические критерии выраженности фиброза печени по шкале METAVIR. Наличие в крови RNA HCV является диагностическим критерием ХВГС. Несмотря на то, что биохимические тесты неспецифичны, не несут информации об этиологии болезни, они отражают характер поражения печени и состояние ее функций [8,13]. Повреждение и регенерация ткани печени и изменение ее функционального состояния при ХВГС зависят от репликативной активности вируса, иммунно-опосредованного цитолиза гепатоцитов и мезенхимально-воспалительного синдрома, что сопровождается изменениями в исследуемых биохимических показателях крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) [9]. По современным

стандартам в условиях финансовых ограничений сроки начала противовирусной терапии устанавливаются в зависимости от стадии фиброза печени. В этом случае в первую очередь терапия назначается пациентам с выраженным фиброзом печени (F3-F4 по шкале METAVIR), а затем больным с умеренным фиброзом (F1-F2 по шкале METAVIR) вне зависимости от исходного уровня биохимических показателей [9,14].

Для врачей-инфекционистов важна последовательная работа с пациентами с заболеваниями печени, ассоциированными с ХГС – своевременное проведение ПВТ ПППД для элиминации вируса и предупреждения развития цирроза печени. Современные пангенотипные ПППД позволяют полностью излечить пациентов с ВГС более чем в 95% случаев, однако уровень доступа к диагностике и лечению еще остается недостаточным [9,10]. Известно, что затраты на терапию ППД значительны, поэтому при их применении рекомендуется оценивать не только их клиническую эффективность и переносимость, но и фармакоэкономические аспекты [11]. В Республике Башкортостан лечение пациентов с ХГС проводится в рамках государственной программы «Развитие здравоохранения Республики Башкортостан», пункт № 9.3, подпрограммы «Организация оказания медицинской помощи, включая профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни» и приказа Министерства здравоохранения Республики Башкортостан от 10 февраля 2020 года № 229-Д «Об утверждении порядка организации обеспечения больных хроническими вирусными гепатитами В и С противовирусными лекарственными препаратами для медицинского применения за счет средств республиканского бюджета».

Цель исследования – изучить вирусную нагрузку и особенности некоторых биохимических показателей крови в динамике лечения препаратами прямого противовирусного действия пациентов с ХВГС различной степени тяжести.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (г. Уфа) среди пациентов с ХВГС, находящихся на диспансерном учете. Организация помощи пациентам с ХВГС регламентируется утвержденной государственной программой «Развитие здравоохранения Республики Башкортостан», пункт № 9.3, подпрограммой «Организация оказания медицинской

помощи, включая профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни» и «Клиническими рекомендациями по лечению гепатита С – 2021-2022-2023», утвержденных Минздравом России 14.09.2021.

Исследованы 40 человек: 25 мужчин и 15 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, разделенных на две группы: первая группа (31 человек) и вторая (9 человек). Пациенты с ХВГС с генотипами 1,2,3 распределены по степени тяжести заболевания. Для оценки выраженности фиброза печени использован метод фиброэластометрии с оценкой его стадий по шкале METAVIR. В первую группу включены пациенты с прогрессирующим фиброзом (F3 по шкале METAVIR), во вторую группу – пациенты с циррозом печени (F4 по шкале METAVIR) классов А, В по Чайлд-Пью.

Обе группы больных ХВГС получали препараты прямого противовирусного действия (ПППД) пангенотипной формы софосбувир/даклатасвир по 400/60 мг 1 раз в день, перорально, ежедневно, в течение 12 недель.

Всем пациентам проводился серологический анализ крови ИФА на антиНСV, молекулярно-биологический – ПЦР на RNA HCV в плазме крови и генотипирование вируса HCV, а также проводились клинические анализы – общий анализ крови, биохимический анализ крови. Чувствительность качественного метода ПЦР на РНК ВГС составляла 200 МЕ/мл, количественного – от 20 до 2000000 МЕ/мл. Клинико-лабораторный мониторинг ХВГС проводился в следующие сроки: до начала терапии, в течение первых 4-х недель (28 дней) от начала терапии, по окончании терапии – на 12-й неделе (84 дня). Для оценки функционального состояния печени использовались следующие биохимические показатели: общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), холинэстераза, глюкоза крови, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). Фиброэластометрия печени для выявления стадии фиброза печени проводилась с помощью ультразвуковой эластографии Samsung RS80A на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями и оценивалась по шкале METAVIR.

Из исследования были исключены больные микс-гепатитами, хроническими и аутоиммунными заболеваниями, а также с алкогольной болезнью и наркоманией. Статистический анализ проведен с использованием пакета

прикладных программ «Statistica 10» (Stat Soft), в которых использовались параметрические методы статистической обработки результатов исследования (средняя арифметическая (M), ее средняя ошибка (m), критерий Фишера (F)). Качественные величины описывались при помощи частоты встречаемости.

Результаты и обсуждение

Одними из факторов, определяющих прогрессирование ХВГС, являются патологические изменения в биохимических показателях крови и вирусная нагрузка, определяющая репликативную активность вируса. Вирусная нагрузка RNA HCV на первом этапе (до начала ПВТ) составила $16 \times 6 \pm 5,3 \times 3$ копий/мл у пациентов с ХВГС (первая группа) и $17,9 \times 7 \pm 23 \times 4$ копий/мл у больных второй группы. На последующих этапах контроля в первой группе RNA HCV не обнаружен, во второй группе на втором этапе терапии (28 дней) наблюдались единичные случаи виремии до 220 копий/мл, на третьем этапе (84 дня) вирус в крови не обнаружен.

По результатам проведения фиброэластометрии печени стадия выраженного фиброза была выявлена у пациентов первой группы – F3 (16,2–20,9 кПа), стадия цирроза печени у больных второй группы – F4 (25,6–28,1 кПа), эти показатели на следующих этапах контроля практически не изменились – $F=0,35$, $p>0,87$.

В качестве скрининга использовали группу внутриклеточных ферментов: АЛТ, АСТ, ГГТ, холинэстераза, щелочная фосфатаза, а также – показатели общего белка, общего билирубина и глюкозы крови. Содержание общего белка в динамике противовирусной терапии (ПВТ) по этапам наблюдения последовательно снижалось в первой группе с $72,1 \pm 12,3$ до $62,8 \pm 8,3$ г/л, во второй группе с $77,5 \pm 13,6$ до $64,15 \pm 14,3$ г/л, что соответствует пределам нормы.

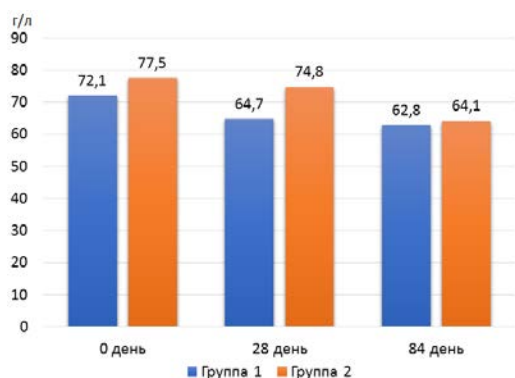


Рис. 1. Изменение уровня общего белка в группах исследования

Данный показатель по двум этапам наблюдения до начала ПВТ на фоне лечения

(28 дней) был больше в 1,2 раза во второй группе пациентов с ХВГС с циррозами по сравнению с первой группой ($p<0,005$), и лишь к этапу после лечения (на 84-й день) практически сравнялся в обеих группах. Параметрический дисперсионный анализ показал, что зависимость показателя общего белка от времени наблюдения между всеми этапами статистически была достоверной: $F=2,3$, $p<0,005$, $F=1,7$, $p<0,003$ (рис. 1).

Показатель общего билирубина, связанный с метаболизмом ферментов печени, также снижался по этапам наблюдения в обеих группах: с $17,6 \pm 3,8$ до $12,3 \pm 6,3$ мкмоль/л в первой группе, с $18,9 \pm 6,8$ до $12,7 \pm 3,5$ мкмоль/л во второй группе, что соответствует колебаниям значений нормы. По двум этапам наблюдения (до лечения и на 28-й день), кроме последнего этапа ПВТ, показатель общего билирубина был больше в 1,2 раза во второй группе пациентов с ХВГС по сравнению с первой группой ($p<0,001$).

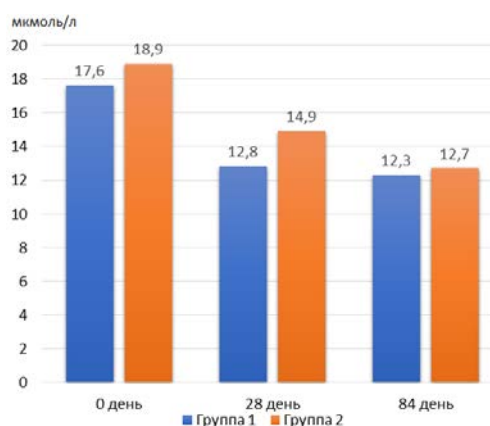


Рис. 2. Изменение уровня общего билирубина в группах исследования

При этом было установлено, что зависимость показателя общего билирубина от этапов наблюдения разделилась – между первым и вторым этапами (до лечения и на 28-й день) статистически была достоверной: $F=1,2$, $p<0,001$, между вторым и третьим этапами (на 28- и 84-й дни) – статистически не значимой: $F=0,3$, $p>0,8$ (рис. 2).

Показатель уровня глюкозы крови в обеих группах на всех этапах наблюдения был в пределах нормальных единиц, различия были не существенны ($F=1,8$, $p>0,2$). Отмечается небольшое повышение показателя уровня глюкозы крови во второй группе пациентов с ХВГС с циррозом на втором этапе (28 дня) ПВТ.

На всех этапах наблюдения пациентов с ХВГС было важно исследовать в динамике терапии ПППД маркеры повреждения печени – АЛТ и АСТ. Алалнинаминотрансфера-

за(АЛТ), находится в цитоплазме гепатоцитов, а при повышении проницаемости инфицированных вирусом гепатоцитов диффундирует в кровь. Аспартатаминотрансфераза (АСТ), локализованная в митохондриях, отражает клеточный метаболизм и токсическую нагрузку, в которых при понижении окислительного фосфорилирования вторично снижается функция печени по синтезу белка, стероидных гормонов, и образуется дефицит углеводов [12].

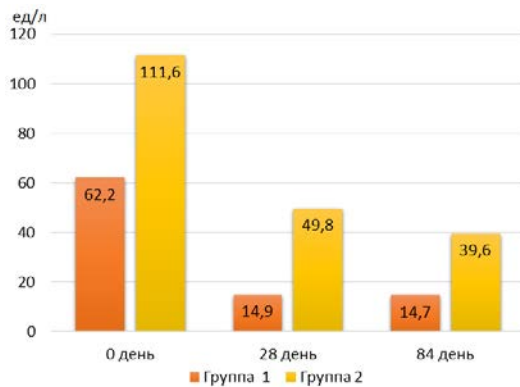


Рис. 3. Изменение уровня АЛТ в группах исследования

Благоприятный ответ по АЛТ и АСТ на терапию ППД произошел уже на фоне лечения (в течение 28 дней) в обеих группах. Снижение АЛТ в первой группе с $62,2 \pm 14,8$ до $14,9 \pm 8,2$ Ед/л, во второй группе – с $111,6 \pm 32,1$ до $49,8 \pm 18,6$ Ед/л на втором этапе, что в сравнении было выше в 3,3 раза и статистически значимо ($F=2,6$, $p<0,001$). На третьем этапе (84-й день) разница между показателями АЛТ в обеих группах составила 2,6 раз ($p<0,003$), в первой группе пределах нормы $14,7 \pm 6,2$ Ед/л, а во второй группе выше границ нормы – $39,6 \pm 19,3$ Ед/л. При этом нами показано, что зависимость показателя АЛТ от второго и третьего этапов наблюдения (28 и 84 дня) в первой группе статистически не значима ($F=0,29$, $p>0,83$), во второй группе была достоверной и значимой ($F=2,4$, $p<0,001$) (рис. 3).

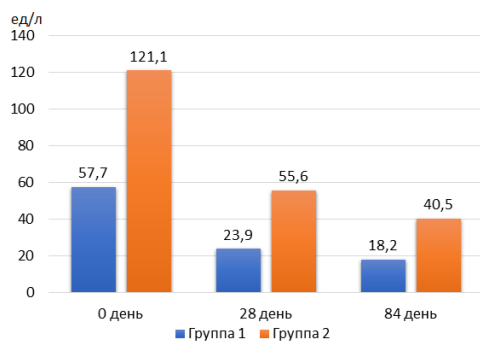


Рис. 4. Изменение уровня АСТ в группах исследования

Показатель АСТ последовательно снижался в обеих группах по этапам наблюдения

с $57,7 \pm 24,2$ Ед/л до $18,2 \pm 9,7$ Ед/л – в первой группе и с $121,1 \pm 38,1$ до $40,5 \pm 23,3$ Ед/л – во второй группе, в которой этот показатель был в 2 раза выше в сравнении с первой группой на всех этапах, что статистически значимо ($F=3,6$, $p<0,05$ и $F=1,4$, $p<0,01$).

Показатель АСТ на третьем этапе (84-й день) в первой группе пациентов с ХВГС стабилизировался в пределах нормы, во второй группе пациентов с ХВГС и циррозом значительно снижался, но был выше границ нормы (рис. 4).

Для оценки функциональной активности печеночных клеток и характеристики степени тяжести заболевания ХВГС оценивался уровень холинэстеразы. Данный показатель стабилизировался по этапам наблюдения: в первой группе наблюдалось последовательное повышение с $5650 \pm 65,3$ до $7356 \pm 32,2$ Ед/л, т.е. до нормальных параметров, что было статистически значимо ($F=6,9$, $p<0,0001$ и $F=3,6$, $p<0,0003$), во второй группе – с $3850 \pm 53,7$ до $5810 \pm 24,2$ Ед/л, что соответствует нижней границе нормальных значений и статистически значимо ($F=3,6$, $p<0,0003$ и $F=4,2$, $p<0,0001$). Показатели данного параметра в первой группе с выраженным фиброзом были выше в сравнении со второй группой в 1,5 раза ($p<0,001$) на первом этапе наблюдения и в 1,2 раза выше ($p<0,005$) на последующих этапах терапии ППД (рис. 5).

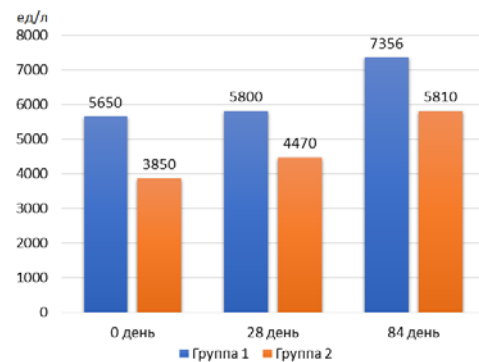


Рис. 5. Изменение уровня холинэстеразы в группах исследования

В периоде наблюдения в группах пациентов с ХВГС были исследованы маркеры холестаза и нарушения белково-синтетической функции печени – ГГТ и щелочная фосфатаза.

Показатель ГГТ в первой группе пациентов с ХВГС снижался на втором этапе терапии ППД (28 дней) до верхней границы нормы (с $68,9 \pm 17,3$ до $60,1 \pm 10,1$ Ед/л) и окончательно нормализовался на третьем этапе терапии (84-й день) – $48,2 \pm 9,7$ Ед/л, что статистически значимо: $F=12,3$, $p<0,001$ и $F=16,4$, $p<0,003$. Во второй группе – с ХВГС и цирро-

зом наблюдалась значимая тенденция последовательного уменьшения показателя ГТТ по этапам наблюдения с $124,0 \pm 18,1$ до $64,3 \pm 12,2$ Ед/л ($F=17,8$, $p<0,001$ и $F=4,3$, $p<0,05$), произошла нормализация данного показателя в пределах границ нормы на 84-й день терапии ППД. Показатель ГТТ был в 1,8 раз выше во второй группе на первоначальном этапе (до лечения) по сравнению с первой группой с ХВГС ($p<0,001$) и в 1,3 раза выше уже на третьем этапе – 84-й день ($p<0,005$) (рис. 6).

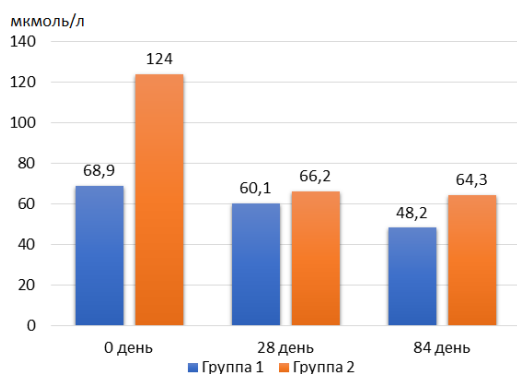


Рис. 6. Изменение уровня ГТТ в группах исследования

Показатель щелочной фосфатазы последовательно значимо снижался в первой группе пациентов с ХВГС с $178 \pm 23,1$ до $63,6 \pm 12,3$ Ед/л ($F=5,2$, $p<0,002$) и с $420 \pm 32,0$ до $94 \pm 23,0$ Ед/л ($F=43,3$, $p<0,001$) во второй группе и нормализовался в верхних пределах нормы.

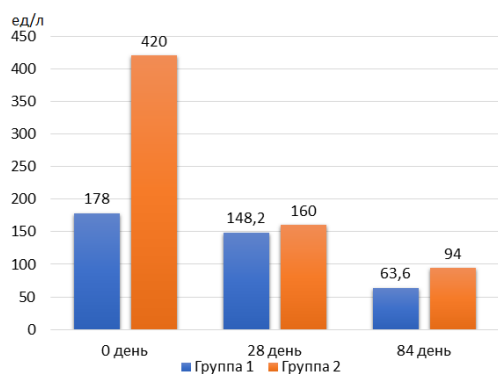


Рис. 7. Изменение уровня щелочной фосфатазы в группах исследования

Если на первом этапе наблюдения показатель щелочной фосфатазы был выше в 2,3 раза во второй группе пациентов с ХВГС ($p<0,0001$) по сравнению с первой группой, то на последующих этапах (28 и 84 дня) терапии

ППД данный показатель был выше в 1,5 раза ($p<0,0001$ и $p<0,001$, $p<0,005$) (рис. 7).

Таким образом, по данным исследования в первой группе больных с ХВГС с выраженным фиброзом печени все биохимические показатели на фоне терапии ППД восстановились до нормальных значений, во второй группе больных с циррозом печени часть показателей – общий белок, общий билирубин, щелочная фосфатаза, холинэстераза, ГТТ, глюкоза крови – имели тенденцию к нормализации, однако снижения уровня АЛТ и АСТ до значений нормы не наступило, несмотря на то, что проводимая терапия способствовала значительному улучшению функций печени.

Рядом авторов при исследовании современных схем противовирусной терапии ХВГС была показана ее высокая эффективность (до 95-97%) на ранней стадии без признаков цирроза печени [10-12].

В нашем исследовании у всех пациентов (100%) первой группы с выраженным фиброзом (F3 по шкале METAVIR) и у 6 из 9 больных (66,7%) циррозом печени класса В по Чайлд-Пью нормализовались биохимические анализы крови и достигнут непосредственный вирусологический ответ.

Заключение

В настоящее время в Российской Федерации при ХВГС противовирусная терапия препаратами прямого действия пангенотипной формы наиболее актуальна и широко используется в клинической практике. Ожидаемый эффект от ПВТ данными препаратами подразумевает не только эрадикацию вируса (HCV) и замедление прогрессирования заболевания, но и улучшение морфологической структуры и функции печени. По основным биохимическим показателям крови и вирусной нагрузке в динамике терапии ППД было показано, что у больных с ХВГС с выраженным фиброзом и циррозом печени эффективность лечения была достаточно высокой (100% и 66,7%, соответственно).

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Яппаров Рафаэль Галиевич – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, д. 18. E-mail: ufa.rcpbspid@doctorr.ru. Тел.: 8(347)251-11-36.

Симонов Роман Олегович – к.м.н., врач-инфекционист отдела диспансерного наблюдения ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, 18. E-mail: 562654@mail.ru. Тел.: 8(347)251-11-36.

Гареев Евгений Мусинович – к.биол.н., доцент, старший научный сотрудник отдела нейрофизиологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: centre@alloplant.ru. Тел.: 8(347)293-42-07.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации / Н.Д. Ющук [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 77-81.
2. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации / Н.В. Соболева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 56-64.
3. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.
4. Жебрун, А.Б. Вирусный гепатит С: эволюция эпидемического процесса, эволюция вируса / А.Б. Жебрун, О.В. Калинина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2016. – № 1. – С. 102-112.
5. Полунина, Т.Е. Хронический гепатит С / Т.Е. Полунина, И.В. Маев, Е.В. Полунина // Медицинский совет. – 2009. – № 1. – С. 46-56.
6. Бредер, В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского Онкологического Научного центра им. Н.Н. Блохина / В.В. Бредер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 4. – С. 4-12.
7. Мерабишвили, В.М. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры / В.М. Мерабишвили, Э.Н. Мерабишвили, О.Ф. Чепик // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 5-14.
8. Кожанова, Т.В. Современная диагностика гепатита С и интерпретация результатов выявления маркеров инфицирования / Т.В. Кожанова // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 27-31.
9. Биохимические показатели крови при разных стадиях хронизации вирусного гепатита В у детей / В.Г. Булыгин [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 49-52.
10. Кузнецов, Н.И. Современные принципы противовирусной терапии гепатита С / Н.И. Кузнецов, Е.С. Романова, Г.Ю. Старцева // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 23-27.
11. Эффективность затрат на нарлапревир при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве заболевания / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 122-125.
12. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом С и предикторы ее эффективности / С.Н. Орлова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 5-12.
13. Next-generation sequencing sheds light on the natural history of hepatitis C infection in patients who fail treatment / T. Abdelrahman [et al.] // Hepatology. – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 88-97.
14. Large outbreak of hepatitis C virus associated with drug diversion by a healthcare technician / S. Alroy-Preis [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 67, № 6. – P. 845-853.

REFERENCES

1. Yushchuk N.D. [et al.]. The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation. Therapeutic Archive. 2014;86(10):77-81. (in Russ.).
2. Soboleva N.V. [et al.]. The prevalence of hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation. Journal of Infectology. 2017;9(2):56-64. (in Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64.
3. Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 11 issue. Pokrovsky V.I., Totolyan A.A., editors. Saint Petersburg: Pasteur Institute; 2018. 112 p. (in Russ.).
4. Zhebrun A.B., Kalinina O.V. Viral hepatitis C: the evolution of the epidemic process, the evolution of the virus. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2016;(1):102-112. (in Russ.).
5. Polunina T.E., Mayev I.V., Polunina E.V. Chronic hepatitis C. Medical Council. 2009;(1):46-56. (in Russ.).
6. Breder V.V. Risk factors for hepatocellular cancer in oncology practice. The experience of N.N. Blokhin Russian Cancer Research center. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016;(4):4-12. (in Russ.).
7. Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Epidemiology of liver cancer. Morbidity, mortality, dynamics of histological structure. Siberian Cancer Journal. 2015;(2):5-14. (in Russ.).
8. Kozhanova T.V. Modern diagnosis of hepatitis C and interpretation of the results of detection of infection markers. Medical Council. 2013;(10):27-31. (in Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-27-31.
9. Bulygin V.G. [et al.]. Biochemical blood in various stages chronic viral hepatitis B in children. International Journal of Applied and Basic Research. 2014;(4):49-52. (in Russ.).
10. Kuznetsov N.I., Romanova E.S., Startseva G.Yu. Modern principles of antiviral therapy of hepatitis C. Russian Family Doctor. 2018;22(3):23-27. (in Russ.).
11. Gusev D.A. [et al.]. Cost-effectiveness of narlaprevir in the chronic hepatitis C (genotype 1) therapy in treatment-naive patients and relapsers. Journal of Infectology. 2016;8(3):122-125. (in Russ.).
12. Orlova S.N. [et al.]. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis type C and predictors of its effectiveness. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2017;22(1):5-12. (in Russ.).
13. Abdelrahman T. [et al.]. Next-generation sequencing sheds light on the natural history of hepatitis C infection in patients who fail treatment. Hepatology. 2015;61(1):88-97. (in Engl.). doi: 10.1002/hep.27192.
14. Alroy-Preis S. [et al.]. Large outbreak of hepatitis C virus associated with drug diversion by a healthcare technician. Clin. Infect. Dis. 2018;67(6):845-853. (in Engl.). doi: 10.1093/cid/ciy193.

УДК 577.113.083
© Коллектив авторов, 2022

Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова, В.А. Маркелов, В.В. Викторов, К.В. Данилко
**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
КОММЕРЧЕСКОГО НАБОРА ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ ГЕНОМНОЙ ДНК
ИЗ ЦЕЛЬНОЙ РАЗМОРОЖЕННОЙ КРОВИ**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Процессы выделения и очистки ДНК из биологического материала являются одними из наиболее важных и ключевых этапов молекулярно-генетического исследования. Качество исполнения в значительной степени определяет успех и чувствительность всех его последующих этапов, а также правильный и надёжный результат.

Представлен опыт извлечения экстракта ДНК высокой степени концентрации из образцов цельной размороженной крови 169 пациентов, пригодной для последующего генотипирования и его очистки методом колоночной фильтрации коммерческим набором реактивов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия)

Материал и методы. Проведена оценка эффективности выбранной нами методики экстракции ДНК по спектрофотометрическим показателям концентрации и чистоты полученных в ходе работы образцов ДНК от примесей, следов консервантов и веществ, ингибирующих анализ.

Результаты и выводы. Учитывая простоту использования настоящего коммерческого набора, безопасность компонентов, входящих в его состав, а также достаточное его количество для последующего анализа спектрофотометрических показателей (средней степени чистоты $(A260/A280) = 1,896$ и средней концентрации $(C) = 56,87$ нг/мкл выделенной ДНК из образцов размороженной крови), можно сделать вывод, что выбранный нами метод колоночной фильтрации коммерческим набором реактивов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия) является оптимально пригодным для экстракции ДНК.

Ключевые слова: экстракция ДНК, цельная размороженная кровь, концентрация и чистота ДНК, спектрофотометрические показатели, набор реактивов ExtractDNA Blood.

R.M. Fayzullina, R.R. Gafurova, V.A. Markelov, V.V. Viktorov, K.V. Danilko
**EXPERIENCE IN USING AND EVALUATING THE EFFECTIVENESS
OF A COMMERCIAL DNA EXTRACTION KIT FROM WHOLE THAWED BLOOD
OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA**

The process of isolation and purification of DNA from biological material is one of the most important and key stages of molecular genetic research on the quality of execution, which largely depends on the success and sensitivity of all its subsequent stages, as well as the correct and reliable initial result.

The data on the experience of using the column filtration method by a commercial set of ExtractDNA Blood reagents (CJSC «Eurogen», Russia) for extracting high-concentration DNA extract and purification from samples of whole thawed blood of 169 patients suitable for subsequent genotyping are presented.

Material and methods. The effectiveness of the DNA extraction technique we have chosen was evaluated by spectrophotometric indicators of the concentration and purity of samples obtained during the work from impurities, traces of preservatives and substances inhibiting its analysis.

Results and conclusions. Taking into account the ease of use of this commercial kit, the safety of the components included in its composition, as well as sufficient spectrophotometric data for subsequent analysis: average purity $(A260/A280) = 1,896$ and average concentration $(C) = 56.87$ ng/ml of isolated DNA from thawed blood samples, it can be concluded that the method of column filtration chosen by us with a commercial set of ExtractDNA Blood reagents (CJSC «Eurogen», Russia) is optimally suitable for DNA extraction.

Key words: DNA extraction, whole thawed blood, concentration and purity of DNA, spectrophotometric indicators, a set of Extract DNA Blood reagents.

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в Мире в среднем регистрируются три новых наследственных заболеваний, обусловленных изменениями генетической информации, сформированной на различных этапах филогенеза, вследствие изменения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК человека (мутации/полиморфизма), без воздействия или под воздействием различных эндо- и экзогенных факторов [1]. На сегодняшний день разработка, внедрение и использование новейших технологий биомедицины и современных высокотехнологичных методов медицинской генетики позволили выявить и определить множество

персонализированных (индивидуальных) для каждого пациента генетических вариаций, ответственных за формирование патологического процесса, а также факторов, определяющих течение, динамику заболевания и подход к её терапии. Благодаря возможностям персонализированной медицины, которая ориентирована на генетическое исследование (изучение генетических особенностей человека с возможностью выявления генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию заболеваний) появилась возможность на индивидуальном уровне прогнозировать возникновение заболевания и его течение с учётом уникальных особенностей каждого пациента (физиологиче-

ских, биохимических и поведенческих) под влиянием и воздействием факторов окружающей среды. Сегодня активно ведутся разработки диагностических тест-систем, направленных на поиски ранних маркеров, предикторов и генетических основ патологий с наследственной предрасположенностью [2,3]. Нередко объектом генетических исследований выступают геномная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) или внеклеточная ДНК (вкДНК), полученные из разных образцов биологического материала (ткань, кровь и её производные, слюна, буккальный эпителий и др.). Ключевыми объектами изучения различных видов ДНК являются однонуклеотидные и структурные вариации (полиморфизмы), которые могут быть использованы в качестве биомаркеров, ответственных и предрасполагающих к развитию тех или иных заболеваний. В перспективе это позволит сформировать так называемые группы риска по изучению болезни ещё на доклиническом этапе, прогнозировать характер и особенности клинического течения, эффективность назначенной терапии, а также оптимально проводить профилактические и реабилитационные мероприятия, основываясь на принципах персонализированной медицины [5]. Возросший интерес изучения нуклеиновых кислот (НК) как молекулярно-генетических биомаркеров различных патологий привёл к развитию новых технологий анализа, что требует стандартизированных методов биобанкирования (сбора, проподготовки и хранения различных видов ДНК-содержащего биоматериала). Качество выделенной ДНК, степень очистки и экстракции влияет на результат разных этапов молекулярно-генетических исследований [6].

Выделение ДНК из биологических образцов является одним из ключевых и исходных этапов молекулярно-генетического анализа, чувствительность которого в значительной степени зависит от эффективности экстракции и очистки нуклеиновых кислот. На сегодняшний день существует достаточно большое количество методов выделения ДНК из широкого спектра биологического материала, основанные на общеизвестных принципах с модификацией и адаптацией коммерческих наборов, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки. Следует отметить, что подавляющая их часть не пригодна для автоматизации, что в свою очередь повышает риски контаминации ДНК практически на любой стадии выбранной методики её выделения и затрудняет дальнейшую верификацию генетических маркеров. Основной задачей

этапа выделения является получение ДНК высокой степени очистки для последующего её использования в постановке реакции амплификации, проведения обратной транскрипции, детектирования накопления продуктов амплификации методом ПЦР в реальном времени, гибридизации, секвенса и т.д., выполнение которых становится невозможно без предварительной очистки нуклеиновых кислот. При выборе метода необходимо учитывать все предъявляемые к нему требования и осуществлять оптимальный его выбор в зависимости от реализуемой цели и задачи молекулярно-генетического исследования.

Цель работы – представить данные по опыту использования и оценки эффективности применения оптимизированного метода колоночной фильтрации коммерческим набором реактивов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия) с целью извлечения и очистки экстракта ДНК высокой степени концентрации из образцов цельной размороженной крови, пригодной для последующего генотипирования.

Материал и методы

В соответствии с регламентирующими правилами биобанкирования в исследование были отобраны образцы цельной венозной крови. Все протоколы исследования были одобрены локально этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. До включения в исследование все его участники дали добровольное информированное согласие на взятие биологического материала, его хранение и последующее использование в молекулярно-генетическом исследовании с полным сохранением анонимности получаемых данных и ограниченности доступа к ним. Забор цельной венозной крови осуществлялся натошак в объёме 4 мл с использованием вакуумной системы в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта трикалийевый этилендиаминтетраацетат – ЭДТА-К3 (IMPROVE, China), являющийся наиболее экономичным и удобным типом образцов для последующей экстракции и исследования геномной ДНК [7]. Забор биологического материала проводился в условиях процедурного кабинета с последующей его транспортировкой для хранения в ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в морозильных камерах под контролем температурного режима от -25 до -34 °С, срок хранения варьировался от нескольких недель до нескольких месяцев. Выделение геномной ДНК высокой степени концентрации и очистки проводилось с использованием коммерческого набора реактивов «ExtractDNA Blood» (Россия), основанного на методике лизиса

клеток крови, приводящего к высвобождению содержащихся в них нуклеиновых кислот, последующей их сорбции, очистки на микроцентрифужных колонках и элюции ДНК в водный раствор. В соответствии с инструкцией по применению, выделенная геномная ДНК может быть пригодна для проведения анализа и выявления полиморфизма в геноме человека методом ПЦР, ПЦР-РВ, ферментативных реакций, проподготовки для секвенирования по методу Сэнгера и NGS-секвенирования.

Температурная инкубация осуществлялась с использованием твердотельного термостата «Термит» (ДНК-Технология, Россия), рассчитанного на использование пробирок типа Эппендорф объёмом 1,5 мл. Центрифугирование проводилось с применением настольной мини-центрифуги SM-50 («Эппендорф») (ELMI, Латвия) с угловым ротором при возможности одновременного размещения 12 пробирок объёмом от 0,5 до 2 мл.

Анализ эффективности экстракции и очистки ДНК был основан на определении спектрофотометрических показателей её концентрации (С) и чистоты (A_{260}/A_{280}) с использованием спектрофотометра Nano-Photometer™ P 330 (Implen GmbH Schatzbogen 52 D-81829, München, Германия) с оценкой оптической плотности (D) образцов биологического материала при длине волн 260 и 280 нм. Определение концентрации нуклеиновых кислот в пробе рассчитывалось по оптической плотности (E) при длине волны 260 нм с последующим перерасчётом с помощью встроенной в спектрофотометр программы. Оценка чистоты выделенной ДНК проводилась по соотношению показателей поглощения при длине волны 260 нм к поглощению при длине волны 280 нм (A_{260}/A_{280}). Показатель соотношения значений $A_{260}/A_{280} \geq 1,7-1,9$ указывает на 7 указывают на недостаточную очистку пробы от загрязнений, которые могли быть вызваны наличием органических соединений, хаотропных агентов или других поглотителей УФ, которые не были удалены во время выделения препарата. Данные о пациентах, полученные в ходе проводимого исследования, были внесены в сформированную базу данных в программе Microsoft Office Excel с дальнейшей статистической обработкой и анализом исходной информации. Числовые показатели выражены в виде средней арифметической величины и среднеквадратического отклонения ($X \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

Процесс экстракции (выделение, качественной и количественной оценки) ДНК из биологического материала является одним из

наиболее важных и ключевых этапов молекулярно-генетического исследования, от качества выполнения этого процесса в значительной степени зависят успех и чувствительность всех его последующих этапов, а также правильный и надёжный исходный результат [6]. Цельная размороженная кровь является оптимальным типом биологического материала для выделения нуклеиновых кислот с последующим проведением ПЦР анализа или другого вида молекулярно-генетического исследования, что непосредственно связано с достаточным содержанием в ней ДНК (20000–40000 нг/мл). Но в свою очередь сам процесс экстракции ДНК из образцов цельной крови имеет ряд дополнительных трудностей в связи с наличием в биологическом материале большого количества примесей [8].

На сегодняшний день существует большое количество методов, которые позволяют выделить ДНК из широкого спектра биологического материала. Перед нами стояла задача выбора оптимального метода экстракции геномной ДНК высокого качества из образцов размороженной цельной крови высокой степени очистки и концентрации, пригодной для дальнейшего её применения. Для работы с образцами размороженной крови нами была выбрана методика экстракции ДНК посредством колоночной фильтрации с применением коммерческого набора реактивов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия). Согласно инструкции к набору реактивов (Руководство по применению ExtractDNA Blood), использованный метод позволяет выделить от 0,5 до 5 мкг суммарной ДНК высокой степени очистки из 100 мкл цельной крови. Срок годности выделенной ДНК до года в морозильной камере при температурном режиме от -25 до -15 °С. Особого внимания заслуживает простота указанного метода, являющаяся одним из ключевых условий при выборе данного способа исследования, так как многоэтапность повышает риск контаминации ампликонов нуклеиновых кислот на преаналитическом и аналитическом этапах исследования и, как следствие, повышает риск получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Для выделения геномной ДНК были отобраны образцы цельной крови 169 пациентов. Все этапы выделения и очистки проводились согласно протоколу производителя с соблюдением всех мер предосторожности. Процесс выделения и очистки геномной ДНК с использованием коммерческого набора реактивов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия) включал в себя 3 последовательных этапа (см. рисунок).

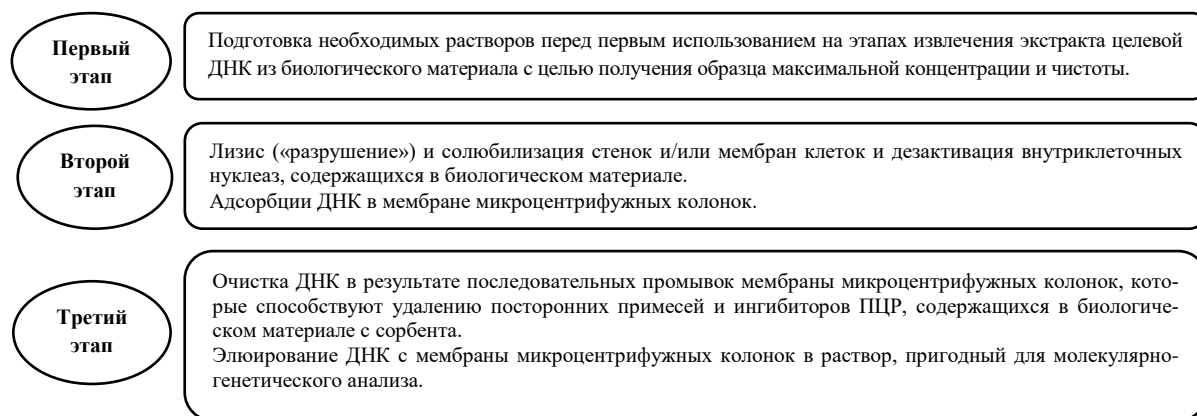


Рис. Этапы выделения и очистки геномной ДНК с использованием коммерческого набора реактивов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия)

В состав указанного набора входят, как уже готовые для работы растворы, так и растворы, требующие подготовки перед первым их использованием. Правильное приготовление и последующее хранение набора имеет существенное значение для получения достаточного количества качественного препарата геномной ДНК. Последовательность проделанной нами работы по выделению ДНК с использованием коммерческого набора ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия) выглядит следующим образом:

1. Подготовка растворов перед первым использованием на этапах извлечения экстракта целевой ДНК из биологического материала включает:

а) подготовку раствора для промывки мембраны микроцентрифужных колонок, которая проводилась путём добавления 75 мл 96% этилового спирта во флакон с концентрированным промывочным раствором;

б) подготовку раствора «Протеиназы К», путём перемешивания пипетированием 600 мкл «Буфера для растворения протеиназы К» с «лиофилизированной протеиназой К», избегая пенообразования, с последующим инкубированием полученного раствора в течение 1-2-х минут при комнатной температуре и центрифугированием.

2. Подготовка свежей смеси для лизиса путём смешивания 3–4-кратным переворачиванием 100 мкл «лизирующего раствора» и 10 мкл раствора «Протеиназы К».

3. В день выделения ДНК все образцы цельной замороженной крови в пробирках, содержащих ЭДТА-К3, пациентов с бронхиальной астмой были проверены на их пригодность для включения в работу (отсутствие сгустков, инородной взвеси), все пробирки были герметично закрыты, целостность сохранена. Разморозка образцов крови осуществлялась при комнатной температуре с последующим пере-

носом 100 мкл каждого образца в пластиковые пробирки объёмом 1,5 мл типа Эппендорф с крышкой и замком Safe-locе (Eppendorf AG, Germany) и маркировкой в соответствии с нумерацией пробирки с ЭДТА-К3.

4. Внесение 100 мкл свежей смеси для лизиса в пробирки с образцами размороженной крови с последующим 3–4-кратным переворачиванием и перемешиванием посредством мини-центрифуги-вортекса «Микроспин» FV-2400 (BioSan, Латвия).

5. Инкубирование пробирок в предварительно прогретом термостате при температуре +56 °С в течение 10 минут с 2–3-кратным перемешиванием.

6. Внесение в каждую пробирку 100 мкл 96% этилового спирта с последующим тщательным перемешиванием.

7. Внесение в каждую пробирку 400 мкл «связывающего раствора М» с последующим тщательным перемешиванием до получения гомогенного раствора.

8. Перенос 700 мкл полученной смеси в предварительно промаркированные колонки с последующим помещением в собирательные пробирки и центрифугированием в течение 30 секунд при 8000 g.

9. Перенос микроцентрифужной колонки в новые собирательные пробирки для последующей очистки ДНК с добавлением в них предварительно подготовленного «Промывочного раствора».

10. Повторный перенос микроцентрифужной колонки в новые собирательные пробирки для последующей очистки ДНК с добавлением в них предварительно подготовленного «Промывочного раствора».

11. Центрифугирование пустых микроцентрифужных колонок в собирательных пробирках в течение 1 минуты с целью полного удаления остатков «Промывочного раствора».

12. Перенос микроцентрифужной ко-

лонки в предварительно пронумерованные в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл типа Эппендорф, при открытой колонке в течение 5 минут для испарения остатка 96% этилового спирта.

13. Нанесение в центр мембраны микроцентрифужной колонки по 50 мкл предварительно прогретого «Элюирующего раствора» для инкубирования с закрытой крышкой колонки в течение 1 минуты при комнатной температуре с последующим центрифугированием в течение 30 секунд при 10 000 г с целью сбора очищенной ДНК.

14. Повторное центрифугирование использованной микроцентрифужной колонки полученным раствором очищенной ДНК для увеличения итоговой концентрации.

Оценка выбранного нами метода экстракции ДНК с использованием коммерческого набора реактивов проводилась по таким критериям, как: безопасность, доступность, простота применения. Эффективность экстракции и очистки ДНК определялась по спектрофотометрическим показателям концентрации и чистоты. Набор реагентов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евро-

ген», Россия) в своем составе содержит безопасные и не токсичные для человека компоненты, которые позволяют выделить ДНК практически из любого объема биологического материала. Указанный метод не требовал необходимости приобретения специального оборудования, так как настоящее исследование проводилось на материально-технической базе лаборатории клеточных культур ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Технология достаточно проста с использованием методики на основе колоночной фильтрации, хорошо и структурированно описана в руководстве по применению набора «ExtractDNA Blood», в котором также представлен перечень возможных проблем, возникших на разных этапах экстракции ДНК, и способов их устранения.

Представлены данные показателей концентрации и чистоты, определенные спектрофотометрическим методом по уровню поглощения образцами волн определенной длины (A260/A280), как основании ключевых факторов, влияющих на последующую эффективность молекулярно-генетического анализа представлены в таблице.

Таблица

Результаты измерений спектрофотометрических показателей концентрации и чистоты ДНК, полученных из образцов замороженной крови пациентов с бронхиальной астмой с использованием коммерческого набора реактивов «ExtractDNA Blood» (ЗАО «Евроген», Россия)

№ образца	С, нг/мкл	A260/A280	№ образца	С, нг/мкл	A260/A280	№ образца	С, нг/мкл	A260/A280
1	20,5	1,90	58	36	1,90	115	35	1,76
2	48	1,85	59	69	1,87	116	33	1,87
3	63	1,83	60	34	1,97	117	17	1,85
4	8,5	1,89	61	68	1,86	118	26,5	1,86
5	18,5	1,85	62	97	1,92	119	33	1,82
6	9	2,00	63	17	1,88	120	41,5	1,88
7	35	1,89	64	34,5	1,91	121	10	1,78
8	71	1,87	65	110	1,88	122	36	1,82
9	27	1,86	66	43	1,95	123	26,5	1,83
10	53,5	1,85	67	69	1,91	124	48	1,91
11	42,5	1,85	68	72	1,90	125	32,5	2,0
12	118	1,83	69	51	1,92	126	24,5	1,68
13	30	1,94	70	40	2,00	127	29	2,0
14	179	1,85	71	48	1,83	128	30,5	1,84
15	7	2,00	72	130	1,87	129	39,5	1,82
16	57	1,90	73	33	1,88	130	43,5	1,87
17	52,5	1,80	74	57	1,91	131	52	1,91
18	28,5	1,90	75	108	1,81	132	42,5	1,92
19	11	2,00	76	46,5	1,93	133	34	2,2
20	130	1,90	77	23,5	2,00	134	39,5	1,97
21	38,5	1,90	78	26,5	1,96	135	27,5	1,82
22	65	1,90	79	85,5	1,80	136	26	1,86
23	58,5	1,90	80	25	2,00	137	39,5	1,91
24	19	2,00	81	68	1,81	138	33,5	1,87
25	-	-	82	38	1,90	139	28,5	1,82
26	-	-	83	21,5	2,00	140	38	2,0
27	-	-	84	153	1,84	141	40	1,93
28	134	1,84	85	181	1,86	142	30,5	1,91
29	42	1,84	86	47	2,20	143	39,5	1,91
30	50	1,90	87	120	1,86	144	29	2,2
31	33	1,88	88	39	1,85	145	43	1,92
32	24,5	1,88	89	67	1,83	146	23	1,92
33	27,5	1,96	90	132	1,77	147	35	1,83
34	55	1,86	91	102	1,84	148	62	1,86
35	70	1,84	92	35	1,72	149	64,5	1,85

продолжение таблицы

№ образца	С, нг/мкл	A260/A280	№ образца	С, нг/мкл	A260/A280	№ образца	С, нг/мкл	A260/A280
36	42	1,88	93	31,5	1,86	150	31	1,87
37	59	1,87	94	82,5	1,84	151	26	1,83
38	42	1,86	95	38,5	1,86	152	41	1,84
39	28	2,10	96	74	1,88	153	27,5	1,82
40	102	1,84	97	39,5	1,82	154	35	1,82
41	30	1,96	98	57	1,79	155	38,5	1,82
42	77	1,77	99	44	1,81	156	35	1,76
43	64	1,75	100	140	1,82	157	32,5	1,87
44	36	1,90	101	57,5	1,9	158	41,5	1,78
45	69	1,87	102	40	2,0	159	37	1,84
46	34	1,97	103	62,5	1,67	160	34,5	1,85
47	68	1,86	104	40	2,0	161	37,5	1,88
48	97	1,92	105	40	1,82	162	37	1,84
49	17	1,88	106	69	1,88	163	59	1,86
50	34,5	1,91	107	37,5	1,84	164	39	1,81
51	110	1,88	108	38	1,90	165	16,5	1,82
52	43	1,95	109	39	1,91	166	51	1,87
53	69	1,91	110	21,5	2,2	167	39	1,87
54	72	1,90	111	54	1,90	168	37	1,82
55	51	1,92	112	44	1,82	169	80	1,83
56	40	2,00	113	38	1,81			
57	48	1,83	114	26	1,93			

Примечание. С – показатель концентрации полученного образца ДНК (нг/мкл); D260/D280 – показатель чистоты полученного образца ДНК.

Оценка спектрофотометрических показателей концентрации и чистоты 169 препаратов ДНК показала, что 3 образца (1,77%) в ходе проведенной нами работы не были выделены, что могло быть связано с тем, что, несмотря на простоту реализации выбранного нами метода, общая схема проведения экстракции ДНК включала как минимум 10 последовательных манипуляций и требовала неоднократного открытия/закрытия колонок и их промывки, это могло привести к контаминации и потере ДНК. Не исключено, что проблема выделения могла возникнуть в результате повреждения мембраны микроцентрифужной колонки на этапе центрифугирования или её засорения, что впоследствии привело к практическим трудностям выделения ДНК на этапах адсорбции, промывания и элюирования.

Спектрофотометрическое исследование чистоты выделенных нами образцов выявило, что средний показатель соотношения поглощения при A260/A280 составил $1,849 \pm 0,298$, что соответствует заявленному показателю чистоты препарата производителем коммерческого набора реагентов. У 20 (11,83%) полученных образцов отношение показателей поглощения A260/A280 составило более 2,0, что может быть связано с индивидуальными особенностями биологического материала. Остальные выделенные образцы достигли приемлемого уровня соотношения показателя

A260/A280, равного не менее 1,7, что указывает на их пригодность для дальнейшего генотипирования.

Средняя концентрация раствора ДНК, полученного в результате использования указанного набора, составляет $51,96 \pm 35,99$ нг/мкл, что является достаточным для использования большинства молекулярно-генетических методов на дальнейших этапах исследования.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного нами анализа методом колоночной фильтрации экстракции ДНК с оценкой эффективности применения коммерческого набора реагентов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия). Выбранная методика выделения ДНК является безопасной, достаточно простой в использовании и эффективной, что было подтверждено результатами спектрофотометрического анализа показателей средней степени чистоты ($A260/A280 = 1,896$) и средней концентрации (56,87 нг/мкл) выделенной ДНК из образцов размороженной крови. Образцы ДНК являются достаточными и указывают на пригодность для дальнейшего применения в молекулярно-генетическом исследовании.

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок, выполняемых в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Сведения об авторах статьи:

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fayzullina@yandex.ru.

Гафурова Рита Ринатовна – аспирант, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

Маркелов Виталий Андреевич – старший лаборант кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Викторов Виталий Васильевич – проректор по региональному развитию здравоохранения, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 255-21-80. E-mail: surgped@bashgmu.ru.

Данилко Ксения Владимировна – старший научный сотрудник ЦНИЛ, руководитель лаборатории клеточных культур, к.б.н., доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kse-danilko@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусейнова, Н.Т. Механизмы наследственности и роли генов в организме человека / Н.Т. Гусейнова, Р.Ф. Мамедова // Deutsche Internationale Zeitschrift für Zeitgenössische Wissenschaft. – 2021. – № 6–2. – С. 4–7. – DOI 10.24412/2701-8369-2021-6-2-4-7.
2. Основные методологические подходы к выявлению и диагностике моногенных наследственных заболеваний и проблемы в организации медицинской помощи и профилактических программ / Р. А. Зинченко [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 5. – С. 865–877. – DOI 10.32687/0869-866X-2019-27-5-865-877.
3. Козонова, А. А. Генетическое тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни / А. А. Козонова // Студенческий вестник. – 2021. – № 20–6(165). – С. 86–88. – EDN NNNUBB.
4. Николаева, Е. А. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей / Е. А. Николаева, А. Н. Семычкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 210. – EDN XXRDNL.
5. Изучение эпидемиологии мультифакториальной патологии среди населения Центрального Черноземья и оценка роли популяционно-генетических факторов в ее распространении / М. И. Чурносков, И. Н. Сорокина, И. Н. Лепендина [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 10(105). – С. 239–246.
6. Лубенникова, М. В. Выделение ДНК – важный этап молекулярно-генетического исследования / М. В. Лубенникова, В. А. Афанасьев, К. А. Афанасьев // Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. – 2020. – № 2(21). – С. 1–7.
7. Сбор и хранение ДНК-содержащего биоматериала и выделенной ДНК / Ю. В. Долудин, А. С. Лимонова, В. А. Козлова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 196–204. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2730.
8. Белик, В. П. Способ выделения ДНК коммерческими наборами, адаптированный для образцов крови глубокой заморозки / В. П. Белик, И. В. Кудяева, Л. Б. Маснавиева // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 36–38.

REFERENCES

1. Gusejnova NT, Mamedova RF. Mehanizmy nasledstvennosti i roli genov v organizme cheloveka (Mechanisms of heredity and the role of genes in the human body) // Deutsche Internationale Zeitschrift für Zeitgenössische Wissenschaft. – 2021. – № 6–2. – S. 4–7. – DOI 10.24412/2701-8369-2021-6-2-4-7.
2. Zinchenko R.A. [et al.] Main methodological approaches to the identification and diagnosis of monogenic hereditary diseases and problems in the organization of medical care and unified preventive programs. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2019; 27 (5):865-877. – DOI 10.32687/0869-866X-2019-27-5-865-877. (In Russ).
3. Kazanova A. A. Genetic testing: monogenic and multifactorial diseases. Student Bulletin. 2021; № 20-6(165): 86-88. (In Russ).
4. Nikolaeva E. A., Semyachkina A. N. Modern possibilities of treatment of hereditary diseases in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018; 63(4):210. (In Russ).
5. Churnosov M. I., Sorokina I. N., Lependina I. N. [et al.]. Studying the epidemiology of multifactorial pathology among the population of the Central Chernozem region and assessing the role of population-genetic factors in its spread. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2011; 10(105): 239-246. (In Russ).
6. Lubennikov M. V., Afanasyev V. A., Afanasyev K. A. DNA isolation - an important stage of molecular genetic research. Electronic Scientific and Methodological Journal of Omsk State Agrarian University. 2020; 2(21):1-7.
7. Doludin Yu. V., Limonova A. S., Kozlova V. A. [et al.]. Collection and storage of DNA-containing biomaterial and isolated DNA. Cardiovascular therapy and prevention. 2020; 19 (6): 196-204.
8. Belik V. P., Kudyaeva I. V., Masnavieva L.B. Method of DNA isolation by commercial kits adapted for deep-frozen blood samples. Medical Alphabet. 2014; 1 (2):36-38.

УДК 611.711.6:611.731

© Коллектив авторов, 2022

М.А. Иванов¹, И.Н. Яшина¹, С.В. Ключкова^{2,3}, Д.Б. Никитюк^{4,5}, Ф.Д. Яшин¹ **СТРУКТУРА КОМПЛЕКСА «ПОЯСНИЧНЫЕ ПОЗВОНКИ- ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНЫЕ МЫШЦЫ» У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 50 ЛЕТ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Курск

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

³Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,
 восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, г. Москва

⁴Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
 и безопасности пищи, г. Москва

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Цель исследования – выявление закономерностей строения и взаимоотношения элементов поясничного отдела позвоночного столба и окружающих его мышц у женщин старше 50 лет.

Материал и методы. Исследование выполнено на компьютерных томограммах поясничного отдела позвоночника у 57 женщин 50-73 лет. Снимки получены на томографе Aquilion 16 TSX-101A с толщиной среза 1 мм. Измерения на томограммах проводились в трех плоскостях с помощью программы RadiAnt. На томограммах в каждом сегменте определялись значения 20 параметров. Для описания степени выраженности каждого из них применялась медиана, производилась оценка двустороннего доверительного интервала, статистически значимыми считались отличия по критерию Манна-Уитни при $p \leq 0,05$, проводился корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. С увеличением порядкового номера позвонков происходит увеличение ширины тел позвонков и длины остистого отростка. Отмечается тенденция к симметричному расширению мышечного массива книзу. Максимальное число корреляционных связей с силой 0,6-1,0 имеет ширина паравертебрального мышечного массива, при этом число связей различно в контрлатеральных половинах тела. Выявленная асимметричность корреляционных связей в поясничном отделе отражает особенности бипедальной локомоции, поструральной устойчивости человека и распределения нагрузки на нижележащие отделы скелета.

Выводы. Наиболее коррелированными структурами комплекса «позвонки-паравертебральный мышечный сегмент» на уровне L1-L5 являются паравертебральные мышечные массивы. Корреляционная картина взаимоотношений асимметрична и связана с особенностями передачи нагрузки на нижние конечности.

Ключевые слова: поясничный позвонок, паравертебральные мышцы.

M.A. Ivanov, I.N. Yashina, S.V. Klochkova, D.B. Nikityuk, F.D. Yashin
THE STRUCTURE OF THE «LUMBAR VERTEBRAE-PARAVERTEBRAL MUSCLES» COMPLEX IN WOMEN OVER 50 YEARS OF AGE ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY

The main aim of the study is to identify patterns of structure and relationship of the lumbar spine elements and surrounding muscles in women over 50 years age.

Material and methods. The study was performed on the lumbar spine computer tomograms of 57 women aged 50-73 years. The images were taken on an Aquilion 16 TSX-101A tomograph with a slice thickness of 1 mm. Measurements on tomograms were carried out in three planes using the RadiAnt program. The values of 20 parameters were measured in each segment. A median, the estimation of the two-way confidence interval differences according to the Mann-Whitney criterion with statistic significance at $p \geq 0.05$, and Spearman correlation analysis were used to describe the severity of each.

Results. The width of the vertebral bodies and the length of the spinous process increase with an increase in the ordinal number of vertebrae. There is a tendency to symmetrical expansion of the muscle mass caudally. The maximum number of correlations with a strength of 0.6-1.0 has the width of the paravertebral muscle mass, while the number of correlations varies in contralateral halves of the body. The revealed asymmetry of correlation relationships in the lumbar region reflects the features of bipedal locomotion, human postural stability, and load distribution on the underlying parts of the skeleton.

Conclusions. The most correlated structures of the «vertebra - paravertebral muscle segment» complex at the level L1-L5 are paravertebral muscle arrays. The correlation graph of the relationship is asymmetric and is also associated with the peculiarities of transferring the load to the lower limbs.

Key words: lumbar vertebra, paravertebral muscles.

Поясничный отдел позвоночника человека является самой нагруженной частью скелета человека, что определяет высокую частоту развития дегенеративно-дистрофических заболеваний и травм, ведущих к значительному снижению качества жизни пациентов. В настоящее время достаточно подробно изучено строение позвонков, суставов, межпозвоночных дисков, связочного аппарата у мужчин различного возраста [1-3]. Однако изолированное изучение костных элементов данного отдела позвоночника без учета влияния мышечного паравертебрального массива снижает значимость разрабатываемых методик реабилитации пациентов после хирургических вмешательств на позвоночном столбе и ниже лежащих суставах. Развитие методов изучения витальной анатомии позволило расширить область научных интересов и комплексно подойти к проблеме строения и функционирования опорно-двигательного аппарата.

Целью настоящего исследования явилось выявление закономерностей строения и взаимоотношения элементов поясничного отдела позвоночного столба и окружающих его мышц у женщин старше 50 лет.

Материал и методы

Исследование поясничного отдела по-

звоночника выполнено на компьютерных томограммах у 57 женщин зрелого возраста. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации, 2013г. Для проведения исследования получены одобрение РЭК при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 9.11.2020.) и письменное информированное согласие пациентов. Отбор пациентов проводился на основании возраста старше 50 лет (50-73 года), отсутствия визуальных признаков травм позвоночного столба, специфических и неспецифических воспалительных заболеваний (2-я ст и выше), определенных экспертом врачом-рентгенологом. В исследуемую группу вошли женщины с ростом от 151 до 174 см (159,35; 156,72-161,98 см).

Снимки получены на томографе Aquilion 16 TSX-101A – толщина среза 1 мм, индекс реконструкции 5 мм. Измерения на томограммах проводились в трех плоскостях с помощью программы RadiAnt.

На томограммах поясничного отдела позвоночного столба на уровне L1 – L5 в трех плоскостях измерялись: ширина, высота и длина тел позвонков, расстояние между концами поперечных отростков, ширина и длина

позвоночного отверстия, длина и высота правой и левой ножек позвонков, длина и угол наклона остистого отростка, глубина верхней и нижней вырезок позвонков справа и слева, остисто-поперечное расстояние между вершиной остистого отростка и максимально удаленными точками поперечных отростков с обеих сторон, ширина паравертебрального мышечного массива справа и слева. В каждом сегменте позвоночного столба исследовалось 20 параметров (рис. 1 и 2).

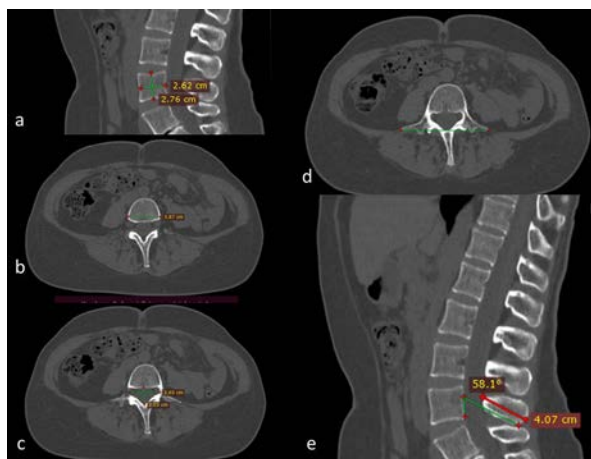


Рис. 1. Методика измерения размеров позвонков L1-L5: а – длина и высота тела; б – ширина тел позвонка; в – ширина и длина позвоночного отверстия; д – межпоперечное расстояние; е – длина и угол наклона остистого отростка

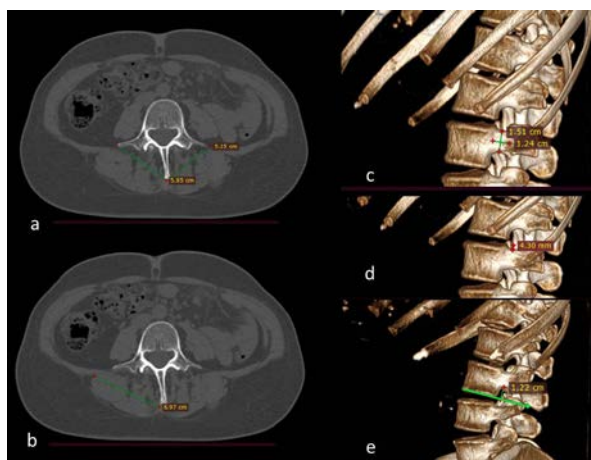


Рис. 2. Измерение размеров позвонков L1-L5: а – остисто-поперечное расстояние; б – ширина паравертебрального мышечного массива; в – высота и длина ножки позвонка; д – глубина верхней вырезки; е – глубина нижней вырезки

Все измерения производились трижды, средние значения заносились в таблицы, дальнейшая обработка данных производилась в программе Statistica 9.0 с использованием непараметрических статистических критериев. Для описания степени выраженности каждого из исследуемых параметров применялись медиана и оценка двустороннего доверительного интервала и интерквартильного диапазона (Me; ДДИ, IQ-IIIQ). Статистически значимыми считались отличия по критерию Ман-

на-Уитни при $p \leq 0,05$. Также проводился корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выяснено, что с увеличением порядкового номера позвонков происходит увеличение ширины тел позвонков (результаты морфометрии представлены в таблице). Это согласуется с данными, полученными в ходе предыдущих исследований [4,5]. Достоверное их увеличение прослеживается при сравнении ширины тела L1 (3,71-4,23 см) с третьим (4,33-5,01 см) и последующими, и при сравнении ширины L2 (3,77-4,49 см) с L4 (4,52-5,28 см) и L5 (4,53-5,14 см). В первую очередь это связано с возрастающими нагрузками на данный сегмент позвоночного столба [6-8]. Достоверных отличий в высоте и длине тел позвонков не выявлено. В ходе исследования выявлено увеличение длины остистого отростка от 2,70-2,95 см у первого поясничного позвонка до 2,97-3,52 см у пятого с появлением достоверных различий при сравнении первого с третьим и последующими позвонками. Величина угла наклона остистого отростка по отношению к телу позвонка оказалась стабильной. Ее значения колеблются от 50-65 градусов у L1, до 53-65 градусов у L5.

Двустороннее увеличение расстояния между остистым и поперечными отростками, а также увеличение расстояния между поперечными отростками по направлению к крестцу свидетельствуют о возрастающей стабилизирующей роли заднего сегмента позвоночного столба при прямохождении, которое и вызывает расширение апофизарных структур позвонков [7]. При анализе степени развития паравертебральных мышц отмечена тенденция к симметричному расширению мышечного массива книзу. Так, на уровне L1 его значения справа равно 3,97-5,74 см, слева – 3,82-5,51 см, а на уровне L5 – справа 5,02-7,30 см, слева 4,93-7,00 см. Данная тенденция отмечена в исследованиях И.П. Кудрявцевой и соавт. [8].

В ходе исследования выявлено, что при увеличении ширины тел позвонков по направлению к крестцу не наблюдается значимого расширения позвоночного отверстия. Его ширина достаточно стабильна и колеблется в пределах от 2,33-2,79 см у L1 до 2,57-2,89 см у L5. Длина позвоночного отверстия также практически не изменяется.

Динамика изменений размеров ножек позвонков и глубины вырезок позвонков связана с формированием крупных нервных стволов: бедренного и седалищного нервов. Наряду с увеличением высоты ножек позвонков от L1 до L3, начиная с L4 отмечена тен-

денция к уменьшению высоты ножек. Так, высота правой ножки L5 (1,01-1,21 см) достоверно меньше, чем у L3 (1,24-1,39 см), слева достоверных отличий не выявлено, хотя тенденция к уменьшению высоты ножек тоже прослеживается. Отмечается также и увели-

чение глубины нижних вырезок позвонков. Максимально глубокие нижние вырезки присутствуют четвертому поясничному позвонку: 0,98-1,21 см справа и 0,91-1,21 см слева, что достоверно больше, чем у L1. Глубина верхних вырезок стабильна на всем протяжении.

Таблица

Значения двустороннего доверительного интервала параметров поясничных позвонков и паравerteбрального мышечного массива, см

Параметр	L1	L2	L3	L4	L5
Ширина тела позвонка	3,71-4,23	3,77-4,49	4,33-5,01●	4,52-5,28●*	4,53-5,14●*
Высота тела позвонка	2,57-2,77	2,56-2,81	2,64-2,78	2,74-2,98	2,71-3,00
Длина тела позвонка	3,06-3,74	2,94-3,59	3,08-3,55	3,17-3,84	3,03-3,49
Ширина позвоночного отверстия	2,33-2,79	2,36-2,77	2,50-2,85	2,59-2,96	2,57-2,89
Длина позвоночного отверстия	1,68-1,81	1,69-1,90	1,71-1,91	1,73-1,99	1,68-1,91
Межпоперечное расстояние позвонков	6,61-7,03	6,58-7,40	6,87-7,71	7,46-8,69●*	7,27-8,44●
Длина остистого отростка	2,70-2,95	2,78-3,23	3,02-3,55●	2,96-3,33●	2,97-3,52●
Остисто-поперечное расстояние слева	3,55-4,08	3,67-4,40	4,60-5,29●*	5,00-5,59●*	4,92-5,63●*
Остисто-поперечное расстояние справа	3,63-4,10	3,70-4,39	4,50-5,26●*	4,98-5,52●*	4,99-5,68●*
Длина правой ножки	1,04-1,18	1,04-1,18	1,08-1,29	1,02-1,31	0,94-1,28
Длина левой ножки	1,03-1,23	1,03-1,24	1,11-1,32	1,05-1,29	0,97-1,27
Высота правой ножки	1,11-1,34	1,16-1,37	1,24-1,39	1,08-1,29	1,01-1,21°
Высота левой ножки	1,12-1,40	1,18-1,47	1,19-1,46	1,06-1,28	0,94-1,25
Глубина верхней вырезки справа	0,42-0,52	0,40-0,53	0,49-0,55	0,40-0,52	0,37-0,51
Глубина верхней вырезки слева	0,44-0,54	0,43-0,61	0,43-0,62	0,41-0,63	0,37-0,58
Глубина нижней вырезки справа	0,73-0,86	0,87-1,11●	0,72-0,90	0,98-1,21●	0,81-1,03
Глубина нижней вырезки слева	0,63-0,87	0,72-1,04	0,76-0,98	0,91-1,21●	0,78-1,13
Ширина мышечного массива справа	3,97-5,74	4,45-6,65	5,16-7,36	5,00-7,20	5,02-7,30
Ширина мышечного массива слева	3,82-5,51	4,39-6,47	5,14-7,21	4,92-7,06	4,93-7,00

Примечание: ● отличия при сравнении с L1; * достоверные отличия при сравнении с L2; ° достоверные отличия при сравнении с L3 по критерию Манна–Уитни с $p \leq 0,05$.

В результате корреляционного анализа Спирмена между параметрами позвонков и паравerteбральных мышечных массивов L1-L5 было выявлено большое количество связей со значением коэффициентов корреляции 0,6-0,99.

Среди параметров передней опорной колонны позвоночного столба максимальное число корреляций имеет ширина тела позвонка – 21, минимальное – у высоты тела позвонка – 7. Ширина позвоночного отверстия имеет 45 связей с другими параметрами, а его длина – всего 6. Выявлено 28 корреляционных зависимостей, связывающих расстояние между поперечными отростками и другими структурами.

Максимальное число корреляционных связей показывает ширина паравerteбрального мышечного массива (справа – 114, слева – 110), что свидетельствует о главенствующей роли мышечного каркаса в стабилизации поясничного отдела позвоночника [6,8]. Интересен факт асимметричного распределения числа корреляционных зависимостей между параметрами, активно участвующих не только в осуществлении локомоции, но связанных с развитием спинномозговых нервов. По такому параметру, как остисто-поперечное расстояние, слева выявлено двукратное увеличение числа корреляций (30 связей) по сравнению с правой стороной (15). Также большее число

корреляционных связей характерно для высоты правой ножки позвонка (22 связи справа и 15 слева). Длина ножки позвонка показала еще большее число корреляций слева (71 слева против 59 справа). Также слева больше корреляций у верхней вырезки позвонка (52 против 40 справа). Нижняя вырезка имела меньшее число корреляционных связей, при этом справа их 20, а слева 12. Выявленная асимметричность корреляционных взаимосвязей в поясничном отделе, по нашему мнению, вызвана бипедальной локомоцией. Она отражает особенности поструральной устойчивости человека в вертикальном положении и передачи нагрузки на нижележащие отделы скелета. Эту гипотезу подтверждают предыдущие исследования Яшиной И.Н с соавт. [9,10].

Полученные в ходе работы данные свидетельствуют о значительной роли паравerteбральных мышц в функционировании поясничного отдела позвоночного столба у женщин и могут быть использованы для разработки новых способов профилактики заболеваний позвоночника и реабилитации пациентов после травм.

Выводы

1. Наиболее коррелированными структурами комплекса «позвонок–паравerteбральный мышечный сегмент» на уровне L1-L5 являются паравerteбральные мышечные массивы.

2. Корреляционная картина взаимоотношений в комплексе «позвонок–паравerteбральный мышечный сегмент» на уровне L1-L5 асимметрична и связана и особенностями передачи нагрузки на нижние конечности.

Сведения об авторах статьи:

Иванов Михаил Александрович – аспирант кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: ivanovma_spb@mail.ru.

Яшина Ирина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: bik2709@rambler.ru.

Клочкова Светлана Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. E-mail: swetlana.chava@yandex.ru.

Никитюк Дмитрий Борисович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, профессор кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии Сеченовского университета, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. E-mail: dimitrynik@mail.ru.

Яшин Федор Денисович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: fedaryashin@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Емкужев О.Л., Анисимова Е.А., Воскресенский О.Ю., Зоткин В.В. Типовая изменчивость структур заднего опорного комплекса поясничного отдела позвоночного столба // Классика и инновации в травматологии и ортопедии: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию профессора А.П. Барабаша. – Саратов. – 2016. – С. 119-122.
2. Alam M.M., Waqas M., Shallwani H., Javed G. Lumbar morphometry: a study of lumbar vertebrae from a Pakistani population using computed tomography scans // Asian Spine Journal. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 421-426.
3. Mavrych V., Bolgova O., Ganguly P., Kashchenko S. Age-related changes of lumbar vertebral body morphometry // Austin Journal of Anatomy. – 2014. – Vol. 1, № 3. – P. 1-7.
4. Иванов М.А., Булычев М.А., Рожнов А.А. Особенности строения заднего сегмента поясничных позвонков у женщин зрелого возраста // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 1 (24). – С. 37-39.
5. Иванов М.А., Рожнов А.А., Булычев М.А., Яшина И.Н., Дубровин Г.М. Особенности организации комплекса «поясничные позвонки-мышцы спины» у женщин зрелого возраста // Клинико-морфологические аспекты фундаментальных и прикладных медицинских исследований: материалы международной научной конференции. – Воронеж. – 2021. – С. 82-86.
6. Azari F., Arjmand N., Shirazi-Adl A., Rahimi-Moghaddam T. A combined passive and active musculoskeletal model study to estimate L4–L5 load sharing // Journal of Biomechanics. – 2018. – Vol. 70. – P. 157–165. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2017.04.026
7. Bogduk N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum. 4-th edition – T. China: Elsevier, 2005. – 250 p.
8. Kudryavtseva I.P., Safonova G.D., Berdyugin K.A. The state of paravertebral muscles in diseases of the spine (literature review) // Modern problems of science and education. – 2015. – № 5. (Russia); URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22104>;
9. Яшина И.Н. Вопросы дивергенции в строении бедренной кости человека и некоторых тетраподов // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 4. – С.102-107.
10. Яшина И.Н., Клочкова С.В., Иванов А.В. Морфологические проявления бипедальной локомоции человека на уровне бедренной кости // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – № 1. – С. 96-102.

REFERENCES

1. Emkuzhev O.L., Anisimova E.A., Voskresenskii O.Yu., Zotkin V.V., Imamov A.M., Zaitsev V.A., Frolenkov A.V., Kozadaev M.N., Letov A.S., Muradaliev K.M. Tipovaya izmenchivost' struktur zadnego opornogo kompleksa poyasnichnogo otdela pozvonochno go stolba // V sbornike: Klassika i innovatsii v travmatologii i ortopedii. sbornik materialov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 75-letiyu professora A.P. Barabasha. 2016. S. 119-122. (In Russ).
2. Alam M.M., Waqas M., Shallwani H., Javed G. Lumbar morphometry: a study of lumbar vertebrae from a Pakistani population using computed tomography scans // Asian Spine Journal. 2014; 8(3): 421-426.
3. Mavrych V, Bolgova O, Ganguly P and Kashchenko S. Age-Related Changes of Lumbar Vertebral Body Morphometry. Austin J Anat. 2014;1(3): 1014
4. Ivanov M. A., Bulychev M. A., Rozhnov A. A., Nekrasov D. A., Yashina I. N., Dubrovin G. M. Osobennosti stroeniya zadnego segmenta poyasnichnykh pozvonkov u zhenshchin zrelogo vozrasta // Universitetskaya meditsina Urala. 2021; T. 7. № 1 (24).- S. 37-39. (In Russ).
5. Ivanov M. A., Rozhnov A. A., Bulychev M. A., Yashina I. N., Dubrovin G. M. Features of the organization of the complex «lumbar vertebra-back muscles» in mature women // V sbornike: Kliniko-morfologicheskie aspekty fundamental'nykh i prikladnykh meditsinskikh issledovaniy. Materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii. Redkollegiya: N.T. Alekseeva [i dr.]. Voronezh, 2021. S. 82-86. (In Russ).
6. Azari F., Arjmand N., Shirazi-Adl A., Rahimi-Moghaddam T. A combined passive and active musculoskeletal model study to estimate L4–L5 load sharing // Journal of Biomechanics. 2018; 70; 157–165. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.04.026
7. Bogduk N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum. 4-th edition – T. China: Elsevier, 2005. – 250 p.
8. Kudryavtseva I.P., Safonova G.D., Berdyugin K.A. The state of paravertebral muscles in diseases of the spine (literature review) // Modern problems of science and education. – 2015. – № 5. (Russia); URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22104>;
9. Yashina I.N. On the divergence in the structure of the human femur and some tetrapods // Journal of Anatomy and Histopathology. 2018;7(4):102-107. (In Russ) doi.:10.18499/2225-7357-2018-7-4-102-107/
10. Yashina I.N., Ivanov A.V., Klochkova S.V. Morphological manifestations of human locomotor bipedality in femur. Journal of Anatomy and Histopathology. 2019; 8(1): 96–102. (In Russ) doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-96-102.

И.Ю. Пикин, И.И. Каган, О.Б. Нузова
**КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ СЕЛЕЗЕНКИ КАК ОСНОВА
 ЕЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ**
 ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Оренбург

Цель исследования – получить новые актуальные сведения по макроанатомии и топографии селезенки в норме и создать анатомическую основу для разработки органосохраняющих операций с использованием микрохирургической техники.

Материал и методы. В процессе выполнения исследования была изучена прижизненная компьютерно-томографическая анатомия селезенки. В качестве основы для анализа были выбраны компьютерные томограммы брюшной полости и забрюшинного пространства с уровнем захвата изображения от диафрагмы до седалищных костей. В исследовании приняли участие 110 пациентов без патологии со стороны органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Возраст пациентов находился в диапазоне от 22 до 87 лет, 66 (60%) пациентов составляли лица женского пола и 44 (40%) – лица мужского пола. Также была изучена макроанатомия верхнего и нижнего полюсов селезенки на основе анализа 10 гистотопографических срезов полюсов трупных селезенок человека в сагитальной проекции.

Результаты. Обнаружено, что наиболее часто верхний полюс селезенки человека локализуется на уровне XI грудного позвонка, а нижний полюс – на уровне I поясничного позвонка.

Наиболее частым вариантом расположения селезенки человека был такой, при котором она локализовалась, начиная с уровня проекции XI грудного позвонка и до II поясничного позвонка.

По нашим данным, основанным на диаметре интраорганных селезеночных сосудов, полюс селезенки можно разделить на 3 зоны – капсула толщиной $0,2 \pm 0,05$ мм, поверхностная зона глубиной 1,5–2,0 см от поверхности органа с диаметром сосудов до 0,5 мм включительно и глубокая зона, в которой проходят сосуды от 0,6 мм и больше.

Выводы. С помощью метода компьютерной томографии была изучена скелетотопия селезенки, на основании чего предложен наиболее оптимальный вариант оперативного доступа к данному органу, заключающийся в выполнении косой левой подреберной лапаротомии от уровня 6-го межреберья до уровня 8-9-го межреберья слева.

Обосновано применение микрохирургической нити в качестве шовного материала для селезенки человека. Нами предложено деление полюса селезенки на зоны, необходимое для выбора хирургической тактики при выполнении органосохраняющих вмешательств.

Ключевые слова: селезенка, компьютерная томография, макроанатомия, органосохраняющие операции.

I.Yu. Pikin, I.I. Kagan, O.B. Nuzova
**CLINICAL ANATOMY OF THE SPLEEN
 AS A BASIS FOR ORGAN-PRESERVING OPERATIONS**

The purpose of the study is to obtain new relevant information about the macroanatomy and topography of the spleen in normal conditions and to create an anatomical basis for the development of organ-preserving operations using microsurgical techniques.

Material and methods. In the course of the study, intravital computed tomographic anatomy of the spleen was studied. Computed tomograms of the abdominal cavity and retroperitoneal space were chosen as the basis for the analysis, with the level of image capture from the diaphragm to the ischial bones. The study involved 110 patients who had no pathology of the abdominal cavity and retroperitoneal space. The age of the patients ranged from 22 to 87 years. There were 66 (60%) female and 44 (40%) male patients. The macroanatomy of the upper and lower poles of the spleen was also studied based on the analysis of 10 histotopographic sections of the poles of human cadaveric spleens in the sagittal projection.

Results. It was revealed that the most common localization of the upper pole of the human spleen is the projection level of the XI thoracic vertebra, and the lower pole of the spleen is on the level of the I lumbar vertebra. The most common variant of the location of the spleen in humans was the one in which it was localized from the projection level of the XI thoracic vertebra to the II lumbar vertebra.

According to the present study, based on the diameter of the intraorgan splenic vessels, the spleen pole can be divided into 3 zones, i.e. the spleen capsule with a thickness of 0.2 ± 0.05 mm, the superficial zone 1.5 - 2.0 cm deep from the surface of the organ with a diameter vessels up to 0.5 mm inclusive, and a deep zone in which vessels with the diameter of 0.6 mm and more pass.

Conclusions. The skeletonotopy of the spleen was studied by computed tomography, on the basis of which the most optimal variant of operational access to this organ was proposed, which consists in performing an oblique left-sided hypochondral laparotomy, from the level of the 6th intercostal space to the level of the 8-9th intercostal space on the left.

The use of a microsurgical suture material for the human spleen is substantiated. The division of the spleen pole into zones is proposed, which is necessary for the choice of surgical tactics when performing organ-preserving interventions.

Key words: spleen, computed tomography, macroanatomy, organ-preserving operations.

В современной хирургии все более распространенными становятся методы малоинвазивных и органосохраняющих оперативных вмешательств [4].

Тем не менее, в практике, в настоящий момент наиболее часто встречающейся операцией при травмах и различных заболеваниях селезенки является спленэктомия [5]. В случаях, связанных с повреждением селезенки при травме живота, а также при заболеваниях, таких как киста селезенки, открытая

спленэктомия представляется технически наиболее выполнимой операцией. Однако важно помнить о последствиях такой операции, имеющих отношение к снижению функциональной активности иммунной системы, что приводит к развитию постспленэктомического синдрома [1,6,7]. Выполнение малоинвазивных и органосохраняющих хирургических вмешательств требует более детальных знаний нормальной и патологической прижизненной анатомии и топографии селе-

зенки [2]. Последнее становится возможным с использованием компьютерной томографии [3]. В свою очередь изучение макромикроанатомии селезенки позволит решить вопрос возможности использования микрохирургической техники при выполнении органосохраняющих операций.

Цель исследования – получить новые актуальные сведения по макромикроанатомии и топографии селезенки в норме и создать анатомическую основу для разработки органосохраняющих операций с использованием микрохирургической техники.

Материал и методы

Была изучена прижизненная компьютерно-томографическая анатомия селезенки. В качестве основы для анализа были выбраны компьютерные томограммы брюшной полости и забрюшинного пространства с уровнем захвата изображения от диафрагмы до седалищных костей. В исследовании приняли участие 110 пациентов без патологии со стороны органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Возраст пациентов находился в диапазоне от 22 до 87 лет, 66 (60%) пациентов составляли лица женского пола и 44 (40%) – лица мужского пола. Компьютерно-томографические исследования выполнялись

на мультиспиральных компьютерных томографах Canon Aquilion Prime 80–срезом и GE BrightSpeed 16–срезом.

Также была изучена макромикроанатомия верхнего и нижнего полюсов селезенки на основе анализа 10 гистотопографических срезов трупной селезенки человека в сагитальной проекции. Забор секционного материала производили в первые сутки от момента смерти человека в танатологическом отделении от причин, не связанных с заболеваниями брюшной полости и забрюшинного пространства. Для обработки статистических данных применялась программа STATISTICA 10.

Результаты и обсуждение

В ходе работы было выявлено, что наиболее частое расположение верхнего полюса селезенки – это уровень проекции XI грудного позвонка в 43 (39%) наблюдениях. Самое высокое положение верхнего полюса – это проекция VIII грудного позвонка (рис. 1).

Наиболее частое расположение нижнего полюса селезенки – это уровень проекции I поясничного позвонка – в 44 (40%) наблюдениях. Самое низкое положение нижнего полюса – проекция III поясничного позвонка (рис. 2). Остальные варианты локализации полюсов селезенки представлены в таблице.

Таблица

Различия скелетотопических уровней селезенки человека по данным компьютерной томографии

Различия скелетотопических уровней верхнего полюса селезенки								
Скелетотопический уровень верхнего полюса селезенки	Th8	Th9	м/у Th9-Th10	Th10	Th11	м/у Th11-Th12	Th12	
абс.	2	12	1	37	43	1	14	
%	2	11	1	33,5	39	1	12,5	
Различия скелетотопических уровней нижнего полюса селезенки								
Скелетотопический уровень нижнего полюса селезенки	Th11	Th12	между Th12 и L1	L1	м/у L1 и L2	L2	м/у L2 и L3	L3
абс.	1	9	2	44	2	40	1	11
%	1	8	2	40	2	36	1	10



Рис. 1. Расположение верхнего полюса селезенки на уровне проекции середины тела VIII грудного позвонка: 1 – селезенка; 2 – печень; 3 – левая почка; 4 – фрагмент брюшного отдела аорты

Такой анатомический ориентир, как ворота селезенки, определяемый как место вхождения в селезенку селезеночной артерии

или ее ветвей, и как место выхода селезеночной вены, наиболее часто локализовался на уровне проекции XII грудного позвонка. При

этом не наблюдалось никакой зависимости от линейных характеристик и формы самой селезенки и от уровней проекции верхнего и нижнего полюсов на позвоночный столб. Частота встречаемости – 51 (46,5%) случай из общего объема исследований. В других случаях уровень проекции ворот находился выше или ниже на 1-2 позвонка по отношению к позвоночному столбу. В 21 (19%) наблюдении он

определялся на уровне XI грудного позвонка. В 26 (23,5%) наблюдениях он определялся в проекции I поясничного позвонка. Обнаружены варианты, когда ворота селезенки определялись на уровне X грудного позвонка и II поясничного позвонка, а также в проекции межпозвоночных дисков в пределах от X грудного до I поясничного позвонка, что составляет суммарно 12 (11%) наблюдений.

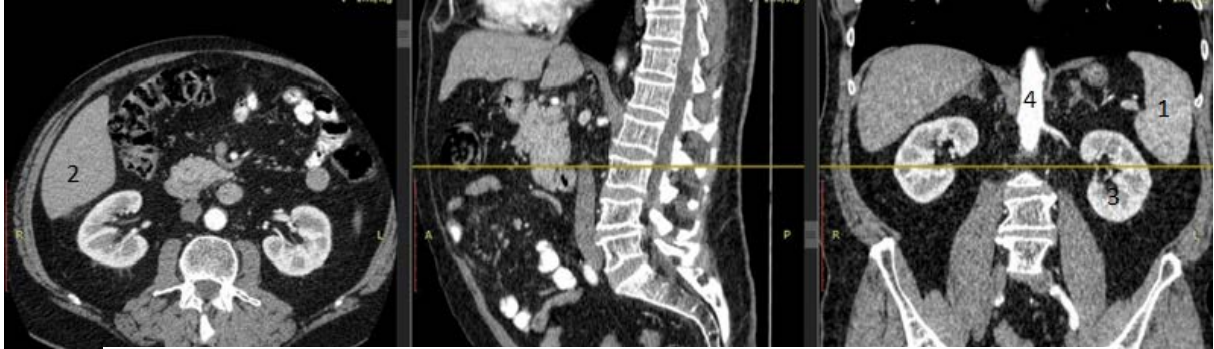


Рис. 2. Расположение нижнего полюса селезенки на уровне проекции верхнего края III поясничного позвонка: 1 – селезенка; 2 – печень; 3 – левая почка; 4 – фрагмент брюшного отдела аорты

При анализе компьютерных томограмм выявлено, что селезенка человека располагается в 57 (52%) наблюдениях в проекции 4-х позвонков, в 30 (27%) случаях она располагается в проекции 3-х позвонков, в 19 (17%) наблюдениях – в проекции 5-и позвонков, в 3 (3%) случаях – в проекции 6-и позвонков, в 1 (1%) случае – в проекции 2-х позвонков.

Полученные данные свидетельствуют о том, что самым постоянным топографическим ориентиром локализации селезенки человека является XII грудной позвонок. На уровне последнего селезенка определялась в 109 случаях, что составляет 99% наблюдений.

На уровне соседних – I поясничного и XI грудного – позвонков селезенка выявлена в 91 (88%) и в 89 (86,5%) случаях соответственно. На уровне X грудного позвонка селезенка обнаружена в 49 (47,5%) случаях, на уровне II поясничного позвонка – в 48 (46,5%) случаях. На уровне IX грудного позвонка выявлена в 14 (13,5%) наблюдениях, на уровне III поясничного позвонка – в 10 (10%), на уровне VIII грудного – в 2 (2%) наблюдениях.

Наиболее частым вариантом расположения селезенки человека был вариант, при котором селезенка локализовалась, начиная с уровня проекции XI грудного позвонка и до II поясничного позвонка. Данный вариант наблюдался у 27 (24,5%) пациентов.

При макромикроскопическом исследовании гистотомограмм полюсов селезенки выявлено, что толщина капсулы селезенки человека составляет в среднем $0,2 \pm 0,05$ мм. На глубине до 1,5-2,0 см от капсулы селезенки

встречаются кровеносные сосуды максимальным диаметром 0,1-0,5 мм в количестве 26-34 на 1 см^2 . На глубине более 1,5-2,0 см начинают определяться крупные сосуды диаметром от 0,6 до 2 мм в количестве 4-6 на 1 см^2 .

По данным настоящего исследования, основываясь на диаметре интраорганных селезеночных сосудов, полюс селезенки можно разделить на 3 зоны – капсула селезенки, поверхностная зона с диаметром сосудов до 0,5 мм включительно и глубокая зона, в которой проходят сосуды диаметром от 0,6 мм и более. Поверхностная зона расположена в промежутке между капсулой селезенки и глубокой зоной, ее протяженность вглубь органа составляет 1,5-2,0 см в зависимости от размера самой селезенки. Дальше находится глубокая зона с кровеносными сосудами большого диаметра.

Заключение

Учитывая наиболее частый уровень локализации верхнего полюса селезенки на уровне проекции XI грудного позвонка, а нижнего полюса селезенки – на уровне проекции I поясничного позвонка, оптимальным доступом для выполнения органосохраняющей операции на селезенке является косая левая подреберная лапаротомия, где верхний угол операционной раны будет находиться на уровне 6-го межреберья, а нижний – на уровне 8-9-го межреберья слева. Данные по макромикроанатомии позволяют уточнить место микрохирургической техники в операциях на селезенке. По нашим данным, учитывая толщину капсулы селезенки человека, состав-

ляющую 0,2±0,05 мм, микрохирургическая нить 6/0 и 5/0 диаметром 0,07-0,099 мм и 0,1-0,149 мм будет являться оптимальным шовным материалом для наложения шва на капсулу селезенки, способным обеспечить селективный захват капсулы и прочность образуемого соединения.

Деление полюса селезенки на зоны, в основе которого лежит диаметр интраорган-

ных сосудов, будет являться основой для выбора оперативной тактики в зависимости от глубины выполняемого вмешательства. Разный диаметр кровеносных сосудов, располагающихся на различной глубине, предопределяет характер и массивность кровотечения и, следовательно, способы обеспечения гемостаза и дальнейшего восстановления анатомической целостности органа.

Сведения об авторах статьи:

Пикин Илья Юрьевич – аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. Тел: (3532) 50-06-06 (доб.601). E-mail: ilya.pikin.1994@mail.ru.

Каган Илья Иосифович – д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. E-mail: kaganil@mail.ru.

Нузова Ольга Борисовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. E-mail: nuzova_27@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметзянов, Ф.Ш. Клеточные и гуморальные изменения после спленэктомии / Ф.Ш. Ахметзянов, Р.Р. Гайнаншин // Казанский медицинский журнал. – 2018. – № 99 (5). – С. 802-807.
2. Бисенков Н.П. Хирургическая анатомия селезенки / Хирургическая анатомия живота / под ред. А.Н. Максимова. – Л., 1972. – С. 421-470.
3. Каган И.И. Современные аспекты клинической анатомии. 2-е изд., дополн. – Оренбург: Центр ОГАУ. – 2017. – 124 с.
4. Хрипун, А.И. Иммунологические аспекты в хирургии разрывов селезенки при закрытой травме живота / А.И. Хрипун, А.Н. Алимов, А.Д. Прямыков, В.А. Алимов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 3. – С. 76-80.
5. Iolascon A., Andolfo I., Barcellini W., Corcione F., Garçon L., Franceschi L., Pignata C., Graziadei G., Pospisilova D., Rees D., Montalbert M., Rivella S., Gambale A., Russo R., Ribeiro L., Vives-Corrons J., Martinez P., Kattamis A., Gulbis B., Cappellini M., Roberts I., Tamary H. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017; 102 (8): 1304-1313.
6. Lee H.J., Cheng C.T., Chen C.C., Liao C.A., Chen S.W., Wang S.Y., Wu Y.T., Hsieh C.H., Yeh C.N., Liao C.H. Increased long-term pneumonia risk for the trauma-related splenectomized population – a population-based, propensity score matching study. *Surgery*. 2020; 167(5): 829-835.
7. Theilacker C., Ludewig K., Serr A., Schimpf J., Held J., Bögelein M., Bahr V., Rusch S., Pohl A., Kogelmann K., Frieseke S., Bogdanski R., Brunkhorst F., Kern W. Overwhelming postsplenectomy infection: a prospective multicenter cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2016; 62, (7): 871-878.

REFERENCES

1. Axmetzyanov F.Sh., Gajnanishin R.R. Kletochny`e i gumoral`ny`e izmeneniya posle splene`ktomii. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2018; 99 (5): 802-807.
2. Bisenkov N.P. Xirurgicheskaya anatomiya selezhenki / Xirurgicheskaya anatomiya zhivota. / Pod red. chl.-kor. AMN SSSR prof. A. N. Maksimenkova. Leningrad, 1972. 421-470 s.
3. Kagan I.I. Sovremennyy`e aspekty` klinicheskoy anatomii. 2-e izdanie, dopolnitel`noe. Orenburg: Izdat.centri OGAU; 2017; 124 s.
4. Khripun A.I., Alimov A.N., Pryamikov A.D., Alimov V.A. Immunologicheskie aspekty` v xirurgii razry`vov selezhenki pri zakry`toj travme zhivota. *Xirurgiya im. N.I.Pirogova*. 2015; 3: 76 – 80.
5. Iolascon A., Andolfo I., Barcellini W., Corcione F., Garçon L., Franceschi L., Pignata C., Graziadei G., Pospisilova D., Rees D., Montalbert M., Rivella S., Gambale A., Russo R., Ribeiro L., Vives-Corrons J., Martinez P., Kattamis A., Gulbis B., Cappellini M., Roberts I., Tamary H. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017; 102 (8): 1304–1313.
6. Lee H.J., Cheng C.T., Chen C.C., Liao C.A., Chen S.W., Wang S.Y., Wu Y.T., Hsieh C.H., Yeh C.N., Liao C.H. Increased long-term pneumonia risk for the trauma-related splenectomized population – a population-based, propensity score matching study. *Surgery*. 2020; 167(5): 829 – 835.
7. Theilacker C., Ludewig K., Serr A., Schimpf J., Held J., Bögelein M., Bahr V., Rusch S., Pohl A., Kogelmann K., Frieseke S., Bogdanski R., Brunkhorst F., Kern W. Overwhelming postsplenectomy infection: a prospective multicenter cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2016; 62, (7): 871–878.

УДК 615.326, 615.453.3

© А.Е. Кормишина, П.Г. Мизина, М.П. Маркевич, 2022

А.Е. Кормишина¹, П.Г. Мизина², М.П. Маркевич¹

ГРАНУЛЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГЛИНЫ

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва

Исследования последних лет показали высокую эффективность использования энтеросорбентов на основе природного минерального сырья.

Целью работы является разработка состава и технологии получения гранул энтеросорбента на основе природного минерального комплекса (ПМК) – глины кимериджской (голубой) лечебной «Ундоровской».

Материал и методы. Авторами использованы физико-химические, технологические, биофармацевтические методы исследования.

Результаты. Разработан технологический способ, позволяющий получить гранулы, соответствующие требованиям актуальной нормативной документации. Изучена адсорбционная активность гранул ПМК- глины лечебной Ундоровской в отношении токсикантов среднемoleкулярной массы – растворов лекарственных веществ различной концентрации с целью возможности применения данного энтеросорбента при отравлениях средней тяжести. В опытах *in vitro* доказано отсутствие влияния pH-среды на адсорбционную активность гранул. Изучена стабильность при хранении и определен экспериментальный срок годности гранул.

Ключевые слова: гранулы, ПМК-глина лечебная Ундоровская, энтеросорбция, технологические показатели, адсорбционная активность.

A.E. Kormishina, P.G. Mizina, M.P. Markevich GRANULES BASED ON NATURAL MEDICAL CLAY

Recent studies have shown the high efficiency of using enterosorbents based on natural mineral raw materials.

The aim of the work is to develop the composition and technology for obtaining enterosorbent granules based on a natural mineral complex (NMC) - Kimmeridgian (blue) healing clay «Undorovskaya».

Material and methods. The authors used physicochemical, technological, biopharmaceutical research methods.

Results. A technological method has been developed that makes it possible to obtain granules that meet the requirements of current regulatory documentation. The adsorptive activity of NMC granules – «Undorovskaya» healing clay in relation to toxicants of medium molecular weight - solutions of medicinal substances of various concentrations, was studied in order to be able to use this enterosorbent in case of moderate poisoning. *In vitro* experiments proved the lack of influence of the pH of the medium on the adsorption activity of the granules. The storage stability was studied and the experimental shelf life of the granules was determined.

Key words: granules; NMC; medical clay Undorovskaya; enterosorption; technological indicators; adsorption activity.

В настоящее время число химических веществ, окружающих и используемых человеком, неуклонно растёт.

По данным ВОЗ (2020 г.) ежегодно интоксикационным процессам подвержено более 1,2 млрд. человек. Частота различных экзогенных интоксикаций в мире по сравнению с 2019 годом возросла в полтора раза [1].

Возрастают интоксикации эндогенного характера («аутоинтоксикация», «эндотоксикоз»), возникающие на фоне постоянного поступления токсических веществ из окружающей среды или постоянного их образования в организме вследствие заболеваний [2].

Среди возможностей купирования интоксикаций путем связывания и элиминации токсинов энтеросорбция является наиболее простым, доступным и физиологичным методом [3].

С каждым годом показания для энтеросорбции расширяются. Энтеральное использование сорбентов позволяет исключить или снизить интенсивность медикаментозной терапии, в том числе и антибиотикотерапии, гормонотерапии, десенсибилизирующего лечения [4].

Исследования последних лет доказали высокую эффективность использования энтеросорбентов на основе природного минерального сырья [5]. В этом отношении перспективны минеральные комплексы – природные глины. Высокие сорбционные и ионообменные характеристики, безопасность, атравматичность для слизистых оболочек, эффективность эвакуации из кишечника, отсутствие влияния на pH-среды, процессы секреции и биоценоз микрофлоры кишечника дают возможность широко использовать их практически во всех областях медицины [6].

Целью работы является разработка со-

става и технологии гранул энтеросорбента на основе природного минерального комплекса.

Материал и методы

Объекты исследования:

– природный минеральный комплекс – глина киммериджская (голубая) лечебная «Ундоровская» порошкообразная (ПМК) (ТУ 9369-002-02590678-2006);

– кислота лимонная моногидрат (ГОСТ 908-2004);

– трихлоргалактосахароза (Jiangsu, КНР, серия 32-0517);

– метиленовый синий (ТУ 2463-044-0501520) В (маркер).

В качестве токсикантов были выбраны лекарственные средства, молекулярные массы которых близки к размерам пор ПМК [7]:

– феназепам (ФС 42-3624-98);

– амитриптилин (ФСП 42-0002-4516-03);

– донормил (НД 42-9158-05 изм. №1);

– димедрол ФСП 42-0119-5042-04;

– баклосан (ФСП 42-9432-06 изм. №1);

– фенобарбитал (ФСП 42-0561-1977-04);

– эфедрина гидрорид (ФС 42-3705-99);

– карбамазепин (ФСП 42-0054-5449-04);

– верапамил (НД 42-2313-06).

Методы исследования

Влажность порошка и гранул измеряли с помощью влагомера AND MS-70 Moisture Analyzer (Япония); влагопоглощение определяли методом гравиметрии с использованием аналитических весов «СартосмRS-232С» (Россия); адсорбционную активность оценивали методом прямой спектрофотометрии на спектрофотометре СФ-56 «ЛОМО-Спектр» (Россия); отсутствие химического взаимодействия ингредиентов гранул подтверждали методом ИК-микроспектрометрии (SHIMADZUAIM-

8800) (Япония); сыпучесть, насыпную плотность и угол естественного откоса определяли на тестере ERWEKA GTB (Германия).

Сушку гранул осуществляли при температуре 80° С до остаточной влажности не более 5,0% (сухожаровой шкаф SLN32, ЗАО «Техноком», Россия). Фракционный состав (распределение частиц по размерам) и определение размера полученных гранул проводили согласно ГФ XIV, ОФС 1.1.0015.18 «Ситовой анализ».

Оценку микробиологической чистоты гранул ПМК- глина лечебная Ундоровская осуществляли чашечным агаровым методом. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программы IBM SPSS, Statistics Version 20. Используются методы описательной статистики и t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Природный минеральный комплекс (ПМК) «Глина кимериджская (голубая) лечебная Ундоровская порошкообразная» представляет собой порошок, обладающий неудовлетворительными технологическими свойствами

(слеживаемость и распыляемость при применении). Масса одной дозы порошка для проявления эффективной сорбционной активности составляет 3,0 г [9]. Из такой массы наиболее рациональным является разработка гранул, которые имеют необходимые технологические показатели, корректируют неудовлетворительные свойства порошка, а также пролонгируют сорбцию в дистальных отделах ЖКТ [10].

Для коррекции неудовлетворительных органолептических показателей (голубовато – серый цвет, земляной привкус) препарата использованы кислоты лимонной моногидрат и трихлоргалактосахароза, разрешенные для применения в фармацевтической технологии [11] в качестве вспомогательных веществ. Они хорошо смешиваются с основным веществом, не снижают его адсорбционной активности, в используемых количествах индифферентны для организма и придают кисло- сладкий вкус [12].

Для получения гранул использовали способ влажного гранулирования (продавливание влажной массы через перфорированную поверхность).

Для изготовления гранул были апробированы три варианта технологии (табл. 1).

Таблица 1

№ стадии	Технологические варианты получения гранул энтеросорбента		
	I	II	III
1	Приготовление 8,5% р-ра к-ты лимонной и 0,6% р-ра трихлоргалактосахарозы при 20°С (в одном объеме)	Отвешивание и измельчение 1 ч трихлоргалактосахарозы	Приготовление 4,25% р-ра к-ты лимонной при 20°С
2	Фильтрация	Смешивание с 818,16 ч ПМК до однородности	Смешивание р-ра корригента с ПМК в соотношении 1:2,35 до однородного увлажнения
3	Смешивание р-ра корригентов с ПМК в соотношении 1:4,5 до однородного увлажнения	Приготовление 4,25% р-ра к-ты лимонной при 20°С	Первичное (влажное) гранулирование продавливанием через перфорированную поверхность (размер отверстий 3 мм)
4	Первичное (влажное) гранулирование продавливанием через перфорированную поверхность (размер отверстий 3 мм)	Смешивание с измельченными порошками до однородного увлажнения смеси	Сушка при температуре 80° С до постоянной массы
5	Сушка при температуре 80° С до постоянной массы	Сушка при температуре 80° С до постоянной массы	Вторичное (сухое) гранулирование (размер отверстий 1 мм)
6	Вторичное (сухое) гранулирование (размер отверстий 1 мм)	Вторичное (сухое) гранулирование (размер отверстий 1 мм)	Измельчение 1 ч трихлоргалактосахарозы до размера частиц 5-10 мкм.
7	Фасовка полученных гранул в саше-пакеты по 3,0 г	Фасовка полученных гранул в саше-пакеты по 3,0 г	Смешивание (опудривание) с полученными гранулами
8			Фасовка полученных гранул в саше пакеты по 3,0 г

Таблица 2

Показатели качества гранул	
Технологические характеристики гранул	Показатели качества гранул
Размер гранул, мм	0,5-1,0±0,03
Потеря в массе при высушивании, %	3,1±0,05
Распадаемость, мин	3±0,1
Насыпная плотность, г/мл	0,75±0,01
Сыпучесть, г/с	0,7±0,02
Угол естественного откоса, °	29±0,01

В ходе эксперимента установлено, что при варианте №1 получены гранулы, соответствующие требованиям нормативной документации по всем показателям (табл. 2).

С целью изучения возможности использования гранул для энтеросорбции были использованы растворы токсикантов различной концентрации. Водные растворы токсикантов соответствовали концентрациям 0,1; 0,5; 1,0 мг/мл, вызывающим легкую, среднюю и тяжелую степени отравлений соответственно [7,13]. Адсорбционную активность оценивали методом прямой спектрофотометрии по стандартной фармакопейной методике [14]. В табл. 3 представлены показатели адсорбционной активности гранул и порошка ПМК.

Таблица 3

Наименование токсиканта	Сорбент					
	ПМК, порошок			ПМК, гранулы		
	Концентрация раствора токсиканта, мг/мл					
	0,1	0,5	1,0	0,1	0,5	1,0
	Адсорбционная активность, мг/г					
Феназепам	38,6±0,77	35,1±0,70	27,9±0,56	38,9±0,78	35,6±0,71	27,8±0,57
Эфедрина гидрохлорид	36,0±0,72	35,5±0,71	27,1±0,54	36,2±0,72	35,4±0,71	27,3±0,55
Амитриптилин	42,4±0,85	38,6±0,77	31,3±0,63	42,8±0,86	38,5±0,77	31,3±0,63
Димедрол	42,5±0,85	37,2±0,74	29,7±0,59	42,7±0,85	37,2±0,74	29,6±0,59
Верапамил	38,3±0,77	34,6±0,69	28,1±0,56	38,6±0,77	34,8±0,70	28,2±0,56
Баклофен	39,4±0,79	36,8±0,74	31,4±0,63	39,8±0,80	37,0±0,74	31,2±0,62
Доксиламин	42,2±0,84	37,2±0,74	32,7±0,65	42,6±0,85	37,3±0,75	32,7±0,65
Фенобарбитал	38,5±0,77	36,6±0,73	28,8±0,58	38,4±0,77	36,7±0,73	28,5±0,57

Проведенный двухфакторный дисперсионный анализ с целью установления влияния рН-среды адсорбцию токсикантов из их водных растворов различной концентрации порошком и гранулами ПМК установил, что данный фактор не оказывает влияния на адсорбционную актив-

ность ($F < F_{\text{крит}}$). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о сохранении адсорбционной активности ПМК в форме гранул.

Результаты изучения влияния рН на адсорбционную активность *in vitro* представлены в табл. 4-5.

Таблица 4

Результаты адсорбции токсикантов из их водных растворов различной концентрации порошком и гранулами ПМК при рН 2,0 (мг/г)

Наименование токсиканта	Наименование сорбента/концентрация раствора токсиканта, мг/мл/ Адсорбционная активность, мг/г					
	ПМК, порошок			ПМК, гранулы		
	0,1	0,5	1,0	0,1	0,5	1,0
Феназепам	38,7±0,77	35,0±0,70	27,9±0,56	39,1±0,78	35,7±0,71	27,9±0,56
Эфедрина гидрохлорид	36,0±0,72	35,3±0,71	27,2±0,54	36,3±0,73	35,4±0,71	27,4±0,55
Амитриптилин	42,3±0,85	38,6±0,77	31,3±0,63	42,7±0,85	38,4±0,77	31,3±0,63
Димедрол	42,1±0,84	37,2±0,74	29,5±0,59	42,6±0,85	37,6±0,75	29,7±0,59
Верапамил	38,3±0,77	34,9±0,70	28,2±0,56	38,7±0,77	34,8±0,70	28,4±0,57
Баклофен	39,5±0,79	36,8±0,74	31,3±0,63	39,8±0,80	37,2±0,74	31,3±0,63
Доксиламин	42,2±0,84	37,1±0,74	32,7±0,65	42,5±0,85	37,4±0,75	32,5±0,65
Фенобарбитал	38,5±0,77	36,4±0,73	28,8±0,58	38,4±0,77	36,7±0,73	28,5±0,57

Таблица 5

Результаты адсорбции токсикантов из их водных растворов различной концентрации порошком и гранулами ПМК при рН 7,5 (мг/г)

Наименование токсиканта	Наименование сорбента/концентрация раствора токсиканта, мг/мл/ Адсорбционная активность, мг/г					
	ПМК, порошок			ПМК, гранулы		
	0,1	0,5	1,0	0,1	0,5	1,0
Феназепам	38,6±0,77	34,7±0,69	28,4±0,57	39,0±0,78	35,5±0,71	27,8±0,57
Эфедрина гидрохлорид	35,9±0,72	34,8±0,70	27,3±0,55	36,3±0,73	35,2±0,70	27,1±0,54
Амитриптилин	42,2±0,84	38,9±0,78	29,4±0,59	42,6±0,85	38,4±0,77	31,2±0,62
Димедрол	38,4±0,77	37,1±0,74	28,1±0,56	42,5±0,85	37,4±0,75	29,5±0,59
Верапамил	38,8±0,78	35,5±0,71	29,0±0,58	38,7±0,77	34,5±0,69	28,5±0,57
Баклофен	40,1±0,80	37,2±0,74	31,7±0,63	39,9±0,80	37,3±0,75	31,3±0,63
Доксиламин	41,7±0,83	36,6±0,73	32,1±0,64	42,4±0,85	37,3±0,75	32,6±0,65
Фенобарбитал	38,6±0,77	36,7±0,73	28,4±0,57	38,3±0,77	36,4±0,73	28,5±0,57

Важным показателем качества гранул является стабильность при хранении. Определение стабильности проводили методом «ускоренное старение» [14]. Три серии образцов гранул массой 3,0 г помещали в однодозовые четырехшовные саше-пакеты из мелованной бумаги, ламинированной алюминиевой фольгой и полиэтиленом, обладающими высокими барьерными свойствами и герметичностью. Далее образцы помещали в термошкаф при температуре 55°C (±2°C). Максимально возможная разница температур ($t_3 - t_{xp}$) составила 35°C.

Срок годности вычисляли по формуле:
 $C = (24,5 \times 45) / 365 = 3,0$, где С-срок годности при температуре хранения t_{xp} . лет (год);
 24,5 – коэффициент соответствия

$$K = A \frac{t_3 - t_{xp}}{10};$$

45 – экспериментальный срок хранения при повышенной температуре, сутки.

С учетом зависимости срока годности (С) при температуре хранения (t_{xp}) с экспериментальным сроком годности (C_3) при повышенной температуре экспериментального хранения был рассчитан экспериментальный срок годности. Он составил 45 суток (1080 часов), что в соответствии с НД (ГФ РФ 14 изд., ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств») соответствует сроку годности в течение 3 лет при температуре хранения 15 - 25 °С. Определение показателей качества проводили каждые 180 часов (табл. 6).

Результаты исследования стабильности порошка и гранул методом «ускоренное старение»

Серия	1-я						2-я						3-я								
	Исход-ные	180	360	540	720	900	1080	Исход-ные	180	360	540	720	900	1080	Исход-ные	180	360	540	720	900	1080
Описание	крупинки (агрегаты частиц порошка) круглой или цилиндрической формы серого цвета без запаха кисло-сладковатого вкуса																				
Размер, мм	1,0± 0,03	0,98± 0,01	0,99± 0,02	1,0± 0,01	1,0± 0,03	0,98± 0,02	1,0± 0,04	0,98± 0,03	0,98± 0,02	1,0± 0,04	1,0± 0,02	0,99± 0,03	1,0± 0,03	0,98± 0,04	1,0± 0,01	1,0± 0,03	0,98± 0,02	0,98± 0,03	0,99± 0,01	1,0± 0,02	
Распадае-мость, мин	3,2± 0,12	3,0± 0,13	3,1± 0,11	3,0± 0,12	3,2± 0,11	3,1± 0,12	3,0± 0,13	3,1± 0,12	3,2± 0,11	3,1± 0,10	3,1± 0,11	3,0± 0,13	3,1± 0,10	3,2± 0,11	3,2± 0,12	3,2± 0,13	3,1± 0,12	3,0± 0,11	3,1± 0,11	3,1± 0,12	3,2± 0,10
Подлинность	Каолинит (ФС.2.2.0025.18) - образование белого студенистого осадка, нерастворимого в избытке реактива (1) Лимонная кислота (ОФС 2.1.0024.15) -ИК- спектр имеет специфические характеристические частоты (см ⁻¹): 3363,86; 2962,66; 1755,22; 1728,22; 1669,64; 1419,61; 1215,15; 1111,00; 1018,41; 783,10 Трихлоргалактосахароза (ОФС.1.2.1.1.0005.15) Хроматографическая колонка (4,6x150 мм, размер частиц сорбента 5 мкм). Детектор спектрофотометрический (200 нм). Элюент - 10% ацетонитрил и 90% деионизированная вода, при скорости 1 мл/мин. Время удерживания 2,1 мин.																				
АА по МС мг/г	17,8± 0,55	17,7± 0,53	17,7± 0,53	17,6± 0,52	17,5± 0,51	17,5± 0,51	17,6± 0,52	17,7± 0,53	17,6± 0,52	17,8± 0,53	17,6± 0,52	17,6± 0,52	17,7± 0,53	17,6± 0,52	17,8± 0,55	17,6± 0,52	17,5± 0,51	17,7± 0,53	17,6± 0,52	17,8± 0,54	17,6± 0,52
Тяжелые металлы, %	Не более 0,001																				
Влажность, %	2,1± 0,02	2,0± 0,01	2,0± 0,02	2,2± 0,03	2,2± 0,01	2,0± 0,04	2,2± 0,02	2,1± 0,02	2,1± 0,01	2,2± 0,03	2,0± 0,02	2,1± 0,03	2,0± 0,04	2,0± 0,01	2,2± 0,03	2,1± 0,02	2,2± 0,01	2,0± 0,02	2,1± 0,02	2,2± 0,01	2,0± 0,02
М/Б чистота	---Категория 3 Б																				

Результаты исследования стабильности свидетельствуют об отсутствии изменений показателей качества гранул ПМК во времени, что свидетельствует о возможности хранения и использования гранул ПМК в качестве энтеросорбента в течение 3 лет.

При оценке микробиологической чистоты гранул ПМК- глина лечебная после инкубации осуществляли визуальную оценку отсутствия роста микроорганизмов на питательных средах. Дополнительный посев образцов ПМК на селективные среды (агар Мак-Конки, среда №8, висмут-сульфит- агар, Сабуро агар, ГРМ – агар, агар Моссея) дал отрицательные

результаты (табл. 7).

Данные эксперимента показали отсутствие микробного загрязнения гранул ПМК аэробными микроорганизмами, плесневыми и дрожжевыми грибами и бактериальными клетками.

Отмечено соответствие показателей микробиологической чистоты действующим требованиям НД (ГФ РФ 14 изд., ОФС 1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»).

Стабильность гранул в течение экспериментального срока хранения подтверждают полученные после проведения эксперимента данные ИК-микроспектроскопии (см. рисунок).

Таблица 7

Микробиологическая чистота гранул ПМК

Селективные среды	Штамм	Образец / Наличие роста	
		Контроль чистой среды	Гранулы ПМК
Агар Мак-Конки	<i>Escherichiacoli</i> ATCC 8739	-	-
Соево-казеиновый бульон, или среда № 8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	-	-
Висмут-сульфит агар	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>ovarabony</i> NCTC 6017	-	-
Маннитно-солевой агар, (или среда № 10)	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P;	-	-
Агар Сабуро с глюкозой	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	-	-
Агар Моссея	Энтеробактерии, устойчивые к желчи	-	-

Примечание. +рост;±слабый рост; - отсутствие роста.

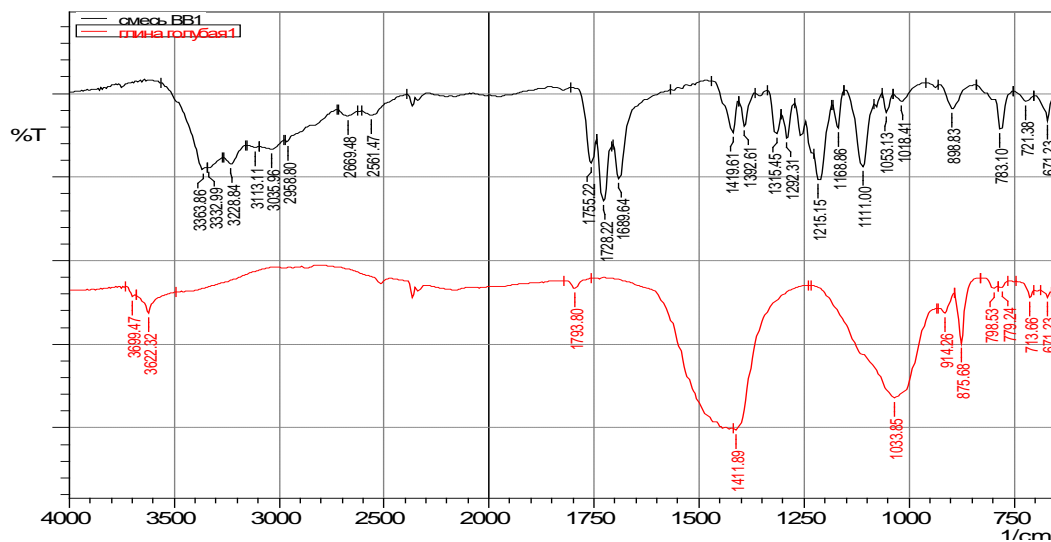


Рис. ИК-спектр гранул на основе ПМК-глины лечебной Ундоровской

Анализ полученного ИК-спектра смеси вспомогательных веществ (ВВ1) и ПМК выявил, что существенных сдвигов полос поглощения валентных колебаний и появления новых полос не наблюдается. Данный факт свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия компонентов в лекарственной форме.

Таким образом, экспериментальный срок хранения гранул на основе глины лечебной Ундоровской составляет три года при температурном режиме от 15 до 25 °С.

Выводы

Разработаны состав и технология получения гранул энтеросорбента на основе ПМК-

глины лечебной Ундоровской. Определены технологические характеристики гранул. Доказано, что при использовании технологического способа №1 гранулы получают однородными по окраске и размеру, легко поддаются структурированию, с показателем сыпучести 5,8-6,0 г/с. Количество более мелких и более крупных гранул не превышает в сумме 5 %. Определена адсорбционная активность гранул в отношении растворов токсикантов лекарственных веществ различных концентраций. Доказано отсутствие влияния рН на показатели адсорбции. Изучена стабильность гранул при хранении и определены экспериментальные сроки годности полученных гранул.

Сведения об авторах статьи:

Кормишина Алена Евгеньевна – к. фарм. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии ИМЭ и ФК ФГБОУ ВО УлГУ Адрес: 432063, г. Ульяновск, ул. Карла Либкнехта, 1. Тел.: 8(8422) 51-65-17. E-mail: allkorm@mail.ru.

Мизина Прасковья Георгиевна – д.фарм.н., профессор, заместитель директора ФБГНУ «ВИЛАР». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7 стр. 1. Тел.: 8(495)388-55-09. E-mail: mizina-pg@yandex.ru.

Маркевич Марина Петровна – к. фарм. н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии ИМЭ и ФК ФГБОУ ВО УлГУ Адрес: 432063, г. Ульяновск, ул. Карла Либкнехта, 1. Тел.: 8(8422)51-65-17. E-mail: allkorm@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Health Equity Monitor database. Geneva: World Health Organization; 2020 [Электронный ресурс] Режим обращения: URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.HE-1540> (дата обращения: 25.04.2020).
2. Юлиш, Е. И., Кривушев Б. И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации [Электронный ресурс] / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2011. – № 4 (31). – С. 76-81. – Режим доступа: <http://www.mifua.com/archive/article/23046>.
3. Вершинин, А.С. Энтеросорбция в практике семейного врача/А.С. Вершинин, А.Н. Полилов// Русский медицинский журнал. – 2008. – № 16 – С. 314-319.
4. Николаев, В. Г. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее/ В.Г. Николаев //Вестник проблем биологии и медицины. – 2007. – № 4. – С. 7-17.
5. Изучение морфологических свойств глин для использования их в составе лекарственных форм / Е.Т. Жиликова, О.О. Новиков, А.В. Бондарев [и др.] // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм: мат. всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. – Курск, 2011. – С. 56-61.
6. Палий, И.Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата/ И.Г. Палий, И.Г. Резниченко // Новости медицины и фармации. – 2007. – №11(217). – С.23-27.
7. Гуськова, Т.А. Токсикология лекарственных средств/ Т.А. Гуськова. – М.: Медицина, 2008. – 890 с.
8. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая медицина, 2018. – 482 с.
9. Кормишина А.Е., Мизина П.Г., Кормишин В.А. Факторы, влияющие на сорбционную активность глины лечебной Ундоровской// Молодые учёные и фармация XXI века: материалы V научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых. – М.: ВИЛАР, 2017. – С. 204-207.
10. Алексеев, К.В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К. В. Алексеев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 43-47.
11. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов / М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – №4 (13). – С.64-73.
12. Кузнецов А.А. Лекарственная форма и ее потребительные свойства как дополнительный фактор лекарственной комплаентности / А.А. Кузнецов, Т.И. Кабакова, А.В. Кузнецов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/105-71814>.
13. Хохлов, В. В. Судебная медицина: учебник и практикум для бакалавриата и специалитета / В. В. Хохлов, А. Б. Андрейкин. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Издательство Юрайт, 2022. – 462 с.
14. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14-е изд. – М.: Изд-во 2018.Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmasorea.php>

REFERENCES

1. Health Equity Monitor database. Geneva: World Health Organization; 2020 [Electronic resource] Access mode: URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.HE-1540> (accessed 25.04.2020) (In English).
2. Yulish, E. I. Enterosorption method in the treatment of intoxication syndrome [Electronic resource] / E. I. Yulish, B. I. Krivushchev // Child health. 2011;31(4): 76-81. – Access mode: <http://www.mifua.com/archive/article/23046>. (In Russ).
3. Vershinin, A.S. Enterosorption in the practice of a family doctor / A.S. Vershinin, A.N. Polilov// Russian medical journal. 2008;(16): 314-319. (In Russ.)
4. Nikolaev, V.G. Enterosorption: state of the art and prospects for the future / V.G. Nikolaev //Bulletin of problems of biology and medicine. 2007;(4): 7–17. (In Russ.)
5. Study of the morphological properties of clays for their use in the composition of dosage forms / E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, A.B. Bondarev [et al.] // Modern aspects of the development and improvement of the composition and technology of dosage forms: mat. All - Russian scientific and practical. conf. with international ed.-Kursk, 2011;:56-61. (In Russ.)
6. Paly, I.G. A modern view on the problem of enterosorption: the choice of the optimal drug / I.G. Paly, I.G. Reznichenko //News of Medicine and Pharmacy. – 2007; 217(11): p.23-27. (In Russ.)

7. Guskova, T.A. Toxicology of drugs / T.A. Guskova. - M.: Medicine, 2008. - 890s. (In Russ.)
8. Lang T. A., Sesik M. How to describe statistics in medicine: a guide for authors, editors and reviewers / T. A. Lang, M. Sesik. -M.: Practical medicine, 2018 - 482s. (In Russ.)
9. Kormishina A.E., Mizina P.G., Kormishin V.A., Factors affecting the sorption activity of Undorovskoy healing clay // Young scientists and pharmacy of the XXI century: materials of the V scientific and practical conference of graduate students and young scientists, M VILAR. -2017: 204-207. (In Russ.)
10. Alekseev, K.V. Technology for increasing the biological and pharmaceutical availability of medicinal substances / K.V. Alekseev [et al.]. // Bulletin of new medical technologies – 2012;11(4):.43 - 47. (In Russ.)
11. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Demina N.B. Problems of correction of organoleptic properties of drugs. / M.N. Anurova, E.O. Bakhrushina, N.B. Demina // Development and registration of medicines. -2015. - No. 4 (13) - p.64-73. (In Russ.)
12. Kuznetsov A.A. Dosage form and its consumer properties as an additional factor in drug compliance / A.A. Kuznetsov, T.I. Kabakova, A.V. Kuznetsov // Modern problems of science and education. – 2012. – Vol. 5. - Access mode: <http://www.science-education.ru/105-71814>. (In Russ.)
13. Khokhlov, V. V. Forensic medicine: textbook and workshop for undergraduate and specialist studies / V. V. Khokhlov, A. B. Andreikin. - 4th ed., rev. and additional - Moscow: Yurayt Publishing House, 2022. - 462 p. (In Russ.)
14. 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 August 1, 2022). (In Russ.)

УДК 543.42.062; 615.322.
© Коллектив авторов, 2022

С.В. Кривошеков, Д.А. Исаков, А.М. Гурьев, М.В. Белоусов
СТАНДАРТИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ
С ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск

Разработка и валидация новых методик, позволяющих повысить надежность контроля качества лекарственных средств являются актуальной задачей фармацевтической химии.

Целью исследования явилось усовершенствование контроля качества субстанции на основе полисахаридов из листьев березы.

Материал и методы. В данной работе предложена методика стандартизации новой активной фармацевтической субстанции на основе полисахаридов из листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh), обладающей гипохолестеринемической активностью по показателю «количественное определение». Методика основана на количественном определении трёх мажорных моносахаридов, составляющих полисахаридный макромолекулы, методом спектрофотометрии рамнозы с антроновым реактивом, галактуронозой кислоты с 3,5-диметилфенолом и галактозы с фенолом. Использование предложенного комплексного подхода объясняется необходимостью повышения надежности определения количественного содержания с целью оптимизации контроля качества фармацевтической субстанции. Валидация количественного определения рамнозы проведена нами ранее [13].

Результаты. Проведена валидация разработанных методик количественного определения глюкозы и галактуронозой кислоты по следующим показателям: специфичность, линейность в диапазоне 0,06-0,12 мг/мл, правильность для аналитической области 60-120%, составляющая 0,83-2,55%, повторяемость 0,6-2,16%, воспроизводимость 0,61-1,62%.

Ключевые слова: галактуроновая кислота, галактоза, спектрофотометрия.

S.V. Krivoshchekov, D.A. Isakov, A.M. Guryev, M.V. Belousov
STANDARDIZATION OF A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE
WITH HYPOCHOLESTEROLEMIC ACTIVITY BASED
ON BIRCH LEAVES POLYSACCHARIDES

The development and validation of new methods to improve the reliability of drug quality control is an urgent task of pharmaceutical chemistry.

The aim of the study was to improve the quality control of the substance based on birch leaves polysaccharides.

Material and methods. A method of standardization of a new active pharmaceutical substance based on polysaccharides from birch leaves (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh), which has hypocholesterolemic activity, according to the «Quantitative determination» indicator, has been proposed. The technique is based on the quantitative determination of three major monosaccharides that make up the polysaccharide core of the macromolecule by spectrophotometry, namely: rhamnose with anthrone reagent, galacturonic acid with 3,5-dimethylphenol, and galactose with phenol. The use of the proposed integrated approach is explained by the need to improve the reliability of determining the quantitative content in order to optimize the quality control of the pharmaceutical substance. Quantitative determination of rhamnose was validated earlier [13].

Results. Validation of the developed methods for the quantitative determination of glucose and galacturonic acid was carried out in terms of: specificity, linearity in the range of 0.06-0.12 mg/ml, correctness for the analytical region of 60-120% was 0.83-2.55%, repeatability 0, 6-2.16%, reproducibility 0.61-1.62%.

Key words: galacturonic acid, galactose, spectrophotometry.

В современной клинической практике медикаментозной коррекции дислипидемий основное место занимают статины. Однако в рамках проведенных многоцентровых клинических исследований показано, что монотерапия стати-

нами у большой доли пациентов (от 23 до 80%) даже при высоких дозах не приводит к достижению целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [1,2,3]. Также высока доля пациентов с плохой перено-

симостью статинов, вследствие чего эти пациенты не могут их принимать в высоких дозах. В подобных случаях для эффективного снижения уровня ХС-ЛПНП требуется замена статинов на лекарственные препараты с совершенно другим механизмом действия [6]. В результате многих исследований установлена предпочтительность комбинированной гиполипидемической терапии, включающей использование наряду со статинами других групп гипохолестеринемических препаратов [4,5,7-9], например секвестранты желчных кислот.

Разработка отечественного гипохолестеринемического лекарственного средства, обладающего эффектом, аналогичным секвестрантам желчных кислот (СЖК), на основе полисахаридов из листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh) проводится в СибГМУ с 2015 года. На всех этапах жизненного цикла, особенно на стадии разработки, усовершенствование имеющихся и внедрение новых методов стандартизации остаются актуальным. Применяемый ранее [10] подход к оценке количественного содержания активного вещества в фармацевтической субстанции полисахаридов из листьев березы ограничивался определением только пентоз с дальнейшим их пересчетом. При контроле качества сложных молекул, таких как полисахариды, более надежным является метод под названием «количественное определение», когда субстанции оцениваются комплексом методик с учетом содержания всех мажорных моносахаридов в объекте исследования.

Поэтому с целью усовершенствования контроля качества субстанции на основе полисахаридов из листьев березы нами дополнительно разработаны и валидированы методики определения гексоз (фенол-сернокислым методом) и уроновых кислот (с использованием 3,5-диметилфенола) в активной фармацевтической субстанции.

Материал и методы

Растворы готовили с использованием воды Milli-Q, стандартных образцов (СО) и реагентов. Вода Milli-Q была получена из системы Direct-Q Ultrapure Water System от Millipore (Бедфорд, Массачусетс, США) с электропроводностью $0,054 \text{ мкСм} \times \text{см}^{-1}$. Стандартные образцы: D-(+)-кислота галактуронозная моногидрат $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich, США), глюкоза $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich, США). Реагенты: кислота серная (ГОСТ 4204-77, ч.д.а.), кислота борная (ГОСТ 9656-75, ч.д.а.), кислота уксусная (ГОСТ 61-75, ч.д.а.), натрия гидроксид (ГОСТ 4328-77, ч.д.а.), 3,5-диметилфенол (Fluka, США), фенол (ГОСТ 23519-93, ч.д.а.)

Объектом исследования являлась активная фармацевтическая субстанция (АФС), произведенная в Центре внедрения технологий СибГМУ (лицензия №0029-ЛС) в 2022 г., представляющая собой полисахариды из листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh). Согласно ранее проведенным исследованиям [10,11] структура полисахарида представлена мажорными мономерами: галактуронозой кислоты, рамнозой, галактозой.

Подготовка проб. Около 0,10 г (точная навеска) испытуемого образца добавляли в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 40 мл воды очищенной и помещали в ультразвуковую ванну на 30 минут. После чего объем раствора в колбе доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Отбирали 5,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивали (испытуемый раствор АФС, концентрация 0,1 мг/мл).

Стандартные растворы моносахаридов готовили следующим образом: 0,12 г (точная навеска) стандартного образца помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 60 мл воды очищенной и перемешивали до полного растворения. После чего доводили объем раствора в колбе до метки тем же растворителем. Отбирали 5,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора в колбе до метки тем же растворителем и перемешивали (исходный стандартный раствор $C=0,12 \text{ мг/мл}$).

Градуировочные растворы стандартных образцов готовили разведением исходных стандартных растворов для получения концентраций 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,10 мг/мл. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ-спектр, Россия). В пробирки №1 и №2 помещали 1 мл испытуемого раствора, охлажденного в ледяной бане (льдогенератор Porkka KF35, Porkka Finland, Италия).

В пробирку №1 добавляли 1,0 мл боратного раствора и перемешивали. По стенке пробирки медленно добавляли 4 мл концентрированной кислоты серной, затем содержимое пробирки перемешивали, нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Далее пробирку охлаждали до комнатной температуры, добавляли 200 мкл 3,5-диметилфенола, тщательно перемешивали и через 10 минут измеряли оптическую плотность. Для нивелирования влияния нейтральных сахаров на оптическую плотность испытуемого и стандартных растворов измеряли

относительно раствора сравнения при длинах волн 400 и 450 нм.

В пробирку №2 добавляли 1,0 мл 5% раствора фенола, 2,5 мл кислоты серной концентрированной, перемешивали и через 10 минут измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартных растворов относительно раствора сравнения при длине волны 480 нм.

Количественное содержание моносахаридов определяли из градуировочных графиков, построенных по данным оптических плотностей, полученных для стандартных растворов моносахаридов в диапазонах концентраций 0,01-0,12 мг/мл.

Валидность методики определяли в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [12].

Специфичность методики устанавливали путем сравнения электронных спектров стандартных образцов различных моносахаридов, получаемых при проведении методики.

Линейность и правильность определяли на четырех уровнях концентраций 0,06, 0,08, 0,1, 0,12 мг/мл (диапазон содержания АФС – от 60 до 120%). Правильность методики оценивали по значениям относительного стандартного отклонения (RSD, %).

Прецизионность определяли в условиях повторяемости и воспроизводимости. *Повторяемость* методики оценивали на трех уровнях концентраций (n=6) по значениям относительного стандартного отклонения (RSD, %).

Воспроизводимость оценивали сравнением результатов количественного определения, проведенного двумя исполнителями в двух разных лабораториях СибГМУ на трех уровнях концентрации (n=6) по значениям относительного стандартного отклонения (RSD, %).

Оценку выбросов в выборке проводили с использованием Q-критерием. Для количественных показателей вычисляли среднее значение (X) и стандартную ошибку среднего ($\delta_{cp}, \%$).

Результаты и обсуждение

В ходе эксперимента по оценке специфичности получены электронные спектры продуктов комплексообразования стандартных растворов моносахаридов с 3,5-диметилфенолом и фенолом, доказывающие специфичность методики.

Калибровочные кривые, построенные в диапазоне концентраций АФС 0,06-0,12 мг/мл, описываются уравнениями: $y = 0,3338x + 0,0216$ ($R^2=0,9968$) для галактурановой кислоты, $y = 2,3495x - 0,1211$ ($R^2=0,9994$) для глюкозы. Значения коэффициентов корреляции в изучаемом диапазоне содержаний близки к единице и позволяют утверждать, что зависимость оптической плотности испытуемого раствора от концентрации моносахаридов линейна в заданной области.

На основании данных, представленных в табл. 1, доказана правильность данной методики. Стандартное отклонение в изучаемом диапазоне не превысило 5%.

Таблица 1

Результаты оценки правильности методик определения галактурановой кислоты и содержания гексоз в субстанции полисахаридов из листьев березы

Содержание галактурановой кислоты, мкг/мл		$\delta, \%$	$\delta_{cp}, \%$
теоретическое	найденное		
39	40,2	2,6	2,37
	38,7	0,7	
	40,5	3,8	
52	51,7	1,9	1,4
	53,0	2,0	
	52,1	0,2	
65	64,5	3,1	1,8
	65,5	0,8	
	65,1	1,5	
78	78,0	3,9	2,2
	77,3	2,6	
	78,3	0,3	
Содержание гексоз, мкг/мл		$\delta, \%$	$\delta_{cp}, \%$
7,2	7,5	4,2	2,3
	7,3	1,4	
	7,1	1,4	
9,6	9,8	2,1	1,7
	9,4	2,08	
	9,7	1,04	
12	12,1	0,8	0,8
	11,9	0,8	
	12,2	1,7	
14,4	14,3	0,7	0,9
	14,5	0,7	
	14,4	1,4	

Примечание. $\delta, \%$ – относительная ошибка отдельного измерения; $\delta_{cp}, \%$ – относительная ошибка среднего.

Статистическая обработка данных, полученных при определении повторяемости методики (табл. 2), указывает на однородность выборки и отражает прецизионность методик

определения уроновых кислот с помощью 3,5-диметилфенола и гексоз с помощью фенол-сернокислого метода в диапазоне содержания АФС 80-120% (n=6, p=0,95).

Таблица 2

Результаты оценки повторяемости методик определения галактуронозой кислоты и содержания гексоз в субстанции полисахаридов из листьев березы

X _{ист.} , %	X _{ср.} , %	S _x	ΔX	RSD, %
Содержание галактуронозой кислоты, %				
80	81,0	1,1	2,7	1,3
100	100,1	0,8	2,0	0,8
120	117,9	0,7	1,8	0,6
Содержание гексоз, %				
80	79,2	1,7	4,3	2,2
100	100,3	1,4	3,2	1,3
120	121,7	1,3	3,0	1,1

Примечание. X_{ист.}, % – истинное значение концентрации; X_{ср.}, % – найденное среднее значение концентрации; S_x – стандартное отклонение; ΔX – доверительный интервал; RSD, % – относительное стандартное отклонение.

Однородность двух выборок, полученных при оценке воспроизводимости методик, проверяли с помощью двухстороннего F-критерия. Расчетное значение F-критерия сравнивали с табличным (F (0,025, 5, 5) = 7,15) и в случае, если расчетное значение

меньше табличного, принимали нуль-гипотезу и вычисляли относительное стандартное отклонение по выборке (n = 12).

Анализ данных табл. 3 свидетельствует об удовлетворительной воспроизводимости методики.

Таблица 3

Результаты оценки воспроизводимости методик определения галактуронозой кислоты и содержания гексоз в субстанции полисахаридов из листьев березы

X _{ист.} , %	X _{1.ср.} , %	X _{2.ср.} , %	F _{расч.}	S _x	RSD, %
Содержание галактуронозой кислоты, %					
80	80,4	80,3	1,3	0,9	1,1
100	100,1	100,4	3,3	0,6	0,6
120	119,8	120,9	2,2	0,8	0,7
Содержание гексоз, %					
80	79,2	80,5	2,5	1,3	1,6
100	100,0	100,8	1,6	1,1	1,1
120	121,7	120,7	2,7	0,9	0,8

Примечание. X_{ист.}, % – истинное значение концентрации; X_{ср.}, % – найденное среднее значение концентрации; S_x – стандартное отклонение; F_{расч.} – рассчитанный критерий Фишера; RSD, % – относительное стандартное отклонение.

Заключение. Разработанная методика стандартизации активной фармацевтической субстанции полисахаридов из листьев березы по количественному определению галактуронозой кислоты и содержания гексоз в субстанции полисахаридов из листьев березы валидна по показателям: специфичность и линейность в

диапазоне содержаний 60-120%, RSD (%). Показатель правильности в указанном диапазоне варьировался от 0,8 до 2,6%, прецизионности в условиях повторяемости – от 0,6 до 2,2%, а воспроизводимости – от 0,6 до 1,6 %.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00071-22-02

Сведения об авторах статьи:

Кривошеков Сергей Владимирович – к.х.н., доцент кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, стр. 7. E-mail: ksv_tsu@mail.ru.

Исаков Денис Александрович – аспирант кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, стр. 7. E-mail: den.isakov.1998@mail.ru.

Гурьев Артем Михайлович – д.фарм.н., руководитель ЦВТ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, стр. 18. E-mail: titan-m@mail.ru

Белюсов Михаил Валерьевич – д.фарм.н., профессор, завкафедрой фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, стр. 7. E-mail: mvb63@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones, PH Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis / P.H. Jones, R. Nair, K.M. Thakker // J. Am Heart Assoc. – 2012. – Vol.1 №6. – e001800
2. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings / H. Zhang [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2013. – Vol.158, №7. – P. 526-534.
3. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands / A. H. Pijlman [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol.209, №1. – P. 189-194.
4. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol.376 (9753) – P. 1670-1681.
5. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients / E.J. Mills [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol.52. – P.1769-1781.

6. Hippisley-Cox J. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study using the QRResearch data-base / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *BMJ*. – 2010. – Vol.340. – c2197.
7. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia / Reiner Z. // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol.24, №1. – P.19–28.
8. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression Study (AFREGS) / X.Q. Zhao [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol.104, №11. – P.1457–1464.
9. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial / R. Huijgen [et al.] // *Clin Ther*. – 2010. – Vol. 32, №4. – P.615–625.
10. Разработка методики количественного определения полисахаридов листьев березы / К.И. Ровкина [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2019. – Т. 14, № 1(79). – С. 47-50.
11. Pectin from leaves of birch (*Betula pendula* Roth.): Results of NMR experiments and hypothesis of the RG-I structure / V.V. Golovchenko [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2022. – V. 284.
12. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 N 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств» [Электронный ресурс] / URL: <https://rulaws.ru/acts/Reshenie-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-17.07.2018-N-113/> (дата обращения 09.11.22)
13. Ровкина, К.И. Разработка и стандартизация активной фармацевтической субстанции гиполипидемического действия на основе полисахаридов некоторых высших растений флоры Сибири: автореф. дис.... канд. фарм. наук. – Пермь, 2019. – 134 с.

REFERENCES

1. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *J Am Heart Assoc*. 2012 Dec;1(6):e001800. doi: 10.1161/JAHA.112.001800. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23316314; PMCID: PMC3540660. (in English)
2. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013 Apr 2;158(7):526-34. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004. PMID: 23546564; PMCID: PMC3692286. (in English)
3. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, Abbink EJ, Stalenhoef AF, Visseren FL. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010 Mar;209(1):189-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19818960. (in English)
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21067804; PMCID: PMC2988224. (in English)
5. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25;52(22):1769-81. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.039. PMID: 19022156. (in English)
6. Hippisley-Cox, J.; Coupland, C. (2010). Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QRResearch database. *BMJ*, 340(may19 4), c2197–c2197. doi:10.1136/bmj.c2197 (in English)
7. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010 Feb;24(1):19-28. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00764.x. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19682080. (in English)
8. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol*. 2009 Dec 1;104(11):1457-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.035. PMID: 19932775; PMCID: PMC2829987. (in English)
9. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):615-25. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.014. PMID: 20435231. (in English)
10. Rovkina K.I., Krivoshekov S.V., Guriev A.M. [et al.] Development of methods for quantitative determination of polysaccharides of birch leaves. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019. T. 14..№ 1(79):47-50. (in Russian)
11. Golovchenko VV, Khlopina VA, Patova OA, Feltsinger LS, Bilan MI, Dmitrenok AS, Shashkov AS. Pectin from leaves of birch (*Betula pendula* Roth.): Results of NMR experiments and hypothesis of the RG-I structure. *Carbohydr Polym*. 2022 May 15;284:119186. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119186. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35287905. (in Russian)
12. Reshenie Kollegii Evraziyskoi ekonomicheskoi komissii ot 17.07.2018 N 113 «Ob utverzhdenii Rukovodstva po validatsii analiticheskikh metodik provedeniya ispytaniy lekarstvennykh sredstv» [Elektronnyi resurs] / URL: <https://rulaws.ru/acts/Reshenie-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-17.07.2018-N-113/> (data obrashcheniya 09.11.22) (in Russian)
13. Rovkina, K.I. Razrabotka i standartizatsiya aktivnoi farmatsevticheskoi substantsii gipolipidemicheskogo deistviya na osnove polisakharidov nekotorykh vysshikh rastenii flory sibir (Development and standardization of the active pharmaceutical substance of lipid-lowering action based on polysaccharides of some higher plants of Siberian flora): dis.... kand. farm. nauk. Perm', 2019:134.

УДК 615.322

© Коллектив авторов, 2022

М.Г. Лежнина, М.А. Ханина, А.В. Короткова, Д.С. Зинин, Л.О. Короткова, А.П. Родин
ЭЛЕМЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *DATISCA CANNABINA* L.
 ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», г. Москва

Цель данной работы – исследование элементного состава надземной части *D. cannabina* и экстрактов, полученных из нее с использованием различных экстрагентов.

Материал и методы. Методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) исследован состав элементов в надземной части *Datisca cannabina* L. (Datiscaceae), выращенной в условиях интродукции и собранной в фазах бутонизации и цветения, а также в экстрактах, полученных из них.

Результаты. Элементный состав надземной части, листьев и стеблей *D. cannabina* представлен 61 элементом. Исследуемые образцы по составу элементов не различаются. При сравнительном анализе содержания элементов по органам можно составить аккумулятивные убывающие ряды для: листьев - Ca> K> Si> Mg> Rb> Fe> Zn> Mn> Br> Al> Ba> Cu> Na> Ti; стеблей - Ca> K> Si> Mg> Fe> Zn> Al> Mn> Rb> Br> Na> Ti> Cu> Ba и травы - Ca> K> Si> Mg> Fe> Rb> Mn> Al> Br> Na> Ti> Cu> Cr> Mo. Элементный состав экстрактов, полученных из надземной части *D. cannabina* с использованием воды и водно-этанольных смесей представлен 61 элементом. Экстракты характеризуются высоким содержанием эссенциальных элементов. Элюирующая способность к извлечению элементов из сырья снижается с увеличением содержания этанола в экстрагентах.

Ключевые слова: *Datisca cannabina* L., интродукция, трава, листья, стебли, элементы.

M.G. Lezhnina, M.A. Khanina, A.V. Korotkova, D.S. Zinin, L.O. Korotkova, A.P. Rodin ELEMENTS OF THE ABOVEGROUND PART OF DATISCA CANNABINA L.

The purpose of this work is to study the elemental composition of the aboveground part of *D. cannabina*, and extracts obtained from it using various extractants.

Material and methods. The composition of elements in the aerial part of *Datisca cannabina* L., (Datiscaceae) grown under conditions of introduction and collected in the budding and flowering phases, as well as in extracts obtained from them, was studied by ICP-MS.

Results. The elemental composition of the aerial part, leaves and stems of *D. cannabina* is represented by 61 elements. The studied samples do not differ in the composition of elements. In a comparative analysis of the content of elements by organs, it is possible to compose accumulative decreasing series for: leaves - Ca> K> Si> Mg> Rb> Fe> Zn> Mn> Br> Al> Ba> Cu> Na> Ti; stems - Ca> K> Si> Mg> Fe> Zn> Al> Mn> Rb> Br> Na> Ti> Cu> Ba; herbs - Ca> K> Si> Mg> Fe> Rb> Mn> Al> Br> Na> Ti> Cu> Cr> Mo. The elemental composition of extracts obtained from the aerial part of *D. cannabina* using water and water-ethanol mixtures is represented by 61 elements. The extracts are characterized by a high content of essential elements. The eluting ability to extract elements from raw materials decreases with an increase in the ethanol content in the extractants.

Key words: *Datisca cannabina* L., introduction, grass, leaves, stems, elements.

Datisca cannabina L. (Datiscaceae) – датиска коноплевая (датисковые) – многолетнее травянистое двудомное растение с мощной надземной и подземной частями. Она хорошо вводится в культуру и дает значительную биомассу [1,2]. Надземная часть *D. cannabina* содержит широкий спектр биологически активных веществ (БАВ), основными из которых являются флавоноиды (до 17%) и дубильные вещества (до 2,9%) [2-5]. В надземной части обнаружены 16 макро- и микроэлементов [2,4].

Ранее из травы *D. cannabina* производили препарат «Датискан», который назначался при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Для надземной части *D. cannabina* выявлена противоопухолевая и антибактериальная активность [2,4,6]. Известно, что фармакологический эффект суммарных фитоконплексов обусловлен компонентным составом и содержанием не только биологически активных веществ, но и химических элементов.

Целью данной работы было исследование элементного состава надземной части *D. cannabina* и экстрактов, полученных из нее с использованием различных экстрагентов.

Материал и методы

D. cannabina выращена на опытных участках «Аптекарского огорода ГГТУ» (г. Орехово-Зуево). Надземную часть растения собрали в фазах бутонизации (листья – образец (обр.) №1, стебли – образец №2, трава – образец №3) и цветения (трава – образец №4) в 2019 г. Образцы высушены до воздушно-сухого состояния и заложены на хранение в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV

издания [7]. Из травы (образец №4) методом дробной мацерации (×3) с использованием экстрагентов: вода очищенная, водно-этанольные смеси с содержанием этанола 20%, 40%, 70%, при нагревании на водяной бане с последующим удалением экстрагентов (температура не более 40°C) получены сухие экстракты (Э₁, Э₂, Э₃, Э₄, соответственно). Содержание золы общей определяли в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания [7]. Элементный состав образцов исследовали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с использованием масс-спектрометра ELAN DRC-e ICP-MS и оптико-эмиссионного спектрометра Agilent 715 ICP-OES на базе испытательного центра ООО ХАЦ «Плазма» (г. Томск). Пробоподготовка проведена по рекомендациям Бгатова А.В. с соавт. (1999г.) [8]. Методики, разработанные в ООО «ХАЦ «Плазма», аттестованы в соответствии с ГОСТ Р 8.563-96 «ГСИ. Методики выполнения измерений» аккредитованной метрологической службой ФГУП «УНИИМ».

Погрешности установленных концентраций элементов соответствуют методике НСАМ № 512-МС (ред. 2017 г.) «Определение элементного состава образцов растительного происхождения (травы, листья) атомно-эмиссионным и масс-спектральными методами анализа», аттестованной метрологической службой ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский институт минерального сырья имени Н.М. Федоровского» в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009г.

Статистическую обработку полученных результатов химического анализа осу-

ществляли в программе Microsoft® Excel 2010 с вычислением погрешностей косвенных измерений, на основе опорных значений концентраций элементов и их погрешностей.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе образцов надземной части *D. cannabina* и сухих экстрактов выявлена динамика в содержании золы общей – при переходе растения из фазы бутонизации в фазу цветения данный показатель снижается.

Таблица 1
Содержание золы общей в образцах надземной части и экстрактах *Datisca cannabina* L. (в %, в пересчете на абсолютно сухую массу)

Образцы	Содержание золы общей, %
№1	5,55±0,02
№2	4,38±0,03
№3	5,80±0,02
№4	5,01±0,04
Э ₁	8,42±0,05
Э ₂	7,95±0,04
Э ₃	6,96±0,02
Э ₄	4,94±0,03

Наибольшее содержание золы установлено для водного экстракта. В экстрактах, полученных экстракцией водно-этанольными смесями, содержание золы общей снижалось с увеличением концентрации этанола в экстрактах (табл. 1).

В надземной части, листьях и стеблях *D. cannabina* обнаружен 61 элемент (без учета органогенов Н, С, О, N, S) (табл. 2), который в соответствии с Биохимической классификацией химических элементов [9] можно разделить на 2 группы: биогенные и абиогенные элементы. Группа биогенных элементов объединяет 5 макроэлементов (Si, Mg, K, Ca, Na), 8 эссенциальных микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Mn, Mo, Co, Cr, Se), 7 условно эссенциальных микроэлементов (W, Cd, Pb, Ni, Br, As, Li), 7 брэйн-элементов (Au, Tl, Sn, Te, Mn, V, Ga, Ge). Группа абиогенных элементов включает элементы: нейтралы (Al, Ti, Rb), агрессивные элементы (Hg, Bi), элементы – конкуренты (Ba, Sr, Be).

Таблица 2

Содержание* элементов в надземной части *D. Cannabina*, мкг/г

Элемент	Исследуемые образцы				Элемент	Исследуемые образцы			
	№1	№2	№3	№4		№1	№2	№3	№4
Li	0,013	0,0096	0,011	0,033	In	0,00035	0,0004	0,0004	0,0006
Be	0,004	0,004	0,004	0,006	Sn	0,31	0,08	0,19	0,18
Na	22,50	5,22	13,91	30,32	Sb	0,043	0,002	0,022	0,03
Mg	3099,01	3185,91	3142,62	2817,81	Te	0,065	0,05	0,06	0,07
Al	69,71	17,23	43,52	150,21	Cs	0,15	0,15	0,15	0,41
Si	3777,01	3654,12	3715,81	2526,53	Ba	5,74	16,11	10,90	54,41
K	8149,01	10123,63	9136,52	8824,60	La	0,061	0,12	0,085	0,25
Ca	15546,0	26306,12	20925,9	29205,5	Ce	0,11	0,082	0,096	0,32
Sc	0,65	0,91	0,83	0,92	Pr	0,013	0,02	0,016	0,056
Ti	17,91	4,41	11,22	16,13	Nd	0,053	0,08	0,06	0,23
V	0,21	0,22	0,21	0,22	Sm	0,0082	0,01	0,009	0,037
Cr	1,47	1,63	1,55	2,37	Eu	0,004	0,006	0,005	0,023
Mn	54,31	34,42	44,41	76,33	Gd	0,0083	0,011	0,01	0,034
Fe	218,01	105,92	161,81	406,72	Tb	0,004	0,005	0,004	0,013
Co	0,046	0,06	0,05	0,09	Dy	0,009	0,009	0,009	0,032
Ni	0,63	1,05	0,84	1,11	Ho	0,005	0,005	0,005	0,02
Cu	12,53	8,52	10,51	8,42	Er	0,005	0,005	0,005	0,016
Zn	107,11	71,80	89,22	65,13	Tm	0,004	0,002	0,003	0,015
Ga	0,14	0,08	0,11	0,29	Yb	0,005	0,004	0,004	0,023
Ge	0,0056	0,01	0,01	0,01	Lu	0,002	0,002	0,002	0,01
As	0,41	0,71	0,62	0,21	Hf	0,002	0,001	0,001	0,005
Se	0,21	0,23	0,23	0,14	Ta	0,002	0,0004	0,001	0,004
Br	30,91	31,82	31,44	23,13	W	0,11	0,137	0,125	0,21
Rb	36,50	142,31	89,22	52,71	Re	0,001	0,001	0,001	0,001
Sr	0,034	0,05	0,04	0,10	Au	0,003	0,0004	0,002	0,001
Y	0,05	0,12	0,12	0,23	Hg	0,13	0,209	0,17	0,58
Zr	0,023	0,009	0,016	0,047	Tl	0,009	0,046	0,027	0,054
Mo	1,32	1,42	1,31	5,32	Pb	0,66	0,21	0,44	0,62
Ag	0,079	0,04	0,06	0,08	Bi	0,01	0,006	0,008	0,006
Cd	1,71	1,52	1,60	1,42	Th	0,008	0,004	0,006	0,004
					U	0,004	0,003	0,004	0,006

* Содержание рассчитано как среднее из 5 измерений.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что листья превосходят стебли по содержанию Na, Al, Ti, Mn, Fe, Cu, Zn, Zr, Ag, Sn, Sb, Au, Pb. Стебли в свою очередь превосходят листья по содержанию макроэлементов – Mg, K, Ca, Rb и микроэлементов

– Ni, As, Ba, Hg, Tl. Значительный ряд микро- и ультра-микроэлементов содержится в исследуемых образцах приблизительно в равных количествах – Li, Be, Sc, V, Cr, Co, Se, Br, Mo, Cd и др. (табл. 2).

Анализ динамики содержания элемен-

тов в образцах надземной части датиски коноплевой, собранных в фазы бутонизации и цветения выявил, что за достаточно короткий промежуток времени между сбором образцов произошли следующие изменения: наблюдалось незначительное увеличение содержания для элементов: Be, Ti, Cr, Co, Sb, Cr, W; увеличение от 1,5 до 2 раз для Ca, Ga, Sr, Mn, Y, Au, Tl, Pb, от 2 до 5 раз для Li, Na, Al, Fe, Ga, Zr, Mo, Cs, La, Ce, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Ta, Hg и более чем в 5 раз для Ba, Tm, Yb, Lu, Hf. У ряда элементов содержание практически не изменилось - Sc, V, Ni, Ge, Ag, Cd, In, Sn, Te, Re, Bi, а также была выявлена группа элементов Mg, Si, K, Cu, Zn, As, Se, Br, Rb, содержание которых снизилось (табл. 2). При сравнительном анализе содержания элементов по органам можно составить аккумулятивные

убывающие ряды для: листьев - Ca > K > Si > Mg > Rb > Fe > Zn > Mn > Br > Al > Ba > Cu > Na > Ti; стеблей - Ca > K > Si > Mg > Fe > Zn > Al > Mn > Rb > Br > Na > Ti > Cu > Ba; травы - Ca > K > Si > Mg > Fe > Rb > Mn > Al > Br > Na > Ti > Cu > Cr > Mo.

При анализе содержания токсичных элементов (табл. 2, рис. 1) в исследуемых образцах подтверждены данные соответствующие предыдущим исследованиям [2,4]. Содержание Hg превышает нормы ПДК и увеличивается в надземной части в фазе цветения; содержание As превышает нормы ПДК во всех образцах, собранных в фазе бутонизации; содержание Pb во всех образцах исследования находится в пределах ПДК, принятых для пищевых растений, биологически активных добавок к пище [10].

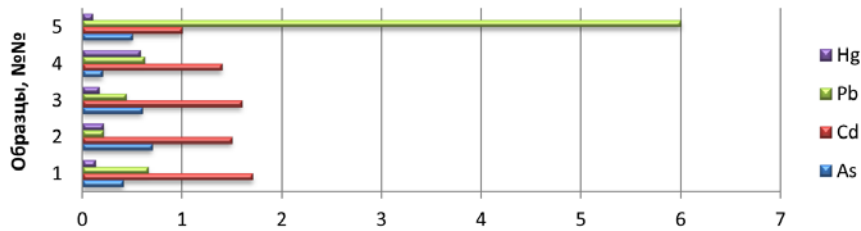


Рис. 1. Содержание токсичных элементов в надземной части *Datisca cannabina* в мкг/г (5 – нормы по СанПин [10])

Известно, что при получении экстрактов большое влияние на степень извлечения элементов из сырья оказывает природа используемых экстрагентов [11]. Данное утверждение получило подтверждение в наших исследова-

ниях и нашло отражение в содержании золы общей (табл. 1) и в содержании элементов (рис. 2, 3). С увеличением содержания этанола в экстрагентах снижается элюирующая способность последних к извлечению элементов из сырья.

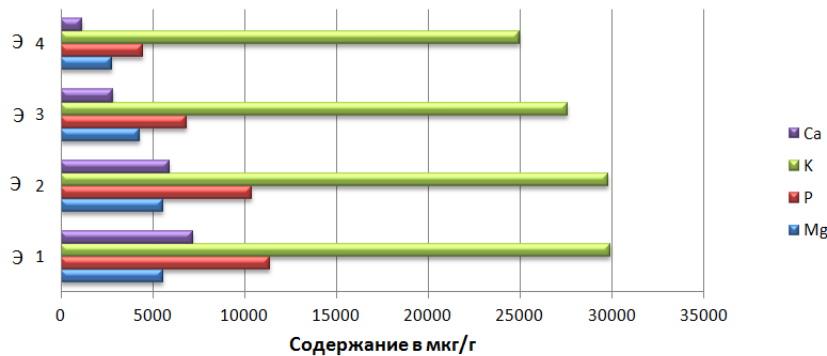


Рис. 2. Зависимость содержания макроэлементов в экстрактах *D. cannabina* от используемого экстрагента

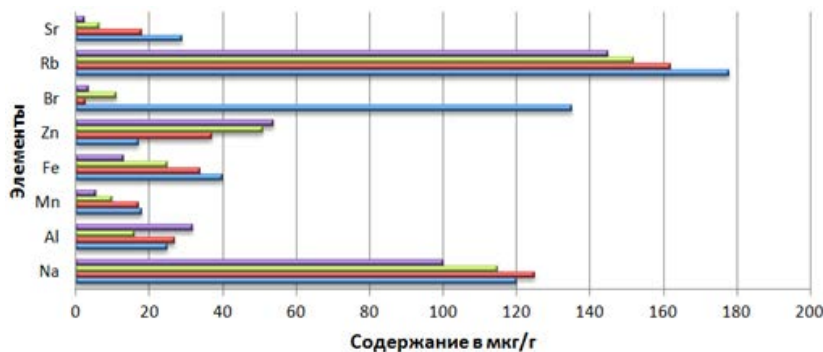


Рис. 3. Зависимость содержания микроэлементов в экстрактах *D. cannabina* от используемого экстрагента (ряды: 1- Э₁; 2-Э₂; 3-Э₃; 4-Э₄)

Состав элементов в исследуемых экстрактах и в исходном сырье не различается. Сравнительный анализ экстрактов и исходного сырья позволяет выделить ряд элементов, которые хорошо экстрагируются водой и водно-этанольными смесями и концентрируются в экстрактах (Na, Mg, K, Cr, Co, Ni, Rb, Sr), а также ряд элементов, содержание которых ниже, чем в исходном сырье (Al, Ca, Ni, Mn, Fe, Zn, As, Se, Br, Mo, Ba). С учетом содержания эссенциальных макро- и микроэлементов в водном (Э₁) и водно-этанольных (Э₂, Э₃, Э₄) экстрактах можно составить аккумулятивные убывающие ряды: Э₁ - K> P> Ca> Mg> Rb>

Br> Na> Fe> Sr> Al> Mn> Zn> Cu> Cr> Ba; Э₂ - K> P> Ca> Mg> Rb> Na> Zn> Fe> Al> Sr> Mn> Cu> Cr> Br> Ni; Э₃ - K> P> Mg> Ca> Rb> Na> Zn> Fe> Cu(Br)> Mn> Sr> Cr> Ni> Ti; Э₄ - K> P> Mg> Ca> Rb> Na> Zn> Al> Cu> Fe> Mn> Cr> Br> Ti> Ni

Исследователями отмечается, что степень извлечения микро- и ультрамикроэлементов, среди которых много токсичных, в большинстве случаев выше, чем у биогенных [11]. Анализ элементного состава сухих экстрактов *D. cannabina* показал, что содержание токсичных элементов в них ниже ПДК, принятых для напитков и чаев (рис. 4).

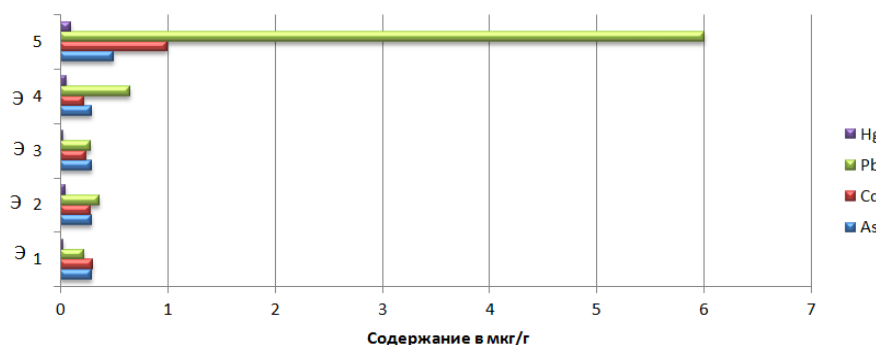


Рис. 4. Содержание токсичных элементов в экстрактах *Datisca cannabina* в мкг/г (5 – нормы по СанПин [11])

Данный факт свидетельствует о возможности использования галеновых фитопрепаратов, полученных из надземной части *D. cannabina* в качестве источника биологически активных веществ и эссенциальных элементов.

Выводы

1. Элементный состав надземной части, листьев и стеблей *D. cannabina* представлен 61 элементом, включая макро-, микро- и ультрамикроэлементы (за исключением органоидов). Исследуемые образцы по составу элементов не различаются.

2. Установлено, что наблюдается динамика в содержании элементов в зависимо-

сти от органа и фазы развития растения. При сравнительном анализе содержания элементов по органам можно составить аккумулятивные убывающие ряды, в которых наблюдается очень близкая последовательность элементов.

3. Элементный состав экстрактов, полученных из надземной части *D. cannabina* с использованием различных экстрагентов, представлен 61 элементом. Экстракты характеризуются высоким содержанием эссенциальных элементов.

4. Элюирующая способность к извлечению элементов из сырья снижается с увеличением содержания этанола в экстрагентах.

Сведения об авторах статьи:

Лежнина Марина Георгиевна – к.фарм.н., доцент кафедры химии ГОУ ВО МО ГГТУ. Адрес: 142611, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22. E-mail: Xm_86@mail.ru.

Ханина Миниса Абдуллаевна – д.фарм.н., профессор, завкафедрой химии ГОУ ВО МО ГГТУ. Адрес: 142611, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22. E-mail: khanina06@mail.ru.

Короткова Алла Владиславовна – ст. преподаватель кафедры химии ГОУ ВО МО ГГТУ. Адрес: 142611, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22. E-mail: allakortkova2018@yandex.ru.

Зинин Дмитрий Сергеевич – к.х.н., ст. преподаватель кафедры химии ГОУ ВО МО ГГТУ. Адрес: 142611, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22. E-mail: csreo4@mail.ru.

Короткова Лидия Олеговна – ст. лаборант кафедры химии ГОУ ВО МО ГГТУ. Адрес: 142611, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22. E-mail: li.kortkova85@yandex.ru.

Родин Анатолий Петрович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО ГГТУ. Адрес: 142611, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22. E-mail: Rodinar@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Горшкова, С. Г. Датисковые в кн.: Флора СССР. – Т. 15. – М. – Л., 1949. – С. 479-481.
- Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. Семейство Astinidiaceae- Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae / под ред. А.Л. Буданцев. – СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.
- Deveoglu, O. Chromatographic analysis of natural pigments produced from *Datisca cannabina* L. and *Quercus infectoria* Oliv. Plants and their antimicrobial activity/ O. Deveoglu, A. Muhammed, A. Fouad, E. Torgan, R. Karadag // J.Chem.Soc.Pak. – 2012. – Vol. 34, No. 4. – P.890-895.

4. Al-Snafi, Ali. Phenolics and flavonoids contents of medicinal plants, as natural ingredients for many therapeutic purposes- A review / Ali Al-Snafi. // IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR). – 2020. – Vol.10. – P.42-81.
5. Короткова, А.В. Оптимизация условий экстрагирования биологически активных веществ из листьев *Datisca cannabina* L. / А.В. Короткова, М.А. Ханина, И.С. Горбунов, М.Г. Лежнина, А.П. Родин // Новейшие зарубежные и отечественные препараты: фармакотерапия, фармакодинамика, фармакокинетика. – 2020. – №1. – С. 59-64. DOI 10.33920/med-06-2001-12.
6. Куркин, В.А. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений / В.А. Куркин, А.В. Куркина, Е.В. Авдеева // Фундаментальные исследования. Фармацевтические науки. – 2013. – №11. – С. 1897-1901.
7. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. [Электронный документ]URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения 10.03.2022)
8. Ханина, М.А. Масс-спектрометрическая методика определения микроэлементов в надземной части *Centaurea cyanus* L. / М.А. Ханина, Е.А. Подолова, А.П. Родин, М.Г. Лежнина // Микроэлементы в медицине. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 36-41. doi: 10.19112/2413-6174-2018-19-4-36-41
9. Бгатов, А.В. Биогенная классификация химических элементов / А.В. Бгатов // Философия науки. – 1999. – № 2(6). – С. 29-37.
10. СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности продуктов. – М., 2001. – 269 с.
11. Отмахов, В.И. Исследование элементного состава растений флоры Сибири (*Alfredia cernua* и *Filipendula ulmaria*), экстрактов и фракций для создания лекарственных препаратов на их основе / В.И. Отмахов, И.В. Шилова, Е.В. Петрова, А.А. Логинова, Е.С. Рабцевич, Д.Е. Бабенков // Химия растительного сырья. – 2019. – №3. – С. 205-216. DOI: 10.14258/jcprn.2019035355

REFERENCES

1. Gorshkova, S. G. Datskovye v kn.: Flora SSSR (Datskovye in the book: Flora of the USSR). t. 15. M. L., 1949: 479-481. (in Russian)
2. Rastitel'nye resursy Rossii: Dikorastushhie cvetkovye rasteniya, ih komponentnyj sostav i biologicheskaja aktivnost'. T. 2. Semejstvo Actinidiaceae- Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae (Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity. Vol. 2. Family Actinidiaceae- Malvaceae, Euphorbiaceae-Haloragaceae) / Otv. red. A.L.Budancev. - SPb.; M.: Tovarishestvo nauchnyh izdanij KMK, 2009.: 513. (in Russian)
3. Deveoglu, O. Chromatographic analysis of natural pigments produced from *Datisca cannabina* L. and *Quercus infectoria* Oliv. Plants and their antimicrobial activity/ O. Deveoglu, A. Muhammed, A. Fouad, E. Torgan, R. Karadag // J.Chem.Soc.Pak. 2012, 34(4):890-895. (in English)
4. Al-Snafi, Ali. Phenolics and flavonoids contents of medicinal plants, as natural ingredients for many therapeutic purposes- A review / Ali Al-Snafi. // IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR). 2020. Vol.10: P.42-81. (in English)
5. Korotkova, A.V. Optimizacija uslovij jekstragirovaniya biologicheski aktivnyh veshhestv iz list'ev *Datisca cannabina* L. (Optimization of conditions for extracting biologically active substances from the leaves of *Datisca cannabina* L.) Novejshie zarubezhnye i otechestvennye preparaty: farmakoterapiya, farmakodinamika, farmakokinetika. 2020. №1. S. 59-64. DOI 10.33920/med-06-2001-12.
6. Kurkin V.A., Kurkina A.V., Avdeeva E.V. The flavonoids as biologically active compounds of medicinal plants // Fundamental research. – 2013; (11): 1897–1901. (in Russian)
7. Gosudarstvennaja Farmakopeja Rossijskoj Federacii XIV izdaniya. [Jelektronnyj dokument]URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (data obrashheniya 10.03.2022)
8. Hanina, M.A. Mass-spektrmetricheskaya metodika opredeleniya mikroelementov v nadzemnoj chasti *Centaurea cyanus* L. / M.A. Hanina, E.A. Podolina, A.P. Rodin, M.G. Lezhnina // Mikroelementy v medicine. - 2018;19(4): 36–41. (in Russian). doi: 10.19112/2413-6174-2018-19-4-36-41
9. Bgатов, A.V. Biogennaja klassifikacija himicheskikh jelementov / A.V. Bgатов // Filosofija nauki. 1999; 2(6):29 – 37.(in Russian).
10. SanPiN 2.3.2.1078-01. Gigienicheskie trebovaniya k bezopasnosti i pishhevoj cennosti produktov(Hygienic requirements for the safety and nutritional value of products.). M., 2001:269. (in Russian)
11. Otmahov V.I., Shilova I.V., Petrova E.V., Loginova A.A., Rabcevic E.S., Babenkov D.E.. The elemental composition study of plants in the siberian flora (*Alfredia cernua* and *Filipendula ulmaria*), extracts and fractions to create drugs based on them // Khimija Rastitel'nogo Syr'ja. 2019; 3: 205–216. DOI: 10.14258/jcprn.2019035355

УДК 615.322; 66.084.8.

© Коллектив авторов, 2022

А.И. Марахова¹, А.А. Елапов^{1,3}, Н.В. Бобкова², В.Ю. Жилкина¹, Н.Н. Кузнецов³
**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
 ФЛАВОНОИДОВ В ЦВЕТКАХ ТРЕХРЕБЕРНИКА ПРОДЫРЯВЛЕННОГО
 TRIPLEUROSPERMUM PERFORATUM (L.) SCH.BIP.**

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет
 имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», г. Москва

В официальной медицине России и Польши трехреберник продырявленный считается примесью к ромашке аптечной. Однако в народной медицине трехреберник применяется как мягчительное, противовоспалительное, обезболивающее и спазмолитическое средство. У трехреберника продырявленного установлены антибактериальные и антимикотические свойства.

Необходимо отметить, что данных по анализу химического состава трехреберника продырявленного, произрастающего на территории РФ, в литературе недостаточно. Трехреберник имеет достаточную сырьевую базу и ареал произрастания, что способствует рекомендовать его сырье в качестве официального при наличии разработанных методик контроля качества, позволяющих определять доминирующую группу биологически активных соединений, которыми, согласно литературным и экспериментальным данным, являются флавоноиды.

Цель – разработка методики анализа суммы флавоноидов в цветках трехреберника продырявленного и валидация данной методики.

Материал и методы. Объектом исследования являлись воздушно-сухие цветки трехреберника. Анализ суммарного содержания флавоноидов в цветках трехреберника проводили методом спектрофотометрии

Результаты. Рассмотрено влияние концентрации экстрагента, времени экстрагирования, кратности экстракции на извлечение флавоноидов из цветков трехреберника продырявленного, определены условия реакции образования комплекса с алюминия хлоридом. Отмечены оптимальные условия анализа. Методика валидирована по критериям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность.

Ключевые слова: флавоноиды, трехреберник продырявленный (*Tripleurospermum perforatum*), спектрофотометрия, извлечение, кратность экстракции, валидация.

A.I. Marakhova, A.A. Elapov, N.V. Bobkova, V.Yu. Zhilkina, N.N. Kuznetsov
**DEVELOPMENT OF A METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION
 OF THE CONTENT OF FLAVONOIDS IN FLOWERS OF TRIPLEUROSPERMUM
 PERFORATUM (L.) SCH.BIP.**

In the officinal medicine of Russia and Poland, the *Tripleurospermum perforatum* (L.) Sch.Bip. is considered an admixture to matricary. However, in folk medicine, the *Tripleurospermum perforatum* (L.) Sch.Bip. used as an emollient, anti-inflammatory, analgesic and antispasmodic. Antibacterial and antimycotic properties have been established for the raw material of the *Tripleurospermum perforatum*.

It should be noted that there is not enough data in the literature on the analysis of the chemical composition of the *Tripleurospermum perforatum* (L.) Sch.Bip., which grows on the territory of the Russian Federation. *Tripleurospermum perforatum* (L.) Sch.Bip. has a sufficient raw material base and habitat, which makes it possible to recommend its raw materials as officinal provided there are developed quality control methods allowing to determine the dominant group of biologically active compounds, which, according to the literature and experimental data, are flavonoids.

The aim was to develop a method of analyzing the amount of flavonoids in the flowers of the *Tripleurospermum perforatum* (L.) Sch.Bip. and validation of this method.

Material and methods. The object of the study was the air-dried flowers of the *Tripleurospermum perforatum* (L.) Sch.Bip. The analysis of the total content of flavonoids in the flowers of the *Tripleurospermum perforatum* (L.) Sch.Bip. was carried out with spectrophotometry.

Results. The influence of the concentration of the extractant, the time of extraction, the multiplicity of extraction of flavonoids have been considered, the conditions for the reaction of complex formation of flavonoids with aluminum chloride have been determined. The optimal conditions for analysis have been established. The method has been validated according to the criteria: specificity, linearity, correctness, precision.

Key words: flavonoids, *Tripleurospermum perforatum*, spectrophotometry, extraction, multiplicity of extraction, validation.

В официальной медицине России и Польши трехреберник продырявленный считается примесью к ромашке аптечной (*Matricaria recutita* L.) [5]. В Великобритании, Канаде и других странах трехреберник продырявленный относят к сорным растениям [6].

Однако в народной медицине трехреберник применяется как мягчительное, противовоспалительное, обезболивающее и спазмолитическое средство [1].

Антимикробные, антимикотические и противовоспалительные свойства согласно литературным данным [2] могут быть обусловлены флавоноидами, которые содержатся в растительном сырье трехреберника продырявленного в значительном количестве 4,65-6,06% [1,3].

Необходимо отметить, что данных по анализу химического состава трехреберника продырявленного, произрастающего на территории РФ, в литературе недостаточно. Результаты анализа суммы флавоноидов в цветках трехреберника продырявленного, заготовленного в РФ, представлены в двух источниках [1,3]. Однако в статье З.Р. Велиханова [1] нет подробного описания подбора условий анализа и пробоподготовки, а лишь дана оценка содержания флавоноидов по известной методике [3], предложенной для цветков ромашки лекарственной. Данные, полученные в публикациях этих авторов [1] и [3], не согласуются между собой. Ни в одном из указанных источ-

ников литературы не представлена валидация методики анализа флавоноидов в цветках трехреберника продырявленного.

Цель исследования – разработка спектрофотометрической методики количественного определения флавоноидов в цветках трехреберника продырявленного.

Материал и методы

Объектом исследования являлись воздушно-сухие цветки трехреберника продырявленного (*Tripleurospermum perforatum flores*), собранные в Домодедовском районе Московской области в 2019-2020 годах. Сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм. Суммарное содержание флавоноидов в цветках трехреберника определяли методом спектрофотометрии на спектрофотометре Lambda-950 (Perkin Elmer, США). Пересчет суммы флавоноидов проводили на рутин, поскольку максимум поглощения комплекса флавоноидов цветков трехреберника продырявленного с алюминия хлоридом проявляется при длине волны 410±2 нм, что близко к спектральным характеристикам комплекса стандартного образца рутина (USP, CAS: 153-18-4) с алюминия хлоридом (412±2 нм).

Валидация разработанной методики проводилась согласно ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» (Государственная фармакопея Российской Федерации, 14-е изд.).

Статистическая обработка данных проводилась по ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» (Государственная фармакопея Российской Федерации 14-е изд).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования нами установлено, что максимальная абсорбция комплекса флавоноидов в извлечении из цветков трехреберника продырявленного с алюминия хлоридом приходится на длину волны 410 ± 2 нм, что близко к спектральным характеристикам комплекса стандартного образца рутина с алюминия хлоридом (412 ± 2 нм). Этот факт дает возможность использовать рутин в качестве референтного образца (рис. 1).

Для оптимизации методики количественного анализа флавоноидов оценивали следующие параметры: концентрация экстрагента (этаноло) и соотношение массы сырья: объем экстрагента, время экстракции, время протекания реакции комплексообразования флавоноидов с хромогенным реактивом (алюминия хлоридом), объем раствора хромогенного реактива.

Результаты анализа представлены на рис. 2 и 3.

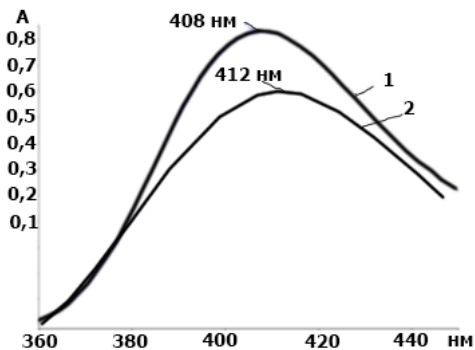
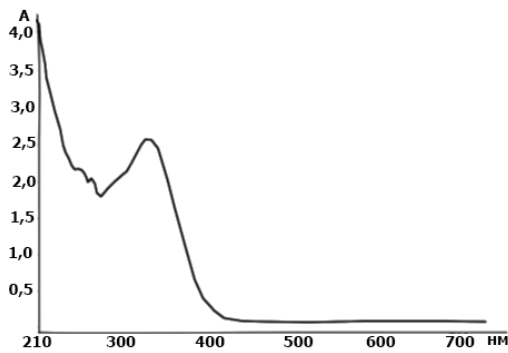


Рис. 1. Электронные спектры: А – абсорбционный спектр извлечения из цветков трехреберника продырявленного на фоне экстрагента; Б – абсорбционные спектры комплекса рутина с алюминия хлоридом (1) и комплекса флавоноидов трехреберника продырявленного с алюминия хлоридом (2)

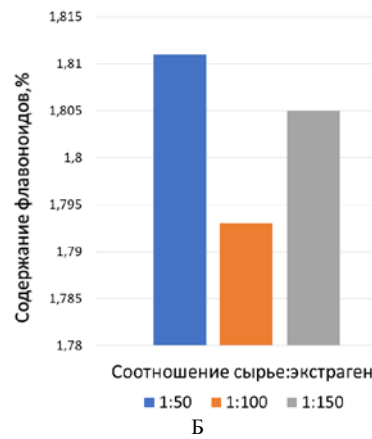
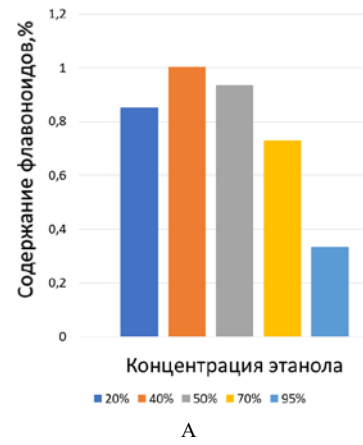


Рис. 2. Зависимость содержания суммы флавоноидов от концентрации этанола (А) и соотношения сырья и экстрагента (Б)

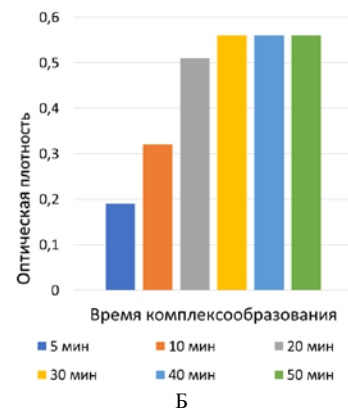
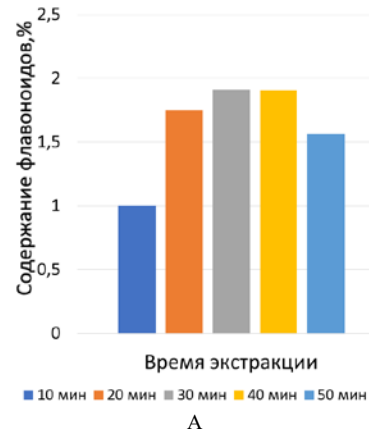


Рис. 3. Эффективность извлечения флавоноидов в зависимости от времени экстракции (А) и результатов подбора оптимального времени реакции образования комплекса флавоноидов с алюминия хлоридом (Б)

Установлено, что наиболее оптимальными условиями для извлечения флавоноидов из цветков трехреберника являются концентрация спирта этилового 40%, соотношение массы сырья и объема экстрагента 1:50, продолжительность экстракции 30 мин. Устойчивый комплекс флавоноидов с алюминия хлоридом образуется через 30 мин от начала реакции и не разрушается в течение, как минимум, 30 мин.

Далее изучали возможность проведения дробной экстракции для увеличения выхода флавоноидов. Проводили двухкратную экстракцию сырья (1 г) двумя порциями 40% спирта этилового в течение 20 мин каждый раз. Обнаружено, что двухкратная экстракция позволяет повысить извлечение флавоноидов в среднем с 1,8 до 4,2%.

Для полного протекания реакции образования комплекса оптимальным оказалось добавление 2 мл раствора алюминия хлорида с концентрацией 2%. Таким образом была разработана следующая методика анализа флавоноидов в сырье *Tripleurospermum perforatum* flores:

Описание методики. Растительное сырье *Tripleurospermum perforatum* flores массой около 1 г (точная навеска), измельченное до размера частиц 1 мм, переносят в термостойкую колбу объемом 250-500 мл, приливают 50 мл 40% этанола. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на плитке с закрытой спиралью. Время экстракции – 30 мин после закипания. Извлечение пропускают через ватно-марлевый фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Извлечение повторяют дважды. Полученные пробы объединяют и доводят до метки 40% спиртом этиловым (раствор А). В мерную колбу объемом 25 мл помещают аликвоту раствора А, равную 2 мл, вносят 0,2 мл 30% кислоты уксусной, 2 мл раствора 2% алюминия хлорида, доводят 40% спиртом этиловым до метки, перемешивают (раствор Б). Через 20 мин снимают оптическую плотность полученного раствора при длине волны 410±2 нм на фоне раствора сравнения. Раствор сравнения получают следующим образом: аликвоту раствора А, равную 2 мл, помещают в мерную колбу объемом 25 мл, вносят 0,2 мл кислоты уксусной 30%, доводят 40% спиртом этиловым до метки, перемешивают.

Параллельно определяют оптическую плотность раствора комплекса стандартного образца рутина с алюминия хлоридом в тех же условиях.

Содержание суммы флавоноидов в *Tripleurospermum perforatum* flores в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 2 \cdot m \cdot (100 - W)}$$

где А – оптическая плотность раствора В испытуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность комплекса стандартного образца рутина с алюминия хлоридом;

m_0 – масса навески стандартного образца рутина, г;

m – масса навески сырья, г;

W – потеря массы сырья при высушивании, %.

Приготовление раствора стандартного образца рутина. Около 0,05 г (точная навеска) СО рутина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 85 мл спирта 40% и нагревали на водяной бане до полного растворения. Затем охлаждали, доводили объем раствора до метки тем же спиртом и перемешивали.

Далее проводили валидацию разработанной методики для оценки ее специфичности, линейности, правильности, прецизионности.

Специфичность подтверждалась путем сравнения спектров поглощения экстракта из цветков трехреберника продырявленного на фоне экстрагента (рис. 1А), спектра комплекса флавоноидов из цветков трехреберника продырявленного с алюминия хлоридом и абсорбционного спектра комплекса стандартного образца рутина с хлоридом алюминия (рис. 1Б). Показано, что максимум абсорбции комплекса флавоноидов при длине волны 410±2 нм появляется только при протекании реакции комплексобразования, таким образом, методика специфична.

Линейность аналитической методики доказывалась на 5 уровнях концентрации флавоноидов в диапазоне 80-120% (рис.3).

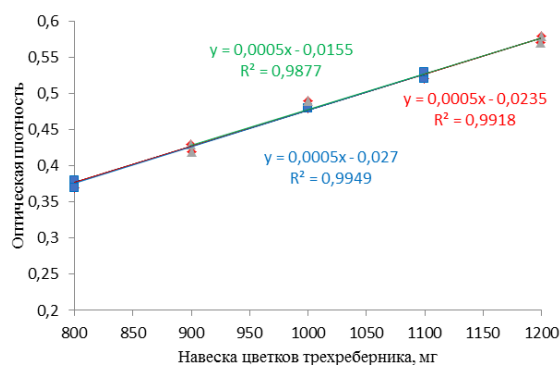


Рис. 4. Результаты определения линейности методики определения флавоноидов в цветках трехреберника

Рассчитанный коэффициент корреляции составляет $\geq 0,990$, что является критерием приемлемости для параметра валидации «Линейность».

Правильность методики была показана путём определения отклика по методу добавок стандартного образца рутина (табл. 1).

Таблица 1
Результаты определения правильности методики определения суммы флавоноидов в цветках трехреберника продырявленного

Уровень концентрации	Оптическая плотность	Определенное значение содержания суммы флавоноидов, мг/мл	Заданное значение содержания суммы флавоноидов, мг/мл	Отклик, %
80	0,37	0,000039	0,00004	97,5
80	0,38	0,00004	0,00004	100
80	0,36	0,000038	0,00004	95
100	0,47	0,00005	0,00005	100
100	0,46	0,000049	0,00005	98
100	0,48	0,000051	0,00005	102
120	0,56	0,000058	0,00006	96,7
120	0,58	0,000062	0,00006	103,3
120	0,57	0,000061	0,00006	101,6
Статистические характеристики			Результат	
Среднее значение			99,35	
Стандартное отклонение			2,75	
Коэффициент вариации			2,77	
Нижняя граница доверительного интервала (P=95%)			95,00	
Верхняя граница доверительного интервала (P=95%)			101,20	

Если коэффициент вариации <4 , следовательно, методика отвечает критерию «правильность».

Сходимость методики проверялась на 6 пробах при 100% содержании суммы флавоноидов (табл. 2).

Таблица 2
Результаты определения сходимости методики определения суммы флавоноидов в цветках трехреберника продырявленного

Проба	Оптическая плотность	Содержание суммы флавоноидов, %
1	0,46	2,61
2	0,48	2,72
3	0,46	2,61
4	0,46	2,61
5	0,47	2,66
6	0,47	2,66
Статистические характеристики		Результат
Наименьшее значение, %		2,61
Наибольшее значение, %		2,72
Среднее значение, %		2,65
Стандартное отклонение, %		0,04
Коэффициент вариации		1,67
Доверительный интервал, %		от 2,61 до 2,72

Если коэффициент вариации <4 и составил 1,67, следовательно, методика отвечает критерию «сходимость».

В рамках доказательства промежуточной прецизионности рассматривался такой фактор, как смена сотрудников, выполняющих анализ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, различия между средними значениями и стандартными откло-

нениями результатов сотрудников 1 и 2 случайны.

Таблица 3
Результаты определения промежуточной прецизионности методики

Статистические характеристики	Результат сотрудника А	Результат сотрудника В
Наименьшее значение, %	4,22	4,20
Наибольшее значение, %	4,27	4,25
Среднее значение, %	4,24	4,23
Стандартное отклонение, %	0,02	0,02
Коэффициент вариации	0,49	0,47
Доверительный интервал, %	от 4,22 до 4,27	от 4,2 до 4,25
F (5%, 5,5) = 7,74	Контрольное значение	2,637
t (5%, 10) = 3,495	Контрольное значение	0,799

Заключение

Разработана методика спектрофотометрического анализа флавоноидов в цветках трехреберника продырявленного (*Tripleurospermum perforatum flores*), выявлены оптимальные условия экстракции и протекания реакции комплексобразования флавоноидов с алюминия хлоридом. Проведена валидация методики по критериям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность.

Исследование проводилось при поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых – докторов наук МД-1730.2021.3. Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Сведения об авторах статьи:

Марахова Анна Игоревна – д.фарм.наук, доцент, профессор института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: agentcat85@mail.ru.

Елапов Александр Александрович – аспирант института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАУ ВО РУДН, вед. инженер лаборатории специальных методов анализа природных объектов и конструкционных материалов кафедры химии ФГБОУ ВО МГТУ имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет). Адрес: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская, 5, стр. E-mail: alexandreal3@ya.ru.

Бобкова Наталья Владимировна – д. фарм. н., профессор кафедры фармацевтического естествознания ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Жилкина Вера Юрьевна – к. фарм. н., доцент института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: zhilkina_vyu@pfur.ru.

Кузнецов Николай Николаевич – завлабораторией №3 кафедры химии ФГБОУ ВО МГТУ им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет). Адрес: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская, 5, стр. 1. E-mail: nkuzn21@ya.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велиханова, З.Р. Содержание биологически активных веществ в цветках трехреберника продырявленного / З.Р. Велиханова, А.И. Марахова, А.А. Сорокина // Фармация. – №8. – 2017. – С. 9-12.
2. Ильясов, И.Р. Индукционный период образования как характеристика антирадикальной активности ряда природных антиоксидантов / И.Р. Ильясов, В.Л. Белобородов, Н.А. Тюкавкина // Фармация. – 2008. – №8. – С. 14-17.
3. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в трехребернике непахучем / Блинова О.Л. [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2021. – №6. – С. 157-166.
4. Трухачев В.И. Сорные, лекарственные и ядовитые растения (альбом антропофитов) / В.И. Трухачев, Г.Р. Дорожко, Ю.А. Дударь. – М.: МААО; Ставрополь: АГРУС. – 2006. – 264 с.
5. New aspects in medicinal plants and pharmacognosy/ A. Tiezzi [et al.] JBBooks, Poznań, Poland. – 2017. – 167 p.
6. Servi, H., Composition and Acetylcholinesterase inhibition properties of Tripleurospermum inodorum (L.) Sch. Bip. Essential Oil from Istanbul / H. Servi, Y.Y. Yücel, K. Polatoğlu // A. J. Health Sci. - 2018. - Vol. 1, № 1. - P. 23-38.

REFERENCES

1. Velikhanova Z.R., Marakhova A.I., Sorokina A.A. The content of biologically active substances in the flowers of scentless mayweed (*Tripleurospermum perforatum*). Farmatsia. 2017. (8): 9-12 (in Russ.)
2. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Tyukavkina N.A. The induction period of formation as a characteristic of the antiradical activity of some natural antioxidants. Farmatsia. 2008.(8):14-17. (in Russ.)
3. Blinova O.L., Gileva A.A., Hlebnikov A.V., Belonogova V.D., Turyshev A.Y. Development of a method for quantitative determination of the amount of flavonoids in tripleurospermum inodorum's flowers. The journal of scientific articles health and education millennium. 2021(6):157-166. (In Russ).
4. Truhachev V.I., Dorozhko G.R., Dudar' YU.A. Sornye, lekarstvennye i yadovitye rasteniya (al'bom antropofitov) (Weed, medicinal and poisonous plants (album of anthropophytes)). Moscow: MAAO; Stavropol': AGRUS. 2006: 264. (In Russ).
5. Tiezzi A. [et al.] New aspects in medicinal plants and pharmacognosy. JBBooks, Poznań, Poland. 2017:167.
6. Servi, H., Yücel, Y.Y., Polatoğlu, K. Composition and Acetylcholinesterase inhibition properties of Tripleurospermum inodorum (L.) Sch. Bip. Essential Oil from Istanbul. A. J. Health Sci.2018. 1(1):23-38.

УДК 615.322

© Коллектив авторов, 2022

А.И. Марахова, Н.П. Сачивкина, С.Н. Панов, С.Н. Разумова
**РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА
 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА**
 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

По данным ВОЗ, воспалительными заболеваниями пародонта страдают до 95% взрослого населения. В ряде публикаций описаны лекарственные растения и препараты на их основе, эффективные для лечения полости рта. Обнаружено, что антимикробная активность растительных средств имеет большое значение при лечении заболеваний пародонта.

Цель – разработка средства на растительной основе с антимикробным эффектом для лечения воспалительных заболеваний полости рта.

Материал и методы. На основании литературных данных были отобраны 5 видов лекарственного растительного сырья и проанализирована антимикробная активность их спиртовых экстрактов.

Результаты. Были отобраны 3 вида лекарственного растительного сырья с наиболее выраженной зоной задержки роста микроорганизмов, на основе которых был разработан и зарегистрирован ополаскиватель для полости рта под коммерческим названием «Арт-Дентале Эксперт», эффективный в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Основные действующие компоненты данного средства – экстракты околоплодника граната, листьев эвкалипта и травы чабреца. Ополаскиватель «Арт-Дентале» показал более высокую эффективность по сравнению с препаратами сравнения «Стоматофит» и «Ротокан».

Ключевые слова: ополаскиватель для полости рта, растительные экстракты, антимикробная активность, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

A.I. Marakhova, N.P. Sachivkina, S.N. Panov, S.N. Razumova
**DEVELOPMENT OF A COMPLEX HERBAL REMEDY
 FOR THE PREVENTION OF INFLAMMATORY DISEASES
 OF THE ORAL CAVITY**

According to WHO, up to 95% of the adult population suffers from inflammatory periodontal diseases. A number of publications describe medicinal plants and preparations based on them that are effective for the treatment of the oral cavity. It has been found that the antimicrobial activity of herbal remedies is of great importance in the treatment of periodontal diseases.

The aim was to develop a plant-based remedy with an antimicrobial effect for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity.

Material and methods. Based on the literature data, five types of medicinal plant materials were selected and the antimicrobial activity of their alcoholic extracts was analyzed.

Results. Three types of medicinal plant materials were selected with the most pronounced zone of microorganism growth inhibition, on the basis of which an agent for the oral cavity (mouth rinse) with the commercial name «Art-Dentale Expert», effective against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, was developed and registered. The main active ingredients of the product are extracts of pomegranate pericarp, eucalyptus leaves and thyme herb. «Art-Dentale» rinse showed higher efficiency in comparison with the reference preparations «Stomatofit» and «Rotokan».

Key words: mouthwash, herbal extracts, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта распространены среди широких слоев населения. По данным ВОЗ, воспалительными заболеваниями пародонта страдают до 95% взрослого населения. Микробная контаминация полости рта может приводить к развитию таких распространенных заболеваний пародонта, как гингивит, стоматит, глоссит, пародонтит, периимплантит и др. [1].

Для лечения заболеваний слизистой оболочки рта используются многие лекарственные препараты. Их выбор зависит от характера течения воспалительного процесса (острый, обострение, хронический), наличия болевых ощущений, вида элементов поражения, в том числе с дефектом мягких тканей и состоянием гигиены полости рта. Установлена способность лекарственных растительных средств всасываться через слизистую оболочку рта, влиять на обменные процессы, повышать защитные свойства, нормализовать гомеостаз. Известно также их влияние на микрофлору, изменение ее состава и ферментативной активности. В ряде случаев при непереносимости лекарственных средств синтетической природы фитотерапия оказывается единственным выходом из положения [2]. В ряде публикаций описаны лекарственные растения и препараты на их основе, которые эффективны для лечения полости рта: тимьян ползучий, шалфей лекарственный [3,4], эвкалипт шаровидный [5], гранат [6,7], тысячелистник обыкновенный [8], зверобой продырявленный [9], виды дуба [10] и др.

Известно, что лекарственные растения обладают значительной антибактериальной активностью в отношении различных микроорганизмов, включая бактерии, вызывающие кариес зубов. Доказано, что за проявление противомикробной активности отвечают такие группы соединений, как дубильные вещества, терпеноиды, флавоноиды, алкалоиды и т. д. Было обнаружено, что их антимикробная активность имеет большое значение при лечении заболеваний пародонта [4].

Цель исследования – разработка средства на растительной основе с антимикробным эффектом для лечения воспалительных заболеваний полости рта.

Материал и методы

В опыте использовалось 5 видов образцов лекарственного растительного сырья одно-

го производителя – ООО фирма «Здоровье»:

- 1) трава чабреца (*Thymus serpyllum*),
- 2) листья эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis*),
- 3) кора дуба обыкновенного (*Quercus robur*),
- 4) трава тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium*),
- 5) трава зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*),

а также лабораторный образец околоплодника граната обыкновенного (*Punica granatum*).

Опытные экстракты каждого из представленных растений получали методом дробной перколяции из указанных видов сырья в соответствии с фармакопейной статьёй (ГФ XIV, ОФС 1.4.1.0021.15). Для каждого растительного сырья были получены извлечения с использованием 95%, 70% и 50% водных растворов этанола по следующей методике:

Из измельченного воздушно-высушенного сырья брали навеску массой около 20 г (точная навеска). Отмеряли по 100 мл водных растворов этанола 50%, 70% и 95% (5-кратные объемы экстрагента по отношению к массе навески сырья). Навески сырья помещали в перколятор объемом 300 мл, заливали небольшим количеством экстрагента на 1 час для набухания. Затем заливали экстрагентом «до зеркала», настаивали в течение 24 часов. 1/3 часть сливали, а к содержимому перколяторов добавляли оставшиеся количества экстрагентов «до зеркала» и настаивали 24 часа. Скорость перколяции составляла 10 мл/мин. Извлечения сливали. Вытяжки идентичных видов сырья объединяли и полученные извлечения оставляли на 2 суток при температуре 8° С для осаждения балластных веществ. Затем фильтровали через воронки с фильтровальной бумагой Whatman №1, используя колбу Бунзена, подсоединенную к вакуумному насосу.

Для изучения антимикробных свойств приготовленных растворов в качестве испытуемых микроорганизмов были выбраны: *Staphylococcus aureus* (грамположительного микроорганизма), *Escherichia coli* (грамотрицательного микроорганизма), *Candida albicans*.

Культивация бульонной культуры проводилась после размораживания, объемом 100

мкл вносили в 10 мл сердечно-мозговой бульон (HIMEDIA® M210, Индия) для бактериальных культур и Сабуро бульон (SDB, HIMEDIA® M033-500G). Культивировали 24 часа при температуре 37°C. После культивирования бульонную культуру центрифугировали в течение 10 минут - 2400 rpm (центрифуга ELMi SkyLine CM-6M). Бактериальную суспензию для посева готовили из микробного осадка по стандарту мутности 0,5 (McFarland, HIMEDIA) в физиологическом растворе (0,9% NaCl).

Полученную бактериальную суспензию объемом 100 мкл засеивали методом «газона» на агар Мюллера – Хинтона (HIMEDIA® M211, Индия) – 15 мл среды, чашка 90 мм.

Для исследования опытных образцов экстрактов на поверхности агара размещали бумажные диски размером 3 мм, пропитанные соответствующим экстрактом в объеме 20 мкл. В качестве отрицательного контроля (К-) был использован стерильный физиологический раствор хлорида натрия концентрацией 0,9%, а в качестве положительного контроля и сравнения антимикробной активности были

выбраны распространенные на рынке лекарственных средств «Стоматофит» и «Ротокан». Также был поставлен контрольный диск с водным раствором этанола соответствующей концентрации (95%, 70%, 50%), в подтверждение или опровержение активности самого экстрагента.

В связи с тем, что различные биологически активные вещества могут ингибировать или потенцировать действие друг друга было решено изучить антибактериальную активность по ранее описанной схеме различных комбинаций из трех настоек, взятых в различных соотношениях.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования моноэкстрактов на наличие антибактериальной активности в отношении *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 2582) было установлено, что только три из шести обладают выраженным антагонистическим действием. Остальные же показали результат или на уровне экстрагента – водного раствора этанола (контроль), или немного превышающий его (табл. 1).

Таблица 1

Результаты исследования антибактериальной активности изучаемых извлечений в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*

Микроорганизм	Escherichia coli			Staphylococcus aureus		
	95	70	50	95	70	50
Концентрация спирта этилового для получения извлечения, %						
Объект исследования	Зона задержки роста микроорганизмов, мм					
Спирт этиловый	9	8	8	8	7	7
Эвкалипта настойка	9	10	15	9	12	17
Тысячелистника настойка	10	8	11	14	9	12
Зверобоя настойка	10	12	8	5	9	7
Дуба настойка	11	12	8	15	9	7
Чабреца настойка	14	12	8	17	9	9
Граната настойка	12	17	14	14	17	16

Согласно полученным данным обнаружено, что наиболее выраженную активность в подавлении роста микроорганизмов проявили:

1. Настойка граната (*Punica granatum*) при использовании в качестве экстрагента 70% спирта этилового.

2. Настойка чабреца (*Thymus serpyllum*) при использовании в качестве экстрагента 95% спирта этилового.

3. Настойка эвкалипта (*Eucalyptus viminalis*) при использовании в качестве экстрагента 50% спирта этилового.

В отношении *Candida albicans* (Y-3108) исследуемые настойки активности не проявили.

Далее на наличие антибактериальной активности в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* исследовали восемь трехкомпонентных настоек, полученных путем смешивания отдельных настоек в различных соотношениях, показав-

ших лучшие результаты (выделены в табл. 1) (табл. 2).

Обнаружено, что наибольшая активность в отношении ингибирования роста микроорганизмов присуща смеси настоек эвкалипта (50%), чабреца (95%) и граната (70%) в соотношении компонентов 1:1:1 с зонами задержки роста в размере 14 мм у *E. coli*, 12 мм у *St. aureus* и 8 мм у *C. albicans*. Полученная смесь настоек оказалась более эффективной по сравнению с препаратами Стоматофит и Ротокан.

В дальнейшем эти исследования послужили основой для разработки рецептуры ополаскивателя для полости рта под торговым названием «Арт-дентале» с использованием в качестве экстрагента пропиленгликоля соответствующей концентрации. Пропиленгликоль был выбран в связи с тем, что он менее раздражителен для слизистой оболочки полости рта, чем этанол. Экстракцию проводили

двукратно с применением электроимпульсно-го плазменно-динамического метода на базе ООО «КорольФарм».

Получали экстракты из граната околоплодника, эвкалипта листьев и чабреца травы

по отдельности (табл. 3). Затем их смешивали в соотношении 1:1:1 и определяли антими-робную и антимикотическую активность по-лученного средства без разведения и в разве-дении с водой.

Таблица 2

Результаты исследования антибактериальной и антимикотической активности трехкомпонентных настоек			
Зона задержек роста, мм			
Смесь настоек, соотношение	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Эвкалипта/Чабреца/Граната1:1:1	14	15	8
Эвкалипта/Чабреца/Граната1:4:1	6	12	8
Эвкалипта/Чабреца/Граната1:1:4	11	12	9
Эвкалипта/Чабреца/Граната4:1:1	13	12	5
Зверобоя/Чабреца/Дуба1:1:1	5	0	0
Эвкалипта/Чабреца/Тысячелистника1:1:1	6	8	0
Дуба/Зверобоя/Тысячелистника1:1:1	0	5	0
Тысячелистника/Зверобоя/Эвкалипта1:1:1	8	5	0
Препарат сравнения			
Стоматофит	12	7	5
Ротокан	8	5	5

Таблица 3

Наименование компонента и со-держание, г	Рецептуры экстрактов, входящих в состав ополаскивателя для полости рта «Арт-дентале»		
	Рецептура 1	Рецептура 2	Рецептура 3
	Вода – 25,710	Вода – 42,850	Вода – 8,570
	Пропиленгликоль – 59,990	Пропиленгликоль – 47,850	Пропиленгликоль – 77,130
	Граната околоплодник – 14,000	Эвкалипта листья – 14,000	Чабреца трава – 14,000
	Сорбат калия – 0,100	Сорбат калия – 0,100	Сорбат калия – 0,100
	Бензоат натрия – 0,100	Бензоат натрия – 0,100	Бензоат натрия – 0,100
	Лимонная кислота – 0,100	Лимонная кислота – 0,100	Лимонная кислота – 0,100

Опытные образцы экстрактов объемом 15 мкл вносили в лунку, поскольку метод диффузии дисков в агар для пропиленгликолевых экстрактов не применим. Вносимые образцы представлены в 2-х вариантах: исходный и разведенный 1:2 в физиологическом растворе 0,9% NaCl (1к1). В качестве отрицательного контроля (K_2^-) был выбран стерильный физиологический раствор хлорида натрия. В качестве положительного контроля (K^+) использо-

вали тест-диск с цефтазидимом и клавулановой кислотой ($CAC^{30/10}$ - цефтазидим 30 мкг/ клавулановая кислота 10 мкг. HIMEDIA®, Индия). Также для каждого из образцов был подобран второй отрицательный контроль (K_1^-), соответствующий изначальному растворителю (90%, 70% и 50% пропиленгликоль; раствор пропиленгликоля и дистиллированной воды 1:1).

Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Образец/концентрация пропиленгликоля	<i>St. aureus</i> ATCC 6538 (Гр+)- М 1					<i>E. coli</i> ATCC 2582(Гр-)-М 2				
	K^+	K_1^-	K_2^-	1	1к1	K^+	K_1^-	K_2^-	1	1к1
Ополаскиватель «Арт-Дентале» / 71,6%	14	0	0	10	8	10	0	0	16	13
Ополаскиватель «Арт-Дентале», разведенный водой 50:50	14	0	0	10	8	10	0	0	11	9
Экстракт околоплодника граната / 70%	12	0	0	12	10	7	0	0	15	14
Экстракт травы чабреца / 95%	12	0	0	10	8	12	0	0	9	6
Экстракт листьев эвкалипта / 50%	12	0	0	8	5	13	0	0	12	10

Как видно из представленных данных, ополаскиватель для полости рта «Арт-дентале» обладает противомикробными свойствами, практически не уступающими положительному контролю и сохраняет эффективность в отношении *St. Aureus* даже при разведении водой в два раза.

Заключение

В ходе исследования были подобраны условия получения настоек на основе листьев эвкалипта, травы чабреца и кожуры граната,

проявляющих антибактериальное и антимикотическое действие. Разработан ополаскиватель для полости рта, проявляющий активность в подавлении роста штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. В состав ополаскивателя вошли пропиленгликолевые экстракты околоплодника граната с концентрацией экстрагента 70%, травы чабреца с концентрацией экстрагента 95%, листьев эвкалипта с концентрацией экстрагента 50%, смешанные в соотношении 1:1:1, а также консерванты –

сорбат калия бензоат натрия, лимонная кислота в количестве 0,300 %.

Исследование проводилось при поддержке гранта Президента РФ для молодых

ученых – докторов наук МД-1730.2021.3. Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Сведения об авторах статьи:

Марахова Анна Игоревна – д.фарм.наук, доцент, профессор института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: agentcat85@mail.ru.

Сачивкина Надежда Павловна – к.б.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГАУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Панов Сергей Николаевич – аспирант института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Разумова Светлана Николаевна – д.м.н., профессор, завкафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Охрана здоровья полости рта [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health1> (дата обращения 3.04.2022)
2. Гончарова, Е.И. Препараты лекарственных растений в лечении заболеваний слизистой оболочки рта / Е.И. Гончарова // Российский стоматологический журнал – 2015. – №19 (4). – С. 55-57.
3. Herbs in dentistry / J. B. Taheri [et al.] // International Dental Journal -2011- vol. 61, №6. – P. 287-296.
4. Puranik, M. Current Treatments for Oral Health Problems / M. Puranik, A.Yashoda // International Journal of Advanced Health Sciences.- 2015. – vol. 1 - P. 26-32.
5. Anushya, P. Role of herbal medicine in dental health. A Detailed Review / P. Anushya, A. Jothi Priya, L. Arivarasu // European Journal of Molecular & Clinical Medicine.- 2020.- vol. 7, №1. – P. 2185-2196
6. Prasad, D. Punica granatum: A review on its potential role in treating periodontal disease/ D. Prasad, R. Kunnaiah // J. Indian Soc. Periodontol. – 2014. – vol. 18, №4. - P. 428–432.
7. Punica granatum peel extract as adjunct irrigation to nonsurgical treatment of chronic gingivitis. [Электронный ресурс] / E. G. Eltay [et al.] // Complementary Therapies in Clinical Practice. – 2021.- vol.43. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388121000827?via%3Dihub> (дата обращения 02.04.2022).
8. Şener, B. Herbal Extracts Used in Dental Disorders / B. Şener, M. Kiliç // Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. – 2019. - vol.19, №1. – P. 14107-14111.
9. Hypericum perforatum extract in burning mouth syndrome / Sardella A. [et al.] // J Oral Pathol Med.- 2008. – vol. 37, №7.- P. 395-401.
10. Can Plant Materials Be Valuable in the Treatment of Periodontal Diseases? Practical Review / A. Go’sciniak [et al.] // J. Pharmaceutics. – 2021. – vol. 13. – P.2185.

REFERENCES

1. Oral health [electronic resource] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health1> (date of application 3.04.2022) (in Engl.)
2. Goncharova E. I. Preparations of medicinal plants in treatment of diseases of the oral mucosa. Russian journal of dentistry. 2015. №19 (4):55–57 (in Russ.)
3. Taheri J. B. [et al.] Herbs in dentistry. International Dental Journal. 2011. 61(6):287-296. (in Engl.)
4. Puranik M., Yashoda A. Current Treatments for Oral Health Problems. International Journal of Advanced Health Sciences. 2015. 1: 26-32. (in Engl.)
5. Anushya, P., Jothi Priya A., Arivarasu L. Role of herbal medicine in dental health. A Detailed Review. European Journal of Molecular & Clinical Medicine. 2020. 7(1):2185-2196 (in Engl.)
6. Prasad D., Kunnaiah R. Punica granatum: A review on its potential role in treating periodontal disease. J. Indian Soc. Periodontol. 2014. 18(4):428–432.
7. Eltay [et al.] E. G. Punica granatum peel extract as adjunct irrigation to nonsurgical treatment of chronic gingivitis. [electronic resource]. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2021. 43. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388121000827?via%3Dihub> (date of application 02.04.2022) (in Engl.)
8. Şener B., Kiliç M. Herbal Extracts Used in Dental Disorders. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research. 2019. 19(1):14107-14111. (in Engl.)
9. Sardella A. [et al.] Hypericum perforatum extract in burning mouth syndrome. J Oral Pathol Med. 2008. 37(7):395-401. (in Engl.)
10. A. Go’sciniak [et al.] Can Plant Materials Be Valuable in the Treatment of Periodontal Diseases? Practical Review. J. Pharmaceutics. 2021. 13:2185.

УДК 547.814.5:543.422.3-76:581.192.2(470.638)

© Коллектив авторов, 2022

Э.Т. Оганесян, Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.М. Червонная, И.И. Харченко
СОДЕРЖАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТАХ
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, г. Пятигорск

Для количественного определения фенольных соединений в растительных объектах широко используется методика, основанная на реакции полифенолов с реактивом Фолина–Чокальтеу.

Цель данной работы состояла в определении содержания веществ фенольной природы в растительных объектах. Нами были отобраны образцы, имеющие в составе значительное количество флавоноидов, дубильных веществ, фенолокислот.

Материал и методы. Для исследования использовали извлечения из исследуемых объектов, полученные экстракцией сырья спиртом этиловым 50%, 70%, 90% и водой очищенной. Калькуляцию фенольных соединений проводили по калибровочной кривой взаимодействия кислоты галловой с реактивом Фолина–Чокальтеу.

Результаты. Наибольшее содержание суммы ($25,2 \pm 0,3\%$) фенольных соединений наблюдается в извлечении из травы вербейника точечного, полученном экстракцией 50% спиртом этиловым. Стабилизация полученных комплексов наблюдалась в течение 45–60 мин. Спектрофотометрическим методом проведена оценка содержания суммы полифенольных соединений в растительных объектах в пересчете на кислоту галловую с реактивом Фолина–Чокальтеу.

Ключевые слова: фенольные соединения, реактив Фолина–Чокальтеу, галловая кислота, спектрофотометрический метод.

E.T. Oganesyanyan, D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova, N.M. Chervonnaya, I.I. Kharchenko
CONTENT OF PHENOLIC COMPOUNDS IN PLANTS

For the quantitative determination of phenolic compounds, a technique based on the reaction of polyphenols with the Folin-Ciocalteu reagent is widely used.

The purpose of this work was to determine the content of substances of phenolic nature in plant objects. We have selected samples containing significant amounts of flavonoids, tannins, phenolic acids.

Material and methods. For the study, extracts from the objects under study were used, obtained by extracting raw materials with ethyl alcohol 50%, 70%, 90% and purified water. Calculation of phenolic compounds was carried out according to the calibration curve of the interaction of gallic acid with the Folin-Ciocalteu reagent.

Results. The highest content of the sum of phenolic compounds – $25,2 \pm 0,3\%$ is observed in the extract from the grass *Lysimachia punctata*, obtained by extraction with 50% ethyl alcohol. The stabilization of the obtained complexes was observed within 45–60 min. The spectrophotometric method made it possible to estimate the content of the total polyphenolic compounds in plant objects in terms of gallic acid with the Folin-Ciocalteu reagent.

Key words: phenolic compounds, Folin-Ciocalteu reagent, gallic acid, spectrophotometric method.

Среди спектроскопических методов количественного определения в растительных образцах фенольных соединений, которые являются обширным классом веществ вторичного метаболизма растений, широко используется методика, основанная на реакции полифенолов в щелочной среде с разнолигандным гетерополикомплексом структуры Доусона – реактивом Фолина–Чокальтеу [1–3,9]. Данный реактив представляет собой раствор смеси солей фосфорно-вольфрамовой ($H_3PW_{12}O_{40}$) и фосфорно-молибденовой кислот ($H_3PMo_{12}O_{40}$), которые при взаимодействии с фенольными соединениями в щелочной среде восстанавливаются до смеси оксидов вольфрама (W_8O_{23}) и молибдена (Mo_8O_{23}) с последующим образованием окрашенных в синий цвет комплексов (вольфрамовая синь или гетерополисини).

Интенсивность окраски комплексов пропорциональна количеству фенольных соединений. Наличие сульфата лития в реактиве Фолина–Чокальтеу предотвращает возможное осаждение натриевых солей [1,2,3].

Недостатком данного метода является неизбирательность реагента по отношению к большому числу восстановителей, таких как аскорбиновая кислота и другие органические кислоты, а также сахара. Однако данным методом можно определить суммарное содержание полифенольных соединений в растительных объектах [1,3].

Нами были отобраны образцы, содержащие значительное количество фенольных соединений, таких как флавоноиды, дубильные вещества, фенолокислоты. Они обладают выраженным терапевтическим действием, высокой физиологической активностью и низкой токсичностью [4–6].

Исследуемыми объектами явились: соцветия *Tagetes patula* L. и *Tagetes erecta* L.,

Gaillardia pulchella Foug. и *Sorbaria sorbifolia* (L.) A. Braun; *Grossularia reclinata* (L.) Mill., *Ribes nigrum* L., *Pyrus communis* L., *Malus domestica* Borkh., *Populus nigra* L., *Morus nigra* L., *Morus alba* L. и *Morus bombycis* Koidz; *Cucurbita pepo* L. и *Cucurbita turbaniformis* Aief.; *Lysimachia punctata* L. Сырье было собрано в период 2020–2021 гг. на территории Ставропольского и Краснодарского краев.

Таким образом, цель работы состояла в том, чтобы определить содержание веществ фенольной природы в растительных объектах.

Материал и методы

Анализируемые извлечения из исследуемых объектов были получены экстракцией водой очищенной и спиртом этиловым различной концентрации: 90%, 70%, 50%. Далее фенольные соединения в полученных извлечениях определяли по методике А.А. Волкова [7].

Требуемое количество реактива Фолина–Чокальтеу определяли по максимальному значению оптической плотности поглощения гетерополисиней.

Содержание фенольных соединений находили по калибровочной кривой, а уравнение градуировочного графика имеет вид: $y = 1746x + 0,002$ [6,8].

При определении общего содержания фенольных соединений использовали $V_a = 0,2$ мл для извлечений, полученных из листьев *Morus nigra* L., $V_a = 0,3$ мл для извлечений, полученных из мякоти *Cucurbita pepo* L., а $V_a = 0,1$ мл для остальных объектов.

Концентрацию фенольных соединений в пересчете на кислоту галловую рассчитывали по формуле [6,8]:

$$X = \frac{C \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot 100}{a \cdot V_a \cdot (100 - W)}, \text{ где}$$

C – концентрация фенольных соединений в исследуемом извлечении, найденная по

градуировочному графику, г/100мл; а – навеска сырья, г; V_a – объем аликвоты, мл; W_1 , W_2 – объемы мерных колб, мл; W – потеря в массе при высушивании, %

Результаты и обсуждение

Для исследования использовали извлечения из исследуемых объектов, полученных экстракцией спиртом этиловым 90%, 70%, 50% и водой очищенной. Следует отметить, что максимальное суммарное содержание фенольных соединений у всех объектов наблюдается в извлечениях, полученных спиртом этиловым 50%.

Для расчета суммарного содержания

фенольных соединений в анализируемых растительных объектах проводили построение калибровочного графика, отражающего зависимость оптической плотности раствора галловой кислоты от ее концентрации г/100 мл. В качестве внутреннего стандарта использовали кислоту галловую [2,6,8].

Далее, проанализировав спектры поглощения комплекса – гетерополисини, мы изучили стабильность окраски комплекса извлечений, полученных экстракцией 50% спиртом этиловым из растительных объектов с реактивом Фолина-Чокальтеу. Результаты представлены на рисунке и в таблице.

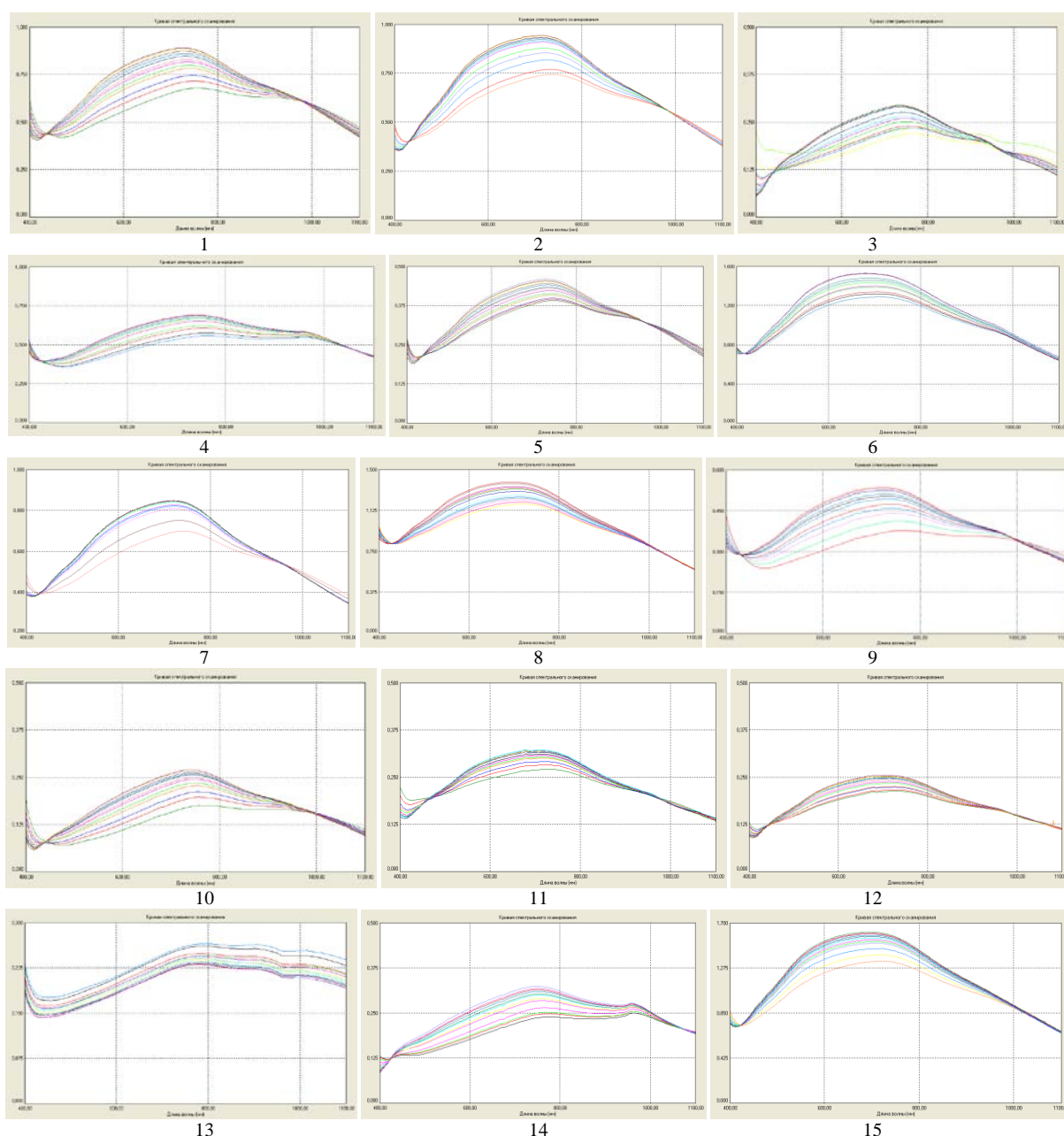


Рис. УФ-спектры поглощения комплексов извлечений, полученных экстракцией 50% спиртом этиловым из растительных объектов с реактивом Фолина-Чокальтеу во времени:

1 – *Tagetes patula* L.; 2 – *Tagetes erecta* L.; 3 – *Gaillardia pulchella* Foug.; 4 – *Sorbaria sorbifolia* (L.) A. Braun; 5 – *Grossularia reclinata* (L.) Mill.; 6 – *Ribes nigrum* L.; 7 – *Pyrus communis* L.; 8 – *Malus domestica* Borkh.; 9 – *Populus nigra* L.; 10 – *Morus nigra* L.; 11 – *Morus alba* L.; 12 – *Morus bombycis* Koidz; 13 – *Cucurbita pepo* L.; 14 – *Cucurbita turbaniformis* Aief.; 15 – *Lysimachia punctata* L.

Стабильность окраски комплекса извлечений, полученных экстракцией
50% спиртом этиловым из растительных объектов с реактивом Фолина-Чокальтеу

Название сырья		Время экспозиции, мин											
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
		Значение оптической плотности (I) и содержание фенольных соединений (II), %											
1	I	0,68	0,72	0,75	0,78	0,80	0,81	0,83	0,85	0,86	0,87	0,89	0,89
	II	10,55	11,17	11,64	12,11	12,42	12,58	12,89	13,20	13,4	13,5	13,8	13,8
2	I	0,75	0,77	0,82	0,86	0,88	0,91	0,92	0,93	0,93	0,94	0,94	0,95
	II	11,64	11,95	12,73	13,35	13,66	14,13	14,29	14,44	14,4	14,6	14,6	14,8
3	I	0,22	0,22	0,23	0,24	0,24	0,25	0,26	0,27	0,28	0,29	0,29	0,30
	II	3,39	3,39	3,55	3,70	3,70	3,86	4,02	4,17	4,33	4,48	4,48	4,64
4	I	0,58	0,58	0,61	0,62	0,65	0,66	0,67	0,68	0,68	0,69	0,69	0,68
	II	8,99	8,99	9,46	9,62	10,10	10,24	10,40	10,55	10,6	10,7	10,7	10,6
5	I	0,39	0,40	0,40	0,41	0,42	0,42	0,43	0,43	0,44	0,45	0,46	0,45
	II	6,04	6,19	6,19	6,35	6,51	6,51	6,66	6,66	6,82	6,97	7,13	6,97
6	I	1,29	1,32	1,32	1,34	1,39	1,40	1,43	1,44	1,46	1,48	1,53	1,53
	II	20,05	20,51	20,51	20,82	21,60	21,76	22,22	22,25	22,7	23,0	23,8	23,8
7	I	0,70	0,75	0,81	0,82	0,83	0,84	0,84	0,84	0,85	0,85	0,84	0,84
	II	10,86	11,64	12,58	12,73	12,89	13,04	13,04	13,04	13,2	13,2	13,0	13,0
8	I	1,18	1,21	1,23	1,24	1,25	1,27	1,3	1,32	1,33	1,34	1,35	1,39
	II	18,33	18,80	19,11	19,27	19,42	19,73	20,20	20,51	20,7	20,8	20,9	21,6
9	I	0,38	0,41	0,44	0,46	0,48	0,50	0,51	0,51	0,53	0,54	0,54	0,53
	II	5,88	6,35	6,82	7,13	7,44	7,78	7,91	7,91	8,22	8,37	8,37	8,22
10	I	0,18	0,20	0,21	0,23	0,24	0,25	0,25	0,26	0,26	0,26	0,27	0,27
	II	1,39	1,56	1,62	1,77	1,85	1,93	1,93	2,01	2,01	2,01	2,09	2,09
11	I	0,27	0,28	0,29	0,30	0,30	0,31	0,31	0,31	0,32	0,32	0,324	0,32
	II	4,17	4,33	4,48	4,64	4,64	4,79	4,79	4,79	4,95	4,95	5,01	4,95
12	I	0,21	0,22	0,22	0,23	0,23	0,24	0,24	0,25	0,25	0,25	0,26	0,26
	II	3,24	3,39	3,39	3,55	3,55	3,70	3,70	3,86	3,86	3,86	4,02	4,02
13	I	0,21	0,22	0,23	0,23	0,24	0,24	0,24	0,25	0,25	0,26	0,26	0,27
	II	1,08	1,13	1,18	1,18	1,23	1,23	1,23	1,29	1,29	1,34	1,34	1,39
14	I	0,24	0,25	0,25	0,27	0,29	0,29	0,30	0,30	0,31	0,31	0,32	0,32
	II	3,70	3,86	3,86	4,17	4,48	4,48	4,64	4,64	4,79	4,79	4,95	4,95
15	I	1,34	1,40	1,46	1,51	1,53	1,55	1,56	1,58	1,59	1,60	1,62	1,61
	II	20,82	21,76	22,69	23,47	23,78	24,63	24,25	24,56	24,7	24,9	25,2	25,0

Примечание. 1 – *Tagetes patula* L.; 2 – *Tagetes erecta* L.; 3 – *Gaillardia pulchella* Foug.; 4 – *Sorbaria sorbifolia* (L.) A. Braun; 5 – *Grossularia reclinata* (L) Mill.; 6 – *Ribes nigrum* L.; 7 – *Pyrus communis* L.; 8 – *Malus domestica* Borkh.; 9 – *Populus nigra* L.; 10 – *Morus nigra* L.; 11 – *Morus alba* L.; 12 – *Morus bombycis* Koidz; 13 – *Cucurbita pepo* L.; 14 – *Cucurbita turbaniformis* Aief.; 15 – *Lysimachia punctata* L.

Наибольшее содержание суммы фенольных соединений наблюдается в извлечении из травы вербейника точечного (*Lysimachia punctata* L.), полученном экстракцией 50% спиртом этиловым. Извлечение составило $25,2 \pm 0,3\%$, время экспозиции – 55 мин.

Выводы

Спектрофотометрическим методом произведена оценка содержания суммы полифенольных соединений в растительных объектах в пересчете на кислоту галловую. Стабилизация полученных комплексов наблюдалась в течение 45-60 мин.

Сведения об авторах статьи:

Оганесян Эдуард Тоникович – д.фарм.н, профессор, завкафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: edwardov@mail.ru.

Поздняков Дмитрий Игоревич – к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Аджирахметова Симилла Леонтьевна – к.фарм.н., доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: similla503@mail.ru.

Червонная Надежда Михайловна – к.фарм.н., доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: nadezhda.chervonnaya@yandex.ru.

Харченко Ирина Ивановна – техник по ТСО кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: irinselina@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьева, Н.А. Спектроскопическое определение содержания фенольных соединений в растениях, подверженных антропогенному влиянию / Н.А. Соловьева, С.Д. Хижняк, П.М. Пахомов // Вестник Тверского государственного университета. Серия «Химия». – 2019, № 2(36). – С. 95-106.
2. Николаева, Т.Н. Метод определения суммарного содержания фенольных соединений в растительных экстрактах с реактивом Фолина-Денниса и реактивом Фолина-Чокальтеу: модификация и сравнение / Т.Н. Николаева, П.В. Лапшин, Н.В. Загоскина // Химия растительного сырья. – 2021. – № 2. – С. 291-299.

3. Денисенко, Т.А. Особенности взаимодействия 18-молибдодифосфата и реактива Фолина-Чокальтеу с фенольными соединениями / Т.А. Денисенко, А.Б. Вишникин, Л.П. Цыганок // Аналитика и контроль. – 2015. – № 19 (3). – С. 242-251.
4. Пеливанова, С.Л. Полифенольный состав листьев крыжовника отклоненного и шелковицы черной / С.Л. Пеливанова, И.И. Селина, О.А. Андреева, Э.Т. Оганесян // Научные ведомости Белгородского гос. ун-в. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – №22 (141), Вып. 20/1. – С. 170-173.
5. Химический состав и биологическая активность некоторых представителей семейств Asteraceae, Primulaceae, Grossulariaceae и Rosaceae / Н.М. Червонная [и др.] //Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 11-1 (101). – С. 179-184.
6. Аджихметова, С.Л. Содержание фенолов (в том числе флавоноидов) и антиоксидантов в листьях *Viscum album L.* и *Pyrus communis L.* / С.Л. Аджихметова, Н.М. Червонная, Д.И. Поздняков, Э.Т. Оганесян // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 15-22.
7. Волкова А.А. Исследование полифенольных соединений одно- и двулетних побегов вишни обыкновенной (*Cerasus vulgaris Mill.*):дис.... канд. фарм. наук : 14.04.02 / Волкова Алла Андреевна. – Пятигорск, 2011. – 159 с.
8. Леонова, В.Н. Количественное определение суммы фенольных соединений в плодах *Rhus typhina (L.)* / В.Н. Леонова, И.В. Попов, О.И. Попов, В.П. Зайцев // Химия растительного сырья. – 2019. – № 1. – С. 225-232.
9. Blainski A., Lopes G.C., Palazzo de Mello J.C.P. // Molecules. 2013. V.18. P. 6852–6865.

REFERENCES

1. Solovieva N.A., Khizhnyak S.D., Pakhomov P.M. The content determination of plant phenolic compounds subjected to anthropogenic impact. Vestnik tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Series: chemistry. 2019, № 2(36):95–106. (in Russia)
2. Nikolaeva T.N., Lapshin P.V., Zagoskina N.V. Method for determining the total content of phenolic compounds in plant extracts with folin-denis reagent and folin-chocalteu reagent: modification and comparison. Khimija rastitel'nogo syr'ja. 2021. № 2:291–299. (in Russia)
3. Denisenko T.A., Vishnikin A.B., Tsiganok L.P. Reaction features of 18-molibdodiphosphate and folin-ciocalteu reagent with phenolic compounds. Analytics and control. 2015. № 19 (3):242-251. (in Russia)
4. Pelivanova, S.L., Selina I.I., Andreeva O.A., Oganessian Je.T. Polifenol'nyj sostav list'ev kryzhovnika otklonennogo i shelkovicy chernoj (Polyphenolic composition of the leaves of gooseberry and black mulberry). Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gos. univ. Serija Medicina. Farmacija. 2012. №22 (141): 170–173. (in Russia)
5. Chervonnaya N.M., Adjiakmetova S.L., Pozdnyakov D.I., Papayani O.I., Tukhovskaya N.A., Oganessian S.O. Chemical composition and biological activity of some members of the asteraceae, primulaceae, grossulariaceae and rosaceae families. International research journal 2020. № 11,1 (101): 179-184. (in Russia)
6. Adzhiahmetova S.L., Chervonnaya N.M., Pozdnjakov D.I., Oganessian E.T. The content of phenols (including flavonoids) and antioxidants in the leaves of *Viscum album L.* and *Pyrus communis L.* Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021. 24, № 2: 15-22. (in Russia)
7. Volkova A.A. Issledovanie polifenol'nyh soedinenij odno- i dvuletnih pobegov vishni obyknovnojj (*Cerasus vulgaris Mill.*) (Investigation of polyphenolic compounds of one- and two-year-old shoots of common cherry (*Cerasus vulgaris Mill.*):dis.... канд. фарм. наук : 14.04.02, 2011:159 (in Russia)
8. Leonova V.N., Popov I.V., Popov O.I., Zajcev V.P. Kolichestvennoe opredelenie summy fenol'nyh soedinenij v plodah *Rhus typhina (L.)* (Quantitative determination of the amount of phenolic compounds in the fruits of *Rhus typhina (L.)*) Khimija rastitel'nogo syr'ja. 2019. № 1: 225-232. (in Russia)
9. Blainski A., Lopes G.C., Palazzo de Mello J.C.P. Molecules. 2013. V.18: 6852–6865. (in English)

УДК 547.589.4 + 615.262

© Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, С.В. Чащина, 2022

Ф.В. Собин, Н.А. Пулина, С.В. Чащина
**РАНОЗАЖИВЛЯЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ
 НА ОСНОВЕ ГЕТАРИЛАМИДОВ 4-R-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ
 КИСЛОТ**

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
 Минздрава России, г. Пермь*

Цель исследования – разработка экспериментальных гелей на основе гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и изучение их ранозаживляющего действия на модели *in vivo*.

Материал и методы. Получены экспериментальные мягкие лекарственные формы на гидрофильной мазевой основе Макрогол 400 - Макрогол 1500 (4:1), содержащие в качестве активных компонентов гетариламиды 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и обладающие выраженным сочетанным антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием. Влияние на заживление линейных асептических ран кожи изучали ранотензиометрическим методом.

Результаты и обсуждение. Изучена ранозаживляющая активность гидрофильной на мазевой основе Макрогол 400 - Макрогол 1500 (4:1), мази «Левомеколь» и 3-х опытных образцов мазей. Установлено, что ранозаживляющий эффект оказывают 2 мазевые композиции по сравнению с контролем, их действие сопоставимо с активностью препарата сравнения и не угнетает при этом процессы репаративной регенерации у животных. Таким образом, в ходе исследования выявлена экспериментальная мягкая лекарственная форма, превышающая показатели препарата сравнения, что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения производных амидов α -оксокарбоновых кислот.

Ключевые слова: гетариламиды 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, экспериментальные гели, ранозаживляющая активность.

F.V. Sobin, N.A. Pulina, S.V. Chashchina
**WOUND HEALING ACTIVITY OF EXPERIMENTAL GELS BASED
 ON 4-R-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENIC ACID HETERYLAMIDES**

Purpose: development of experimental gels based on 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acid heterylamides and study of their wound-healing effect on an *in vivo* model.

Material and methods. Experimental semi-solid dosage forms based on a hydrophilic ointment base Macrogol 400 - Macrogol 1500 (4:1), containing 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acid hetarylamides as active components, which have a pronounced combined antibacterial, antifungal and anti-inflammatory action. The effect on the healing of linear aseptic skin wounds was studied by the method of wound-tensiometry.

Results and discussion. The wound healing activity of the hydrophilic ointment base Macrogol 400 - Macrogol 1500 (4:1), ointment «Levomekol» and 3 prototypes of ointments was studied. It was found that two ointment compositions have a wound-healing effect compared to the control, their action is comparable to the activity of the reference drug and does not inhibit the processes of reparative regeneration in animals. An experimental gel exceeding the indicators of the comparison drug was found, which indicates the prospects for further study of derivatives of amides of α -oxocarboxylic acids.

Key words: heterylamides of 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids, experimental gels, wound healing activity.

Быстрое и эффективное лечение ран, полученных в результате травм различного происхождения, остается одним из актуальных вопросов современной медицинской и ветеринарной практики. Отмечается высокий интерес к ранозаживляющим композициям на основе источников природного происхождения [1-3], которые зачастую ограничены ареалом ресурсной базы, имеют различные побочные эффекты, способны вызывать сенсibilизацию организма ввиду сложного химического состава. Использование в качестве регенеративных компонентов продуктов органического синтеза способно решить ряд подобных проблем. Ранее показано, что производные 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот при низкой острой токсичности обладают антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием и могут быть полезными при лечении инфицированных ран [4-7]. Кроме того, в ряде данных соединений обнаружено вещество, обладающее выраженным ранозаживляющим действием [8].

Цель исследования – разработка экспериментальных мягких лекарственных форм на основе гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и изучение их ранозаживляющего действия на модели *in vivo*.

Материал и методы

В качестве активных компонентов выбраны синтезированные нами гетариламиды 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, обладающие выраженным сочетанным антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием, которым были присвоены условные шифры ФСТ 1, ФСТ 2, ФСТ 3. Экспериментальные гели были изготовлены на гидрофильной основе, состоящей из Макрогола 400 и Макрогола 1500 в соотношении 4:1 по технологическим методикам согласно НД [9]. Выбор основы обоснован аналогичным составом референтного препарата мази «Левомеколь», что позволяет значительно нивелировать разницу в полученных результатах экспериментальных мягких лекарственных форм и препарата сравнения. Активные вещества, ввиду их низкой растворимости в воде, вводили в мазевую основу по типу суспензии в концентрации 5%. Суспен-

зионную пульпу получали предварительным измельчением соединения с 50% от его массы количеством глицерола. Экспериментальным мазевым композициям присвоены условные наименования: «Модельная мазь – 1», «Модельная мазь – 2», «Модельная мазь – 3».

Ранозаживляющее действие на модели линейных асептических ран кожи исследовали ранотензиометрическим методом [10]. Эксперимент выполняли на белых нелинейных крысах массой 190–270 г. Порядок проведения опытов и уход за животными отвечали Правилам надлежащей лабораторной практики и соответствовали требованиям этических стандартов. При кратковременном наркозе, вызванном диэтиловым эфиром в асептических условиях зафиксировали испытуемую крысу, на спине удаляли шерсть и наносили разрезы кожи до подкожной клетчатки. Раны зашивали рядом узловых швов с использованием шелка № 3, при этом расстояние между стежками составило 5 мм. На раны животным подопытных групп ежедневно наносили шпателем модельную 5%-ную мазь изучаемого соединения. В первой контрольной группе обработку не проводили, во второй группе обрабатывали мазевой основой (Макрогол 400 и Макрогол 1500 в соотношении 4:1). В качестве препарата сравнения была выбрана мазь «Левомеколь». В опытных и контрольных группах использовали по три крысы, у каждого экспериментального животного производили по два разреза – это шесть экспериментальных данных. Через неделю после операции в опытных и контрольных группах фиксировали силу разрыва рубца с использованием инструментального прибора, созданного С.М. Горбуновым и соавт. [11]. Данные исследований ранозаживляющего действия препарата статистически обработаны, определены критерии Стьюдента с помощью лицензионных прикладных программ StatSoft Statistica 8.0. Результаты представлены в виде выборочного среднего M , ошибки среднего m и достигнутого уровня значимости p . Минимальный уровень значимости различий принимали соответствующим $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

О выраженности фармакологического

эффекта гелия судили по изменению прочности послеоперационного рубца на разрыв и по сравнению с контролями и мазью «Левомеколь» (см. таблицу).

Таблица

Результаты изучения ранозаживляющего действия экспериментальных гидрофильных гелей на основе гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и препарата сравнения

Объект исследования	Сила разрыва рубца, г (M±m)
Модельная мазь-1 (соединение ФСТ 1 + макроголовая основа)	589,0±34,3* ¹
Модельная мазь-2 (соединение ФСТ 2 + макроголовая основа)	607,4±45,7* ¹
Модельная мазь-3 (соединение ФСТ 3 + макроголовая основа)	683,3±25,3** ^{1,2,3}
Контроль 1 (без обработки)	479,2±33,4
Контроль 2 (макроголовая основа)	545,0±16,7
Препарат сравнения (мазь «Левомеколь»)	567,7±44,1

* = p < 0,05 – по сравнению с контролем;

** = p < 0,001 – по сравнению с макроголовой основой;

*** – по сравнению с мазью «Левомеколь».

Установлено, что используемая мазевая основа сама оказывает ранозаживляющее действие, прочность рубца в контроле с основой выше, чем прочность рубца в контроле без обработки. Обнаружено, что на данной модели ран препарат сравнения «Левомеколь» оказывает такое же действие, как и мазевая основа. Возможно, это обусловлено тем, что в асептической ране выраженность воспалительного процесса меньше, чем, например, в ожоговой ране, где течение воспаления неизбежно осложняется инфекцией. Показано, что при сравнении с контролем без обработки все модельные гели 1,2,3 достоверно увеличивают прочность рубца на разрыв. Мази, содержа-

щие изучаемые вещества ФСТ 1 и ФСТ 2, проявляют ранозаживляющее действие по сравнению с контролем без обработки. Их эффект сопоставим с активностью «Левомеколь» без торможения процессов регенерации кожи у экспериментальных животных. Композиция, содержащая соединение ФСТ 3, оказывает выраженный ранозаживляющий эффект, превосходящий по силе действия препарат «Левомеколь». Отмечено влияние гетероциклического радикала в структуре молекулы. Наибольший фармакологический эффект оказывает лекарственная форма на основе амида, содержащего 5-хлорбензоксазольный фрагмент. Установлено, что замена нафтильного радикала на фрагмент тиофена не приводит к значимому увеличению фармакологического действия.

Заключение

1. Разработаны составы 3-х экспериментальных гелей на основе гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот.

2. Изучена ранозаживляющая активность макроголовой основы (Макрогол 400 - Макрогол 1500 (4:1)), мази «Левомеколь» и 3-х опытных образцов мазей на модели заживления линейных асептических ран кожи рантензиометрическим методом.

3. Обнаружен экспериментальный гель на основе гетариламида ФСТ 3, превышающей показатели препарата сравнения, что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения производных амидов α-оксокарбоновых кислот.

Сведения об авторах статьи:

Собин Фёдор Владимирович – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614060, г. Пермь, ул. Крупской, 46. E-mail: fff-2005@mail.ru.

Пулина Наталья Алексеевна – д.фарм.н., профессор, завкафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614060, г. Пермь, ул. Крупской, 46. E-mail: pulina-nata@mail.ru.

Чашина Светлана Викторовна – к.б.н., доцент кафедры физиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614060, г. Пермь, ул. Крупской, 46. E-mail: physiology@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- In vitro and in vivo evaluation of the wound healing properties and safety assessment of two seaweeds (Sargassum ilicifolium and Ulva lactuca) / A.D. Premarathna [et al.] // Biochemistry and Biophysics Reports. – 2021. - Vol. 26. – 100986.
- Parizi, F.K. The effect of rosemary ointment on the pressure ulcer healing in patients admitted to the intensive care unit: A randomized clinical trial / F.K. Parizi, T. Sadeghi, S. Heidari // Nursing Practice Today. – 2022. - Vol. 9, №1. – P. 15-23.
- Ethnopharmacological survey and comparative study of the healing activity of moroccan thyme honey and its mixture with selected essential oils on two types of wounds on Albino rabbits / M. Mekkaoui [et al.] // Foods. – 2022. - Vol. 11, №1. – 28 p.
- Synthesis and biological activity of 4-aryl-N-(5,6-R-benzof[d]thiazol-2-yl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enamides / N.A. Pulina [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. - 2018. – Vol. 88. № 8. - P. 1618-1622.
- Reactions of 4-aryl-N-hetaryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enamides with hydroxylamine and biological activity of the products / N.A. Pulina [et al.] // Russian Chemical Bulletin. - 2019. № 3. - P. 628-633.
- Противогрибковая активность новых производных 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановых кислот / В.В. Новикова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18. № 3. – С. 225-228.
- Synthesis and hemostatic, anti-inflammatory, and anthelmintic activity of 2-hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoic acid derivatives / F.V. Sobin [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2021. - Vol. 54. № 10. - P. 1003-1007.
- Пулина, Н.А. Изучение ранозаживляющего действия 2-(адамantan-1-ил)-2-гидразино-5-фенил-4-оксобутоноата натрия / Н.А. Пулина, А.С. Кузнецов, С.В. Чашина // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 6. – С. 69-73.
- Приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с.

11. Горбунов С. М. Устройство для определения прочности на разрыв заживающих ран / С. М. Горбунов, И. В. Заиконникова, Н. Г. Абдрахманова // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. – Йошкар-Ола. –1979. – С. 100- 104.

REFERENCES

1. Premarathna A.D., Wijesekera S.K., Jayasooriya A.P., Waduge R.N., Wijesundara R.R.M.K.K., R. Tuvikene, Harishchandra D.L., Ranahewa T.H., Perera N.A.N.D., Wijewardana V., Rajapakse R.P.V.J. In vitro and in vivo evaluation of the wound healing properties and safety assessment of two seaweeds (*Sargassum ilicifolium* and *Ulva lactuca*). *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2021;26:100986. (In Engl.). doi:10.1016/j.bbrep.2021.100986
2. Parizi F.K., Sadeghi T., Heidari S. The effect of rosemary ointment on the pressure ulcer healing in patients admitted to the intensive care unit: A randomized clinical trial. *Nursing Practice Today*. 2022;9(1):15-23. (In Engl.). doi: 10.18502/npt.v9i1.7321
3. Mekkaoui M., Assaggaf H., Qasem A., El-Shemi A., Abdallah E.M., El Houcine Bouidida, Mrabti H.N., Cherrah Y., Alaoui K. Ethnopharmacological survey and comparative study of the healing activity of Moroccan thyme honey and its mixture with selected essential oils on two types of wounds on Albino rabbits. *Foods*. 2022;11(1):28 p. (In Engl.). doi:10.3390/foods11010028
4. Pulina N.A., Lipatnikov K.V., Sobin F.V., Makhmudov R.R. Synthesis and biological activity of 4-aryl-N-(5,6-R-benzof[d]thiazol-2-yl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enamides. *Russian Journal of General Chemistry*. 2018;88(8):1618-1622. (In Engl.). doi: 10.1134/S107036321808011X
5. Pulina N.A., Sobin F.V., Yushkova T. A., Novikova V.V. Reactions of 4-aryl-N-hetaryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enamides with hydroxylamine and biological activity of the products. *Russian Chemical Bulletin*. 2019;3:628-633. (In Engl.). doi: 10.1007/s11172-019-2466-7
6. Novikova V.V., Pulina N.A., Sobin F.V., Lipatnikov K.V. Protivogribkovaya aktivnost' novykh proizvodnykh 4-(get)aryl-2,4-dioxobutanovykh kislot (Antifungal activity of new derivatives of 4-(get)aryl-2,4-dioxobutanic acids). *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2020;8(3):225-228. (In Russ).
7. Sobin F.V., Pulina N.A., Lipatnikov K.V., Starkova A.V., Yushkova T. A., Naugol'nykh E.A. Synthesis and hemostatic, anti-inflammatory, and anthelmintic activity of 2-hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoic acid derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;54(10):1003-1007. (In Engl.). doi: 10.1007/s11094-021-02310-6
8. Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Chashchina S.V. Study of wound-healing activity of sodium 2-(adamantane-1-yl)-2-hydrazino-5-phenyl-4-oxobutanoate. *Perm medical journal*. 2021;38(6):69-73. (In Russ).
9. Prikaz Minzdrava Rossii ot 26.10.2015 № 751n «Ob utverzhdenii pravil izgotovleniya i otpuska lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya aptechnymi organizatsiyami, individual'nymi predprinimatel'nyimi, imeyushchimi litsenziyu na farmatsevticheskuyu deyatel'nost'» (About the approval of the rules for the manufacture and release of medicines for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs who have a license for pharmaceutical activity). (In Russ).
10. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya (Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One). Pod red. A.N. Mironova. — M.: Grif i K, 2013. — 944 s. (In Russ).
11. Gorbunov S.M., Zaikonnikova I.V., Abdrakhmanova N.G. Ustroistvo dlya opredeleniya prochnosti na razryv zazhivayushchikh ran (Device for determining the tensile strength of healing wounds). *Farmakologicheskaya regulyatsiya regeneratorykh protsessov v eksperimente i klinike*. 1979:100-104. (In Russ).

УДК 615.322+582.949.2+543.51

© Коллектив авторов, 2022

Я.В. Соколова¹, В.М. Минович¹, Л.В. Дударева², Н.А. Соколова²
**ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ПРОДУКТОВ
 ГИДРОДИСТИЛЛЯЦИИ LEONURUS DEMINUTUS V.I. KREZC ТРАВЫ**
¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Иркутск

²ФГБУН «Сибирский институт физиологии и биохимии растений» СО РАН, г. Иркутск

Цель – установить содержание компонентного состава *Leonurus deminutus* V.I. Krecz. травы с помощью хромато-масс-спектрометрического метода.

Материал и методы. Объектом исследования являлись образцы надземных органов *L. deminutus*, собранные в Иркутской области в 2020 г. в период цветения. Исследуемое сырье подвергали гидроdistillation согласно методу №1 ОФС.1.5.3.0010.15 Государственной фармакопеи XIV издания, выход дистиллята составил 0,02±0,001% на сухое сырье. Анализ фракций проводили методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Agilent Technologies 7890A/7000D (QQQ).

Результаты. Было идентифицировано 19 соединений. Мажорными веществами являются среди сесквитерпеновых соединений – 3,8,8-триметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-2-нафталин метилацетат (11,09%) и 8-цедрен-13-ол (5,36%), углеводородов – ди(втор-бутил)3,3-диметилпентандиоат (9,77%), каротинов – β-каротин (4,79%), эфиров органических кислот – диизобутилфталат (13,54%), высокомолекулярных жирных кислот – триметилсилиловый эфир пальмитиновой кислоты (14,5%).

Выводы. Впервые исследован состав продуктов перегонки с водяным паром надземной части *L. deminutus*, произрастающего на территории Иркутской области.

Ключевые слова: *Leonurus deminutus* V.I. Krecz., *Lamiaceae*, компонентный состав, ГХ/МС.

Y.V. Sokolova, V.M. Mirovich, L.V. Dudareva, N.A. Sokolova
**RESEARCH OF THE COMPONENT COMPOSITION OF HYDRODISTILLATION
 PRODUCTS OF LEONURUS DEMINUTUS V.I. KREZC HERB**

Purpose is to determine the content of the component composition of *Leonurus deminutus* V.I. Krecz. herb using the chromatomass spectrometric method.

Material and methods. The object of the study was samples of aerial organs of *L. deminutus* stored in the Irkutsk region in 2020 during the blooming period. The studied raw materials were subjected to hydrodistillation according to the method No.1 of OFS

1.1.5.3.0010.15 of the State Pharmacopoeia of the XIV edition, the distillate yield was $0.02 \pm 0.001\%$ on dry raw materials. The fractions were analyzed by chromat-mass spectrometry on an Agilent Technologies 7890A/7000D (QQQ) device.

Results. 19 compounds were identified. Major substances are among sesquiterpene compounds – 3,8,8-trimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2-naphthalenyl methyl acetate (11,09%) and 8-cedren-13-ol (5,36%), hydrocarbons – di(sec-butyl)3,3-dimethylpentanedioate (9,77%), carotenes – β -carotene (4,79%), organic acid esters – diisobutyl phthalate (13,54%), high-molecular fatty acids – trimethylsilyl ether of palmitic acid (14,5%).

Conclusions. The composition of the steam distillation of products of the aerial part of *L. deminutus* growing in the Irkutsk region was studied for the first time.

Key words: *Leonurus deminutus* V.I. Krecz., *Lamiaceae*, component composition, GC/MS.

Изучение химического состава растений способствует выявлению новых источников ценных биологически активных соединений. Метаболом видов семейства *Lamiaceae* Mart. представлен разнообразным комплексом веществ фенольной, терпеновой и азотистой природы с обширным спектром биологической активности, в том числе антиоксидантной, нейропротекторной, седативной, противогрибковой, противовоспалительной [5-8]. Большой интерес представляют многие таксоны семейства *Lamiaceae*, перспективен для исследования род *Leonurus* L., включающий 24 вида, среди которых около 12 произрастают во всех регионах России (исключая арктическую зону) и являются частью синантропной растительности [12].

В медицинской практике известно применение европейских видов *Leonurus cardiaca* L. и *Leonurus quinquelobatus* Gilib., они входят в состав многих моно- и комплексных фитопрепаратов седативного и кардиотонического действия в виде настоек, жидких экстрактов, эликсиров, таблеток и лекарственных растительных сборов [2]. Азиатский вид *Leonurus japonicus* Houtt. используют в гинекологической практике в качестве «растительного аналога окситоцина» за счет содержания алкалоидов леонурина и стахидрина, обладающих выраженным утеротоническим действием [12].

Пустырник уменьшенный (*Leonurus deminutus* V.I. Krecz.) является многолетним (реже двулетним) травянистым растением с коротко опушенным стеблем высотой до 80 см, произрастает на территории сибирского региона (Западная, Восточная и Центральная Сибирь), а также встречается в Монголии и КНР [4]. *L. deminutus* применяется в народной медицине в качестве успокоительного средства при неврозах, тревогах, бессоннице [3]. Ведущей группой биологически активных соединений являются фенольные соединения (флавоноиды, фенологликозиды, производные фенолкарбоновых кислот), их суммарное содержание – 59,06 мг/г для растительных объектов, произрастающих на территории Республики Саха [11].

Однако литературные данные о наличии других важных соединений вторичного метаболизма в надземных органах *L. deminutus* от-

сутствуют. Поэтому целью данного исследования – выявление и анализ компонентного состава надземной части *L. deminutus* с помощью хромато-масс-спектрометрического метода.

Материал и методы

Объектом исследования служили собранные в июле 2020 г. образцы надземных органов *L. deminutus* на территории сибирского региона (Иркутская область). Принадлежность растительных образцов к изучаемому виду определена заведующей отделом биоразнообразия и биологических ресурсов Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН, к.б.н. Верхожиной А.В.

Предварительно проводили микроскопический анализ травы *L. deminutus* для выявления анатомических структур, содержащих компоненты эфирного масла согласно рекомендациям ОФС.1.5.3.0003.15 Государственной фармакопее (ГФ) XIV издания [1]. Обнаружение эфирного масла осуществляли с помощью реакции с Суданом III, исследуемые вещества приобретали характерную желто-оранжевую окраску.

Для изучения компонентного состава надземной части *L. deminutus* получали фракции продуктов перегонки водяным паром методом № 1 ГФ XIV издания [1]. Статическую обработку анализа осуществляли при достоверной вероятности 0,95 в 3-х повторностях, определяли среднюю величину (M) \pm среднюю квадратичную ошибку (m). Анализ полученных извлечений проводили хромато-масс-спектрометрическим методом на приборе Agilent Technologies 7890A с трехквadrupольным масс-селективным детектором Agilent 7000D (QQQ). Разделение фракции осуществляли с помощью капиллярной колонки Agilent HP-5MS с температурным режимом: 70°C (1 мин) – 5°C/мин до 280°C (5 мин) – 20°C в мин до 300°C (3 мин). Объем вводимой пробы – 1 мкл. Температура инжектора – 250°C, источника ионов – 250°C, детектора – 150°C. Газ-носитель – гелий (скорость потока – 1 мл/мин), деление потока – 5:1. Режим масс-спектрометра – сканирование по полному ионному току (SCAN); диапазон сканирования – 50-600 а.е.м. Идентификацию компонентов гидродистилляции проводили с помощью сравнения времени удерживания и масс-спектров с

соответствующими показателями стандартных образцов. Кроме того, использовали данные лицензионной библиотеки NIST/EPA/NIH (NIST 08) [10]. Достоверным обнаружением компонентов считалось совпадение масс-спектров с вероятностью выше 95%. Процентное содержание обнаруженных соединений в полученных фракциях вычисляли по площадям газохроматографических пиков (без корректирующего коэффициента).

Результаты и обсуждение

При проведении микроскопического и микрохимического анализов надземной части *L. deminutus* были обнаружены округлые желёзки с 6-8 выделительными клетками, характерные для всех представителей семейства *Lamiaceae*, а также железистые волоски с 4-клеточной головкой и одноклеточной ножкой, являющимися анатомо-диагностическим признаком надземной части *L. deminutus*. Данные структуры располагаются повсеместно (эпидермис стеблей, нижний эпидермис листьев, наружный эпидермис чашечки и венчика), содержимое железистых

образований после обработки микропрепаратов реактивом Судан III приобретало желто-оранжевое окрашивание.

Для анализа компонентного состава *L. deminutus* получали фракции путем перегонки с водяным паром [1]. Дистилляты представляли собой бесцветные прозрачные жидкости, легко летучие, с характерным специфическим запахом, выход составил $0,02 \pm 0,001\%$ на сухое сырье.

Дальнейший анализ проводили с помощью хромато-масс-спектрометрического метода. В ходе анализа на хроматограмме зафиксировали 23 пика, из них идентифицировали 19 соединений. Обнаружение проводили для компонентов продуктов гидродистилляции с относительным содержанием в смеси более 0,05%. В результате было установлено 6 сесквитерпенов (1,4,5,7,15,16), 3 углеводорода (3,6,12), 3 каротиноида (8,9,17), 2 эфира бензойной кислоты (11,13), 2 эфира фенолдикарбоновой кислоты (14,18), 2 высокомолекулярных жирных кислоты (10,19), 1 тритерпеновое соединение (2) (см. таблицу).

Таблица

Компонентный состав продуктов перегонки с водяным паром *L. deminutus* травы

№ пика	Время удержания, мин	Соединение	Молекулярная формула	Содержание в сумме, %
1	15,467	Кариофиллен	C ₁₅ H ₂₄	2,36
2	16,304	Лупеол	C ₃₀ H ₅₀ O	1,04
3	16,801	Диизобутиловый эфир янтарной кислоты	C ₁₂ H ₂₂ O ₄	3,07
4	16,967	α-кубебен	C ₁₅ H ₂₄	5,05
5	17,046	β-ионон	C ₁₃ H ₂₀ O	1,62
6	19,156	Ди(втор-бутил) 3,3-диметилпентандиоат	C ₁₅ H ₂₈ O ₄	9,77
7	23,586	8S,14-цедран-диол	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	2,13
8	23,813	β-каротин	C ₄₀ H ₅₆	4,79
9	23,952	α-каротин	C ₄₀ H ₅₆	1,58
10	24,275	цис-бегеновая кислота	C ₂₁ H ₄₃ COOH	0,67
11	24,763	2-бензоилокси-1,1,10-триметил-6,9-эпидиоксидекалин	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	7,46
12	24,903	Гексадецилоксиран	C ₁₈ H ₃₆ O	4,43
13	25,173	Пентадециловый эфир бензойной кислоты	C ₂₆ H ₄₄ O ₂	3,17
14	25,409	Диизобутилфталат	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	13,54
15	25,792	3,8,8-триметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-2-нафталин метил ацетат	C ₁₆ H ₂₆ O ₂	11,09
16	26,272	8-цедрен-13-ол	C ₁₅ H ₂₄ O	5,36
17	27,135	Зеаксантин	C ₄₀ H ₅₆ O ₂	1,75
18	27,249	Бутилоктиловый эфир 1,2-бензолдикарбоновой кислоты	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	4,05
19	28,853	Триметилсилиловый эфир пальмитиновой кислоты	C ₁₉ H ₄₀ O ₂ Si	14,50
Общее содержание				97,43

Полученные данные свидетельствуют о том, что преобладающими компонентами в надземных органах *L. deminutus* являются среди сесквитерпеновых соединений – 3,8,8-триметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-2-нафталин метилацетат (11,09%) и 8-цедрен-13-ол (5,36%), углеводов – ди(втор-бутил)3,3-диметилпентандиоат (9,77%), каро-

тинов – β-каротин (4,79%), эфиров органических кислот – диизобутилфталат (13,54%), высокомолекулярных жирных кислот – триметилсилиловый эфир пальмитиновой кислоты (14,5%).

Содержание таких липофильных компонентов, как кариофиллен, α-кубебен, диизобутилфталат и 8-цедрен-13-ол, подтверждается в

фармакопейных видах *L. japonicus* и *L. cardiaca*, произрастающих в Иране и Китае [6,9].

Закключение

Хромато-масс-спектрометрическим методом исследован состав продуктов перегонки с водяным паром надземной части *L. deminutus*, произрастающего на территории

Иркутской области. Проведенный анализ позволил установить доминирующие группы соединений (от общего содержания идентифицированных веществ в фракциях): эфиры органических кислот (38,24%), сесквитерпеновые соединения (27,61%) и высокомолекулярные жирные кислоты (14,67%).

Сведения об авторах статьи:

Соколова Яна Вадимовна – аспирант кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. E-mail: sokolovayana@mail.ru.

Мирович Вера Михайловна – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. E-mail: mirko02@yandex.ru.

Дударева Любовь Виссарионовна – к.б.н., заведующий лабораторией физико-химических методов исследований Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН. Адрес: г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132/1. E-mail: laser@sifibr.irk.ru.

Соколова Наталья Александровна – ведущий технолог лаборатории физико-химических методов исследования Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН. Адрес: г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132/1. E-mail: laser@sifibr.irk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. В 4 т. / Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс] – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения: 01.04.2022).
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 01.02.2022).
3. Данилова, Н.С. Растение якутской народной медицины пустырник уменьшенный / Н.С. Данилова, С.З. Борисова // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №2(30). – С. 93-95.
4. Крестовская, Т.В. Система и конспект рода *Leonurus* L. (Lamiaceae) / Т.В. Крестовская // Новости систематики высших растений. – 1989. – Т.26. – С. 142-149.
5. Abdelhalim, A. Biologically active compounds from Lamiaceae family: Central nervous system effects / A. Abdelhalim, J. Hanrahan // Studies in Natural Products Chemistry. – 2021. – Vol. 68. – P. 255-315.
6. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from different parts of *Leonurus japonicus* Houtt. / Xiong L. [et al.] // Molecules. – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 963-973.
7. Karpinski, T.M. Essential Oils of Lamiaceae Family Plants as Antifungals / T.M. Karpinski // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 103.
8. Medicinal Plants of the Family Lamiaceae in Pain Therapy: A Review / Uritu C.M. [et al.] // Pain Research and Management. – 2018. – Vol. 2018. – P. 7801543.
9. Morteza-Semnani, K. The Essential Oil Composition of *Leonurus cardiaca* L. / K. Morteza-Semnani, M. Saeedi, M. Akbarzadeh // Journal of Essential Oil Research. – 2008. – Vol. 20, № 2. – P. 107-109.
10. NIST 08-NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY. Mass spectral library (NIST/EPA/NIH).2008. URL: <https://chemdata.nist.gov/dokuwiki/doku.php?id=chemdata:downloads:start>
11. Olennikov D.N. Caffeoylglucaric acids and other phenylpropanoids from siberian *Leonurus* species // D.N. Olennikov, N.K. Chirikova / Chemistry of Natural Compounds. – 2016. – Vol. 52, № 5. – P. 915-917.
12. Phytochemistry and pharmacology of the genus *Leonurus*: The herb to benefit the mothers and more // Zhang R.-H. [et al.] // Phytochemistry. – 2018. – Vol. 147 – P. 167-183.

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. V 4 t. [Electronic resource] – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (data of application: 01.04.2022).
2. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Electronic resource]. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (data of application: 01.02.2022). (in Russ.).
3. Danilova N.S., Borisova S.Z. Rastenie yakutskoi narodnoi meditsiny pustyrnik umen'shennyi. Yakutskii meditsinskii zhurnal. 2010;2(30):93-95. (in Russ.).
4. Krestovskaya T.V. Sistema i konsept roda *Leonurus* L. (Lamiaceae). Novosti sistematiki vysshikh rastenii. 1989;26:142-149. (in Russ.).
5. Abdelhalim A., Hanrahan J. Biologically active compounds from Lamiaceae family: Central nervous system effects. Studies in Natural Products Chemistry. 2021;68:255-315. (in Engl.). doi: 10.1016/B978-0-12-819485-0.00017-7
6. Xiong L. [et al.]. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from different parts of *Leonurus japonicus* Houtt. Molecules. 2013;18(1):963-973. (in Engl.). doi: 10.3390/molecules18010963
7. Karpinski T.M. Essential Oils of Lamiaceae Family Plants as Antifungals. Biomolecules. 2020;10(1):103. (in Engl.). doi: 10.3390/biom10010103
8. Uritu C.M. [et al.]. Medicinal Plants of the Family Lamiaceae in Pain Therapy: A Review. Pain Research and Management. 2018;2018:7801543. (in Engl.). doi: 10.1155/2018/7801543
9. Morteza-Semnani K., Saeedi M., Akbarzadeh M. The Essential Oil Composition of *Leonurus cardiaca* L. Journal of Essential Oil Research. 2008; 20(2):107-109. (in Engl.). doi: 10.1080/10412905.2008.9699966
10. NIST 08-NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY. Mass spectral library (NIST/EPA/NIH). 2008. URL: <https://chemdata.nist.gov/dokuwiki/doku.php?id=chemdata:downloads:start>
11. Olennikov D.N., Chirikova N.K. Caffeoylglucaric acids and other phenylpropanoids from siberian *Leonurus* species. Chem Nat Compd. 2016;52: 915-917. (in Engl.). doi: 10.1007/s10600-016-1814-1
12. Zhang R.-H. [et al.]. Photochemistry and pharmacology of the genus *Leonurus*: The herb to benefit the mothers and more. Phytochemistry. 2018;147:167-183. (in Engl.). doi: 10.1016/j.phytochem.2017.12.016

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.35-07-039.35-089.168.1
© Коллектив авторов, 2022

Н.Н. Николаева, Е.Г. Грищенко, О.А. Байкова, Л.В. Николаева
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ КРОНА
С ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫМ РЕЦИДИВОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ
НЕОБОСНОВАННОЙ ТАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ**
*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск*

Представлен клинический пример диагностики болезни Крона с изолированным поражением терминального отдела подвздошной кишки (терминальный илеит). Заболевание осложнилось стенозом участка подвздошной кишки (8 см) с последующей резекцией. Дальнейшее отсутствие мониторинга за больным и выбор неадекватной терапии привели к рецидиву заболевания. Рецидив был диагностирован с помощью видеокапсульной эндоскопии, по результатам которой в дистальных отделах подвздошной кишки зафиксированы шелевидные язвенные дефекты и стенозирующее сужение, проходимое для видеокапсулы. Назначение биологической терапии (Инфликсимаб) способствовало убедительной клинико-лабораторной ремиссии.

В статье освещены базовые и дискуссионные вопросы по тактике ведения и выбору противорецидивной терапии в послеоперационном периоде у пациентов с болезнью Крона применительно к описанной клинической ситуации. Данный клинический пример иллюстрирует не только трудности в диагностике малосимптомного течения болезни Крона и успешность биологической терапии, но и важность правильного послеоперационного ведения. Отступление от стандартизированного клинического алгоритма в послеоперационном периоде привело к рецидиву терминального илеита с формированием стеноза подвздошной кишки.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, стенозирование подвздошной кишки, видеокапсульная эндоскопия, инфликсимаб.

N.N. Nikolaeva, E.G. Grishchenko, O.A. Baykova, L.V. Nikolaeva
**A CASE OF CHALLENGING DIAGNOSIS OF CROHN'S DISEASE
WITH POST-RESECTION RECURRENCE AS A RESULT OF IRRATIONAL
POSTOPERATIVE MANAGEMENT STRATEGY**

We present a clinical example of a complex diagnosis of Crohn's disease with an isolated lesion of the terminal ileum (terminal ileitis). The disease was complicated by stenosis of the ileum (8 cm) with its subsequent resection. Further lack of the patient's follow-up and inadequate therapy choice led to a relapse of the disease. The recurrence was diagnosed with video capsule endoscopy that revealed linear ulcerative defects and stenosis in the distal ileum, passable for the video capsule. Prescription of biological therapy with Infliximab contributed to a convincing clinical and laboratory remission.

The article highlights the basic and debatable issues on management strategies and the choice of anti-relapse therapy for the patients with Crohn's disease in postoperative period, depending on clinical situation. This case illustrates the difficulties of Crohn's disease diagnosis in asymptomatic patients, success of biological therapy, and significance of proper postoperative management. We demonstrate how a deviation from the standardized clinical algorithm in the postoperative period caused the recurrence of terminal ileitis with the formation of ileal stenosis.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ileal stenosis, video capsule endoscopy, infliximab.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой одну из наиболее серьезных проблем, обусловленных возникновением грозных осложнений, приводящих пациентов к инвалидизации. Наличие альтернативных вариантов медикаментозных комбинаций зачастую ставят клинициста перед сложным выбором персонифицированной терапии. Биологические препараты доступны не всем пациентам, которые в них нуждаются. Поэтому проблема, обусловленная ВЗК, является не только медицинской, но и социальной. Диагностические трудности и сложности ведения больных могут быть обусловлены ассоциацией ВЗК с первичным склерозирующим холангитом, развивающимся у 2-7,5% больных с ВЗК [1,2]. По данным на 2017 год в мире зарегистрировано 6,8 млн. случаев ВЗК [3]. Данная патология проявляется в основном у

лиц молодого трудоспособного возраста и наиболее часто в возрасте 20-40 лет. Она включает в себя две нозологические формы: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК).

Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [4,5]. Болезнь Крона поражает любые отделы ЖКТ – от полости рта до ануса; в подавляющем большинстве случаев локализуется в илеоцекальном отделе. Заболевание имеет прогрессирующее течение [6]. Однако стойкая ремиссия в течение года предотвращает прогрессирование ранней болезни Крона [7]. В то же время, в отличие от неспецифического язвенного колита, болезнь Крона, это пожизненное

заболевание [8], которое не может быть излечено ни терапевтическими, ни хирургическими методами даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника [5,6,9].

Клинические проявления БК варьируют в зависимости от локализации и протяженности поражения, стадии, наличия или отсутствия осложнений. В клинической картине заболевания характерно наличие кишечного синдрома, включающего диарею и абдоминальную боль, эндотоксемию, метаболические нарушения и внекишечные проявления. Наряду с типичной клиникой встречаются малосимптомные формы заболевания, которые манифестируют внекишечными проявлениями (артропатии, афтозный стоматит, узловая эритема и др.) [4,10] и диагностируются уже на стадии осложнений: наружные и внутренние свищи, инфильтрат брюшной полости и интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой) [4]. Терапию при БК следует рассматривать как последовательный континуум, включающий лечение острого заболевания, индукцию ремиссии, поддерживающую терапию (ПТ), лечение свищевых периаанальных осложнений, а при прогрессировании патологического процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное хирургическое лечение [4,8,11].

Выбор адекватной терапии при БК является залогом успешного лечения, предупреждает развитие осложнений и рецидивов. Лекарственная палитра включает в себя системные глюкокортикостероиды (ГКС), топические (будесонид) при поражениях терминального отдела подвздошной и восходящей ободочной кишки легкой и средней степени тяжести [8,11], иммуномодуляторы в качестве ПТ (тиопурины и метотрексат), биологические препараты: моноклональные антитела к ФНО- α (Анти - ФНО- α) (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), к ИЛ-12/23 (устекинумаб) и к интегрину альфа4-бета7 (ведолизумаб), симптоматическую терапию [11]. ГКС – препараты первой линии – не могут применяться в качестве поддерживающей терапии и назначаются в течение 12 недель, будесонид – не более 4-х месяцев [11,12]. У 30-40% пациентов с БК отмечается резистентность к иммуносупрессантам, 10-20% не переносят их из-за побочных эффектов [13]. Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) допускает дифференцированное назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты [11]. Отмечается эффективность сульфасалазина (3-6 г в

день) преимущественно при БК толстой кишки, возможно при подвздошно-ободочной локализации легкой или умеренной степени тяжести, но не у пациентов с изолированным поражением тонкой кишки [8,11]. Сульфасалазин применяется для индукции ремиссии в послеоперационный период [6], но этот препарат не демонстрирует эффективность в поддержании ремиссии и не рекомендуется для длительного применения [8,11]. Месалазин (МЕС), в отличие от его обоснованного назначения при ЯК, не показал своей эффективности по сравнению с плацебо при БК. Международными европейскими рекомендациями и ACG единодушно МЕС не рекомендован ни для индукции ремиссии, ни в качестве поддерживающей терапии [6,8,11]. Российские рекомендации допускают назначение МЕС при БК тонкой кишки (кроме терминального илеита) [4]. Имеются данные, указывающие на ограниченную результативность МЕС в профилактике послеоперационного рецидива, особенно у пациентов с изолированной резекцией подвздошной кишки и отсутствием факторов риска рецидива. В основном его назначение можно рассматривать в том случае, если иммуносупрессивная терапия противопоказана [10,11]. Предполагается, что у пациентов с БК развитие хронического воспалительного процесса в кишечнике обусловлено аномальным иммунным ответом на нормальную флору. Участие бактерий в воспалении при БК послужило основанием для включения антибиотиков [АБ] в терапевтический арсенал [11]. Однако основная их роль в лечении непенетрирующей БК не установлена, отношение к ним противоречивое. Указывается, что метронидазол (МТН) и ципрофлоксацин не более эффективны, чем плацебо при лечении БК в стадии активности патологического процесса [6,11]. Значение АБ для индукции ремиссии при БК легкой и средней степени тяжести остается недоказанным [6,8,11]. Эффективность их в качестве поддерживающей терапии выше, чем плацебо, однако в настоящее время применение АБ неоспоримо только в случае инфекционных осложнений [6]. В то же время МТН и орнидазол (1-2 г/сутки) являются препаратами выбора для предупреждения рецидива после резекции тонкой кишки, они снижают частоту послеоперационных рецидивов в течение года после операции, в то же время они оказывают нестойкий эффект, который прекращается после их отмены [6,10,11]. Плохая переносимость и нейропатические осложнения ограничивают их длительное использование [6]. Показано, что для

предотвращения послеоперационного рецидива действенна комбинация МТН с азатиоприном, эффективность которой выше по сравнению с плацебо. Ввиду специфического воздействия на кишечник и уменьшенного профиля побочных эффектов проводятся исследования по использованию рифаксимины в ПТ в течение 3 месяцев после медикаментозно индуцированной ремиссии [6,11]. Отмечается, что лечение пациентов с БК легкой степени тяжести (кроме локализации в подвздошной и восходящей кишках) остается неясным. Отсутствие ПТ является вариантом ведения некоторых пациентов с бессимптомной (немой) БК легкой степени тяжести [8,11]. Группе пациентов с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС или при неэффективности и непереносимости иммуносупрессоров рекомендуется биологическая терапия, длительность которой является предметом дискуссий. Пациентам с наличием плохих прогностических факторов заболевания (перианальный вариант, обширное поражение) обсуждается раннее назначение биологической терапии в течение первых двух лет болезни [8,10].

У пациентов, резистентных к терапии, возможно использование методики аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, применение которой ограничивается высоким риском инфекционных осложнений, особенно у лиц с перианальной формой БК. Эффективность лейкоцитарного афереза остается недоказанной [6].

Соблюдение послеоперационного алгоритма является обязательным условием благоприятного прогноза заболевания. Клиниче-

ски значимый рецидив БК возможен 20% - 84% в течение года, 47-50% в течение 5 лет после операции, 90% – через 5 лет [6,11]. При выборе послеоперационной терапии необходимо стратифицировать факторы риска. К высокому риску рецидива относятся два и более факторов: предоперационная активность и показания к операции (свищи и абсцессы связаны с большим числом рецидивов по сравнению со стриктурами), наличие предшествующих операций, пенитрирующая и перианальная формы заболевания, протяженность пораженного сегмента кишечника (>50 см), наличие гранулем при морфологическом исследовании резецированного участка кишки, курение [6,10], более короткий период времени между постановкой диагноза и операцией (<10 лет), локализация заболевания в подвздошной и толстой кишках (а не только в подвздошной кишке), потребность в кортикостероидах перед операцией [11]. Для индукции ремиссии бесспорным преимуществом обладают Анти - ФНО- α [6,12], введение которых пациентам с высоким риском рецидива рекомендуется начинать в течение 4 недель после операции до проведения контрольного эндоскопического исследования [11,12]. Тиопурины расцениваются как эффективные препараты в качестве ПТ в послеоперационный период [5,11]. У пациентов с низким риском послеоперационного рецидива (не курит, не пенитрирующая форма БК, не было ранее хирургического вмешательства) допустимо отсутствие поддерживающей терапии до результатов илеоколоноскопии, которая должна проводиться через 6 месяцев после операции [6,10,11] (см. рис.1).

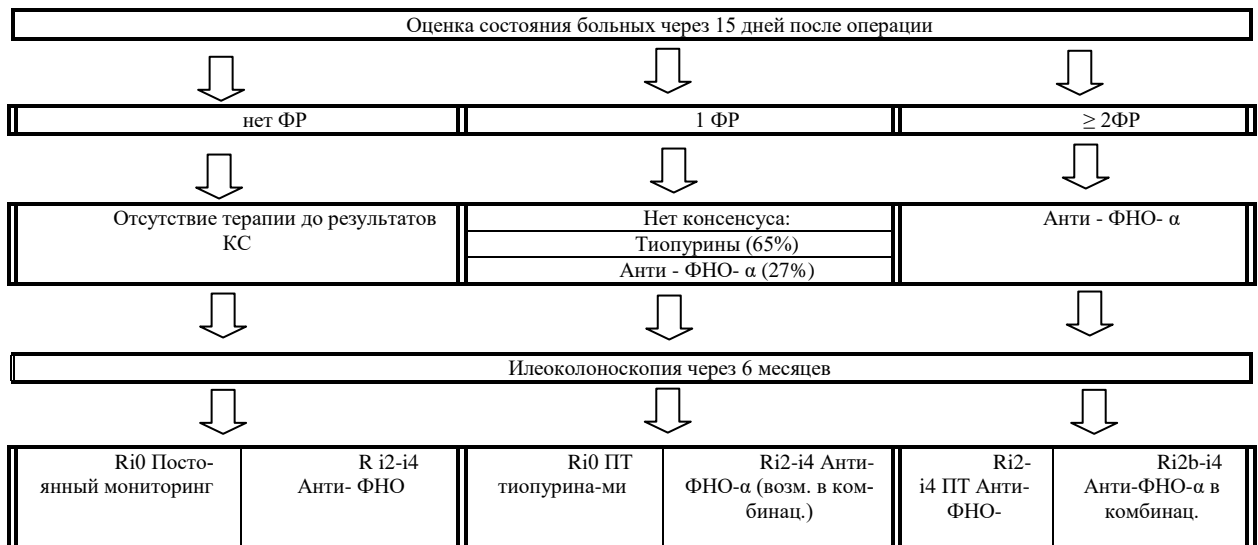


Рис. 1. Алгоритм послеоперационной тактики ведения пациентов с болезнью Крона. Адаптировано и переведено из Clinical guidelines French national consensus, 2021. (ФР – факторы риска; Ri0, i2, i2b- i4 – шкала эндоскопической активности послеоперационного рецидива Rutgeerts; ПТ – поддерживающая терапия)

Капсульная эндоскопия в послеоперационном периоде способна обнаружить проксимальные поражения, не доступные колоноскопу, у двух третей пациентов [10]. Она имеет чувствительность при БК тонкой кишки, чем рентгенологические методы и может быть выполнена в случае сомнительных признаков воспалительного процесса при энтерографии [6,11], а также рекомендуется для мониторинга состояния тонкой кишки при установленной БК [14].

Следует заметить, что биологическая терапия в условиях практического здравоохранения не всегда доступна. В этом случае назначается альтернативная медикаментозная терапия [15].

Следует заметить, что биологическая терапия в условиях практического здравоохранения не всегда доступна. В этом случае назначается альтернативная медикаментозная терапия [15].

Клинический случай

Пациент 42 лет поступил в гастроэнтерологическое отделение (ГЭО) с жалобами на периодические неинтенсивные боли вокруг пупка, неустойчивый стул с кратковременными эпизодами диареи без примеси крови, подъемы температуры тела до 37,5°C, снижение массы тела на 6 кг в течение 6 месяцев.

Из анамнеза известно, что заболел 2 года назад, когда появились абдоминальные боли в правой подвздошной области, слабость, субфебрилитет, учащение стула до 2-4 раз в день. С подозрением на острый аппендицит был прооперирован. Заключение гистологического исследования – катаральный аппендицит. После операции в течение 6 месяцев сохранялись умеренные абдоминальные боли, эпизоды диареи, субфебрильная гипертермия. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, фиброгастрокопии, колоноскопии, ирригоскопии патологии не выявлено. В течение года пациент использовал спазмолитики, пищеварительные ферменты. Через год поступил в хирургический стационар с подозрением на кишечную непроходимость. При лабораторном обследовании обнаружены гипопротейнемия (общий белок 57,8 г/л), гипоальбуминемия (28,7 г/л), железодефицитная анемия (Ег $3,0 \times 10^{12}$ /л; Нб 81 г/л; ц.п. – 0,81), лейкоцитоз до $12,0 \times 10^9$ /л. При проведении диагностической лапаротомии на расстоянии 80 см от илеоцекального угла обнаружена стриктура подвздошной кишки. В связи с этим произведена резекция пораженного сегмента (8,0 см) с наложением межкишечного анастомоза. При морфологи-

ческом исследовании биоптатов, полученных из пораженного участка, обнаружены 4 язвенных дефекта щелевидной формы, выраженный отек всех слоев тонкой кишки, умеренное полнокровие сосудов. Трансмуральная воспалительная инфильтрация представлена лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными лейкоцитами, местами с формированием лимфоидных узелков. В краях язв – грануляционная ткань, саркоидоподобные гранулемы, состоящие из эпителиоидных клеток. Заключение: выявленные изменения соответствуют морфологической картине болезни Крона.

Больной выписан на амбулаторное долечивание с диагнозом: БК (терминальный илеит), стенозирующая форма, активная фаза, тяжелое течение, железодефицитная анемия с рекомендациями длительного приема сульфазалазина в дозе 4 мг\сут. Первые 3 месяца после операции на фоне приема препарата состояние было удовлетворительным, затем вновь появились абдоминальные боли в правой подвздошной области, субфебрильная гипертермия, похудание, неустойчивый стул без примесей, в связи с чем и был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение через год после операции.

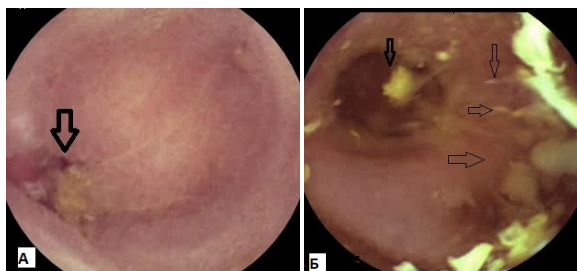


Рис. 2. Видеокапсульная эндоскопия: А – язвенный дефект слизистой подвздошной кишки; Б – язвенный дефект и стриктуры слизистой

На момент поступления при осмотре у пациента отмечались бледность кожных покровов, пастозность лица, отеки голеней и стоп, болезненность при пальпации живота в области эпигастрия, по ходу толстой кишки, вокруг пупка. В анализах крови регистрировалась железодефицитная анемия (Ег – $3,5 \times 10^{12}$ /л; Нб – 86 г/л; сывороточное железо – 5,1 мкмоль/л), гипопротейнемия (56г/л) и гипоальбуминемия (25,7 г/л), СОЭ – 44 мм/ч., СРБ – 35 мг/л, фекальный кальпротектин – 120 мкг/г. Учитывая клинико-анамнестические данные и лабораторную картину, было заподозрено обострение БК тонкой кишки. Для верификации диагноза была проведена видеокапсульная эндоскопия, по результатам которой в тощей кишке, в области анастомоза патологических изменений слизистой оболоч-

ки найдено не было, в дистальных отделах подвздошной кишки определялся участок гиперемии, 3 язвенных дефекта щелевидной формы, рубцово-язвенные стриктуры, стенозирующее сужение, проходимое для видеокапсулы (см. рис. 2).

Таким образом, был подтвержден рецидив неотерминального илеита с формированием стеноза подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости. Пациенту был назначен Инфликсимаб (Ремикейд) (Анти-ФНО- α) 5 мг/кг индукционный курс по схеме «0 – 2 – 6» (старт-2 неделя-6 неделя), затем поддерживающая терапия каждые 8 недель в сочетании с азатиоприном (2 мг/кг). Мониторинг за эффективностью терапии проводился в условиях гастроцентра. Через 2 месяца после начала терапии зарегистрированы нормализация лабораторных показателей и удовлетворительное состояние пациента.

Обсуждение

Описан клинический случай поздней диагностики болезни Крона с изолированным поражением терминального отдела подвздошной кишки (терминальный илеит), выявленной уже на стадии осложнения заболевания в виде стриктуры подвздошной кишки. Сложность верификации диагноза была обусловлена малосимптомным вариантом течения болезни с невыраженным кишечным синдромом, локализацией патологического процесса в тонкой кишке (80 см от илеоцекального угла). Начало болезни имитировало клинику острого аппендицита, что довольно часто встречается в дебюте заболевания. Однако локализация процесса в тонкой кишке (а не в илеоцекальной области) не позволила выявить афтозные изменения при осуществлении аппендэктомии. Через год заболевание манифестировало уже тяжелыми обменными нарушениями и осложнением, верифицированными в результате диагностической лапароскопии с выявлением стриктуры подвздошной кишки и последующей резекцией пораженного участка. Тактика ведения пациента в послеоперационный период не соответствовала стандартизированному

алгоритму. Нецелесообразным было назначение сульфасалазина в течение года, применение которого допустимо при локализации процесса в толстой кишке и не для длительного применения. У пациента отмечалось >2 факторов риска рецидива заболевания: предоперационная активность, наличие гранул при морфологическом исследовании резецированного участка кишки, период времени между постановкой диагноза и операцией <10 лет, потребность в ГКС перед операцией. Эти факторы являлись основанием для назначения биологической терапии в течение 4 недель после операции. При недоступности биологической терапии было бы оправданным с целью индукции ремиссии назначение ГКС в дозе 1 мг/кг массы тела до 40-60 мг/день с еженедельным снижением дозы на 5 мг до полной отмены через 12 недель [4,11] и тиопуринов в качестве ПТ. Как нам видится, резонным было добавить назначение МТН 1-2 г/сутки как препарата выбора для предупреждения рецидива после резекции тонкой кишки, учитывая также, что эффективность комбинации МТН с азатиоприном для предотвращения послеоперационного рецидива выше по сравнению с плацебо [11]. Не была проведена илеоколоноскопия через 6 месяцев после операции, которая является обязательным условием мониторинга состояния пациента и определяют дальнейший выбор терапии. Таким образом, отступление от послеоперационного алгоритма привело к рецидиву неотерминального илеита с формированием стеноза подвздошной кишки. Назначение в конечном итоге Анти-ФНО- α впервые за 2 года болезни привело к улучшению состояния пациента, что внушает надежду на длительную ремиссию.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Ганюшиной И.В. за библиографическую корректуру списка литературы, Бакуниной А.А. за выполнение перевода на английский, к.м.н. Шапкиной В.А. за помощь в редактировании текста и рисунков, Карасеву С.В. за техническую поддержку.

Сведения об авторах статьи:

Николаева Нонна Николаевна – к.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: nnikolaeva@inbox.ru. ORCID ID: 0000-0002-7893-1257.

Грищенко Елена Георгиевна – д.м.н., профессор кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: impressac@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-8599-0124.

Байкова Ольга Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: ol.baykova@rambler.ru. ORCID ID: 0000-0003-1715-624X.

Николаева Людмила Викторовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: Nikola4310@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-2560-253X.

ЛИТЕРАТУРА

1. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct entity? / T. Nakazawa [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 12. – P. 3245–3254. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3245
2. Клинический случай сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и болезни Крона / О.А. Байкова [и др.] // *Медико-фармацевтический журнал «Пulse».* – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 13–21.
3. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4
4. Болезнь Крона: клинические рекомендации [Электронный ресурс] / утв. Министерством здравоохранения РФ, 2020 г.). – URL: <https://base.garant.ru/74912892> (дата обращения: 17.05.2022).
5. Veauthier, B. Crohn's Disease: Diagnosis and Management / B. Veauthier, J.R. Hornecker // *Am. Fam. Physician.* – 2018. – Vol. 98, № 11. – P. 661–669.
6. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults / C.A. Lamb [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68, № Suppl. 3. – P. s1–s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
7. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease / R.C. Ungaro [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 139–147. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.039
8. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment / J. Torres [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz180
9. Barnes, E.L. Perioperative and Postoperative Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis / E.L. Barnes, A.L. Lightner, M. Regueiro // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 1356–1366. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.040
10. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations / P. Gionchetti [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2017. – Vol. 11, № 2. – P. 135–149. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169
11. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults / G.R. Lichtenstein [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113, № 4. – P. 481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27
12. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus / A. Amiot [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 35–43. DOI: 10.1016/j.dld.2020.10.018
13. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease / F. Bermejo [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 41, № 3. – P. 205–221. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.11.007
14. Monitoring established Crohn's disease with pan-intestinal video capsule endoscopy in Europe: clinician consultation using the nominal group technique / C. Carretero [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2021. – Vol. 37, № 9. – P. 1547–1554. DOI: 10.1080/03007995.2021.1940910
15. Inflammatory Bowel Disease - Non-biological treatment / F. Magro [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2020. – Vol. 160. – P. 05075. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105075

REFERENCES

1. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K. [et al.] Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct entity? *World J Gastroenterol.* 2014;20(12):3245–3254. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3245
2. Baykova O.A., Nikolaeva N.N., Grishchenko E.G. [et al.] A case of combining primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse».* 2020;22(4):13–21. (In Russ).
3. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4
4. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (Clinical recommendations. Crohn's disease) [Electronic resource] / approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. – URL: <https://base.garant.ru/74912892> (date of access: 17.05.2022). (In Russ).
5. Veauthier B., Hornecker J.R. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;98(11):661–669.
6. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. [et al.] British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1–s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484
7. Ungaro R.C., Yzet C., Bossuyt P. [et al.] Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(1):139–147. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.039
8. Torres J., Bonovas S., Doherty G. [et al.] ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz180
9. Barnes E.L., Lightner A.L., Regueiro M. Perioperative and Postoperative Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1356–1366. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.040
10. Gionchetti P., Dignass A., Danese S. [et al.] 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis.* 2017;11(2):135–149. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169
11. Lichtenstein G.R., Loftus E.V., Isaacs K.L. [et al.] ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27
12. Amiot A., Bouguen G., Bonnaud G. [et al.] Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. *Dig Liver Dis.* 2021;53(1):35–43. DOI: 10.1016/j.dld.2020.10.018
13. Bermejo F., Aguas M., Chaparro M. [et al.] Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(3):205–221. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.11.007
14. Carretero C., Carbonnel F., Ferrante M. [et al.] Monitoring established Crohn's disease with pan-intestinal video capsule endoscopy in Europe: clinician consultation using the nominal group technique. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(9):1547–1554. DOI: 10.1080/03007995.2021.1940910
15. Magro F., Cordeiro G., Dias A.M. [et al.] Inflammatory Bowel Disease - Non-biological treatment. *Pharmacol Res.* 2020;160:105075. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105075

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.441-053.32
© Коллектив авторов, 2022

А.И. Адельмурзина, В.В. Викторов, А.Г. Крюкова, В.И. Ильина
**ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОТИРОКСИНЕМИЯ
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Гипотироксинемия недоношенных новорожденных – одно из самых часто встречающихся транзиторных нарушений работы щитовидной железы у недоношенных новорожденных. В обзорной статье мы представили имеющиеся литературные данные и проведенные клинические исследования за последние 10 лет по развитию транзиторной гипотироксинемии у недоношенных новорожденных (ТГН). Этиология первичного и отсроченного повышения тиреотропного гормона (ТТГ) у недоношенных новорожденных до конца не выяснена. Существуют некоторые разногласия между учеными в сроках и показаниях к скринингу дисфункций щитовидной железы у недоношенных новорожденных. Так, ТГН обычно самопроизвольно разрешается в течение 3-6 недель постнатального периода адаптации недоношенных. Одни авторы рассматривают ТГН как особенность становления функции щитовидной железы у глубоко-недоношенных новорожденных, другие авторы предполагают, что ТГН связана с нетиреоидными состояниями, развивающимися у недоношенных в связи с тяжестью их соматического состояния.

Нами проанализированы факторы, влияющие на становление функции тиреоидной системы у новорожденных. По данным литературы выявлено, что заместительная терапия гормонами щитовидной железы не привела к улучшению краткосрочных и долгосрочных исходов развития нервной системы у этой группы детей. В настоящее время вопросы о показаниях, сроках лечения ТГН заместительной терапией остаются открытыми. Для более качественных выводов необходимы дальнейшие многоцентровые проспективные клинические исследования.

Ключевые слова: транзиторная гипотироксинемия, недоношенные новорожденные, дисфункция щитовидной железы, заместительная терапия, тиреоидные гормоны.

A.I. Adelmurzina, V.V. Viktorov, A.G. Kryukova, V.I. Ilyina
TRANSIENT HYPOTHYROXINEMIA IN PREMATURE INFANTS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Ufa

Hypothyroxinemia of premature newborns is one of the most common transient thyroid disorders in preterm newborns. In this review article, we reviewed the available literature and clinical studies over the past 10 years on the development of transient hypothyroxinemia of prematurity (THoP). The etiology of primary and delayed increases in thyroid-stimulating hormone (TSH) in preterm infants has not been fully elucidated. There is some controversy regarding the timing and indications for screening for thyroid dysfunction in preterm infants. So, as THoP usually resolves spontaneously within 3-6 weeks of the postnatal period of adaptation of preterm infants. THoP is considered by the authors as a feature of the formation of the thyroid function of very preterm infants, other authors suggest that THoP is associated with non-thyroidal conditions that develop in preterm infants due to the severity of the somatic condition.

The factors influencing the formation of the function of the thyroid system in newborns are analyzed. According to the literature, it was revealed that thyroid hormone replacement therapy did not lead to an improvement in the short-term and long-term outcomes of the development of the nervous system in this group of children. Questions about the indications, terms of treatment of THoP replacement therapy remain open. Further multicenter clinical trials are needed for more comprehensive conclusions.

Key words: Transient hypothyroxinemia, premature newborns, thyroid dysfunction, replacement therapy, thyroid hormones.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно около 15 миллионов детей рождаются преждевременно до полных 37 недель беременности. Показатель преждевременных родов в 184 странах мира варьируется от 5 до 18% и продолжает расти. Осложнения в результате преждевременных родов являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет [1].

В связи с развитием технологий и совершенствованием оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным увеличивается выживаемость недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) [2,11]. Недоношенные новорожденные, несмотря на незавершенный рост и морфофункциональную незрелость ор-

ганов и систем организма, вынуждены быстро адаптироваться к внеутробным неблагоприятным условиям. Несформированная до конца гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось (ГГТ) может привести к неадекватной выработке тиреоидных гормонов щитовидной железы.

Первые месяцы жизни после рождения являются ключевыми и решающими для формирования и созревания центральной нервной системы (ЦНС). Снижение уровня тиреоидных гормонов может привести к задержке умственного развития [11,33].

Одной из самых часто встречающихся форм дисфункций тиреоидной системы является транзиторная гипотироксинемия недоношенных новорожденных (ТГН). В данной статье мы рассмотрим исследования по тран-

зиторной гипотироксинемии недоношенных новорожденных.

Большинство недоношенных новорожденных с транзиторными нарушениями гипотирозно-тиреоидной системы практически не имеют клинических проявлений при рождении, поэтому невозможно клинически выявить ТГН на этапе новорожденности и провести строгую дифференциальную диагностику с другими видами нарушений тиреоидной системы.

В настоящее время не существует универсальных рекомендаций относительно показаний и сроков скрининга, диагностики и лечения ТГН. Кроме того, остается неизвестным, влияет ли невылеченная ТГН на исходы развития нервной системы.

Существует острая необходимость конкретных рекомендаций по последующему наблюдению и в переосмыслении транзиторных нарушений тиреоидной системы у недоношенных детей.

Цель обзора – анализ и обобщение имеющихся данных по развитию транзиторной гипотироксинемии у недоношенных новорожденных.

Обзор литературы выполнялся нами на основе анализа литературных данных и ранее опубликованных исследований, полученных с использованием англоязычных текстовых баз данных медицинских публикаций PubMed, Google Scholar.

Стратегия поиска была основана на том, чтобы найти исследования, в которых присутствовали бы термины: transient hypothyroxinemia, prematurity, preterm infants, thyroid dysfunction, thyroid hormones, newborns, thyroid glands, replacement therapy, thyroid function. Поиск информации в базах данных проводился без языковых ограничений с использованием медицинской терминологии, ключевых слов, а логические операторы (or, and) использовались для объединения терминологических поисков. В обзор были включены проспективные и ретроспективные клинические исследования, экспериментальные научные исследования, рандомизированные контролируемые клинические испытания, обзорные статьи, монографии, руководства, когортные исследования, систематические обзоры, клинические рекомендации. Поиск в базах данных осуществлялся до июля 2022 года с ограничением по сроку публикации не ранее 2012 года.

В связи с неоднородностью исследований мета-анализ не проводился. В обзор были включены 33 источника, содержащих данные

по клиническим и экспериментальным исследованиям.

Определение

Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (ТГН) – снижение уровня общего тироксина (Т4) ниже 120 нмоль/л при нормальном уровне ТТГ в критический период развития головного мозга у недоношенных новорожденных [3,4,5,6,11]. Это состояние чаще всего встречается у недоношенных детей и обнаруживается у 50% детей, родившихся ранее 30 недель беременности [31]. Выраженность и время восстановления ТГН зависят от гестационного возраста ребенка. Обычно ТГН разрешается в течение 3-6 недель постнатальной жизни новорожденных и сопровождается созреванием оси ГГТ [26]. Распространенность (по некоторым источникам) ТГН у глубоко-недоношенных детей достигает 85% [3,4,5].

Особенности развития тиреоидной системы у плода

Известно, что плод абсолютно зависим от гормонов щитовидной железы матери до конца первого триместра беременности. В возрасте 8 недель гипоталамус, кишечник, в значительной степени поджелудочная железа плода начинают продуцировать тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), который стимулирует гипофиз к выработке тиреотропного гормона (ТТГ) [3,4,5,33]. В возрасте 10 недель щитовидная железа плода начинает накапливать йод, вырабатывать тиреоглобулин и экспрессировать рецепторы ТТГ, одновременно начинает активно вырабатываться фетальный тиреоглобулин, ТТГ, Т4. В течение всей беременности происходит трансплацентарный перенос материнского Т4 к плоду. В период второго триместра беременности у плода начинает формироваться биологическая ось ГГТ, развитие которой продолжается на протяжении всей беременности до 40 недель [3,4,33].

У доношенного ребенка через 15-30 минут после рождения вследствие перевязки пуповины происходит постнатальный выброс ТТГ и снижения температуры окружающей среды. Затем уровень ТТГ постепенно снижается в течение 24-48 часов. За счет выброса ТТГ происходит стимуляция щитовидной железы ребенка, тем самым инициируется рост уровней гормонов Т4 в 2 раза и трийодтиронина (Т3) в 8 раз. В то время как у недоношенных новорожденных изначально уровни ТРГ, ТТГ, Т4, Т3 ниже, чем у доношенных. Также у недоношенных новорожденных отмечается сниженный постнатальный выброс ТТГ, «холодовая волна» ТТГ ниже около 40

мЕд/л соответственно концентрация Т4 часто низкая. Кроме того, у части новорожденных при тестировании наблюдается отсроченное повышение ТТГ [3,4,33].

У недоношенных новорожденных размеры щитовидной железы меньше, чем у доношенных. Известно, что среднее значение массы щитовидной железы у недоношенных новорожденных со сроком гестации 24-32 недели составляет 0,44 г против 1,79 г у доно-

шенных новорожденных. В зависимости от размера щитовидной железы синтез тиреоидных гормонов, а также содержание йода у недоношенных новорожденных ниже, чем у доношенных. Маленькая щитовидная железа, а также низкие запасы тиреоидных гормонов и йода сопровождаются развитием дисфункции щитовидной железы при быстром изменении потребности в тиреоидных гормонах или возникновении йодного дисбаланса [3,33].

Таблица

Факторы, влияющие на становление тиреоидной функции у новорожденных (сводные литературные данные)	
Тиреоидные факторы:	<ul style="list-style-type: none"> - незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси; - сниженная способность щитовидной железы концентрировать йод, синтезировать и йодировать тиреоглобулин; - незрелость метаболизма тиреоидных гормонов и системы дейодирования в периферических тканях; - внезапное увеличение потребности в тиреоидных гормонах для термогенеза, функции сердца, работы скелетных мышц, а также увеличение потребностей обмена веществ; - внезапное прекращение передачи Т4 от матери к плоду; - стойкий метаболизм гормонов щитовидной железы плода
Нетиреоидные факторы (заболевания, характерные для неонатального периода):	<ul style="list-style-type: none"> -неонатальный сепсис или септический шок; -респираторный дистресс-синдром; -перинатальная асфиксия; -ограничение роста плода; -множественные факторы: бактериемия, эндотрахеальные бактериальные культуры, персистирующий артериальный проток, изменения при УЗИ головного мозга, некротизирующий энтероколит, кислородная зависимость, лекарственные препараты
Функции материнской щитовидной железы:	<ul style="list-style-type: none"> -материнский гипотиреоз: тиреоидит Хашимото, тиреоидэктомия, радиоактивный йод при болезни Грейвса; -субклинический гипотиреоз и гипотироксинемия; -материнский гипертиреоз: болезнь Грейвса, токсическая аденома, подострый тиреоидит
Дефицит йода:	<ul style="list-style-type: none"> - ограничение соли при гипертонии или преэклампсии/эклампсии; -курение матери; -проживание в районах с дефицитом йода; -недостаточное постнатальное поступление йода после родов; -парентеральное питание новорожденного; -отрицательный баланс йода
Избыток йода:	<ul style="list-style-type: none"> -применение повидон-йода во время родов⁴ - применение амиодарона у матери; -повидон-йод для рутинного ухода за пуповиной для дезинфекции кожи; - использование йодсодержащих контрастных веществ

Таким образом, на развитие тиреоидной системы новорожденных оказывает влияние достаточно большое количество факторов, что требует дальнейшего изучения и анализа их влияния на недоношенных новорожденных.

В ходе 5-летнего ретроспективного исследования были проанализированы 538 историй болезни недоношенных новорожденных, у которых оценивали 36 возможных ассоциированных с ТГН факторов, обнаруженных между рождением и сбором образцов крови, оценивались пренатальные и постнатальные параметры, медикаментозное лечение, клинические диагнозы и методы лечения, применяемые в отделении интенсивной терапии. На основании этого исследования сообщалось, несмотря на то, что некоторые методы лечения, связанные с тяжелым клиническим состоянием недоношенных новорожденных, могут иметь прямое подавляющее влияние на ГТТ ось, не было обнаружено существенно значимых факторов, ассоцииро-

ванных с развитием ТГН. Сообщается, что заболевания сердечно-сосудистой системы и малый вес к началу гестации являются ассоциированными факторами с ТГН. В группе новорожденных с ТГН заболевания сердца встречались статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Также ТГН встречалась чаще у новорожденных, которые имели малый вес к гестационному возрасту (ГВ) [14]. В другой работе проводился анализ связи тяжести респираторного дистресс-синдрома (РДС) и других факторов с уровнями гормонов щитовидной железы у детей с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМТ). У младенцев с гипотироксинемией продолжительность инвазивной искусственной вентиляции легких и оксигенотерапии была больше, а также чаще встречались гемодинамически значимый открытый артериальный проток, внутрижелудочковое кровоизлияние ≥ 3 степени и бронхолегочная дисплазия средней и тяжелой степени [23]. В

Индии коллеги провели исследование для оценки частоты ТГН и определения ее факторов риска. В ходе исследования была обнаружена у 25% недоношенных детей ТГН. Кесарево сечение, наличие одного или нескольких заболеваний, искусственная вентиляция легких, масса тела при рождении ≤ 1500 г и гестационный возраст ≤ 32 недель были идентифицированы как факторы риска ТГН на основе простой логистической регрессии. При множественной регрессии механическая вентиляция легких и гестационный возраст ≤ 32 недель были в значительной степени связаны с ТГН [16]. В Китае было проведено исследование, в котором анализировались факторы, влияющие на ТГН и синдром низкого Т3 у недоношенных новорожденных, в котором обнаружилось, что мужской пол и применение альбумина и дофамина связаны с развитием ТГН, а синдром низкого Т3 был связан с такими факторами, как срок гестации при рождении менее 28 недель и мужской пол младенцев [8].

Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что значимыми факторами, ассоциированными с развитием ТГН, являются малый вес к сроку гестации, степень недоношенности (чем меньше ГВ, тем чаще выявляется ТГН). Но результаты данных исследований разнятся, так как для более точной и качественной оценки необходимы многоцентровые и проспективные исследования.

Идут многочисленные споры о необходимости заместительной терапии гормонами щитовидной железы у недоношенных новорожденных с ТГН. В связи с этим проанализированы исследования, проведенные Uchiyama A., которые оценили влияние добавок препарата левотироксин натрия (L-тироксин) в дозе 5 мкг/кг/день недоношенным новорожденным с ТГН. Были представлены следующие результаты: в группе детей, получавших лечение и не получавших заместительную терапию, не было существенных различий в росте и частоте случаев задержки развития, церебрального паралича, нарушений зрения и слуха у детей. У обследуемых детей, получавших заместительную терапию L-тироксином, не было выявлено влияния лечения на уровень свободного Т4 и положительного эффекта от терапии в скорректированном возрасте у младенцев 18 месяцев [10]. Shigeo Iijima в своей обзорной статье сообщает, что в современных рекомендациях предлагается лечить ТГН заместительной терапией гормонами тироксина только в том случае, если ТГН сопровождается повышением ТТГ [11]. В научном исследовании, проведен-

ном в Южной Корее, проанализированы ретроспективно медицинские записи о 335 новорожденных с ЭНМТ и ТГН с целью определения, влияет ли лечение левотироксином на краткосрочные и/или долгосрочные исходы в скорректированном возрасте 2 года. В результате исследования сделан вывод, что заместительная терапия левотироксином не ассоциировалась с благоприятными краткосрочными или долгосрочными результатами у новорожденных с ЭНМТ, имеющих ТГН. Краткосрочные результаты, такие как смертность и комбинированная заболеваемость, а также отдаленные исходы, такие как невозможность достижения догоняющего роста в скорректированном возрасте 2 лет, были значительно выше в группе новорожденных с ЭНМТ, имеющих ТГН, независимо от статуса лечения левотироксином. Заместительная терапия левотироксином не дает краткосрочных или долгосрочных преимуществ у новорожденных с ЭНМТ с ТГН. Это исследование предполагает, что тяжесть ТГН может быть основным фактором, определяющим неблагоприятные исходы у детей с ЭНМТ с ТГН, а не лечение левотироксином [15]. Важно учитывать ограничения этого исследования и ретроспективный наблюдательный дизайн без четких показаний к заместительной терапии левотироксином. В Японии ученые в своем исследовании оценивали влияние левотироксина (L-T4) на рост и развитие нервной системы у детей в возрасте 3 лет с ЭНМТ и ТГН. Младенцы с ЭНМТ и концентрацией тиреотропного гормона в плазме <10 мМЕ/л и концентрацией свободного тироксина $<0,8$ нг/дл были определены как имеющие ТГН и случайным образом распределены в группы детей, получавших лечение (L-T4) в дозе 5 мкг/кг (20 детей) и не получавших лечения (31 ребенок). Между двумя группами детей в возрасте 3-х лет сравнивались рост и развитие нервной системы. Не было никаких существенных различий в длине тела, массе тела, окружности головы, исходах развития нервной системы. Добавка L-T4 у детей с ЭНМТ и ТГН не имела положительного эффекта у детей в возрасте 3-х лет [17].

В исследовании ученых из Сингапура было проведено сравнение 5-летних исходов развития нервной системы у детей с ЭНМТ и с гипотироксинемией и без нее. Было обследовано 110 детей в 2-летнем скорректированном возрасте и 80 в 5-летнем возрасте. У 29 детей были обнаружены отклонения в тесте функции щитовидной железы (10 детей имели гипотироксинемию недоношенных). Значимых различий в результатах развития (невро-

логические нарушения, нарушения зрения и слуха) детей в возрасте 2 и 5 лет с гипотироксинемией недоношенных и без ТГН не было (значение $p > 0,05$). Можно сделать вывод, что гипотироксинемия недоношенных у детей с ОНМТ не связана с ухудшением развития нервной системы и не подтверждала необходимость дополнительного приема левотироксина [19]. В своем руководстве по лечению гипотиреоза Hashemipour M. сообщает, что некоторые клиницисты рекомендуют недоношенным новорожденным с массой тела < 1000 г и возрастом < 28 недель гестации терапию левотироксином в дозе 4 мкг/кг. Однако автор считает, что пока нет единого мнения по этому поводу [24]. В мета-анализе не было показано, что профилактическая заместительная терапия гормонами щитовидной железы у недоношенных детей способствует снижению неонатальной смертности или заболеваемости способствует улучшению исхода развития нервной системы [20].

Также не совсем ясно, как ТГН влияет на психическое здоровье пациентов. В многоцентровом исследовании, проведенном голландскими учеными в 2015 году, были оценены уровень развития интеллекта, показатели IQ и двигательные функции у 398 19-летних пациентов. У 120 пациентов из них отмечалась ТГН в период новорожденности. В результате исследования связи между ТГН и исходом развития нервной системы у лиц в возрасте 19 лет обнаружено не было [7]. Были исследования, которые оценивали связь между ТГН и расстройством аутистического спектра (РАС) у взрослых в когорте детей, рожденных с низким весом при рождении. Была выявлена связь между ТГН и РАС, риски развития РАС были в 2,5 раза выше у детей с ТГН. Поскольку эти данные не были статистически значимыми, необходимо дальнейшее изучение [13]. В другом исследовании голландских коллег, посвященном изучению связи ТГН с проблемным поведением лиц молодого возраста, проанализированы 468 пациентов, которые родились ранее 37 недель беременности, 123 из них имели ТГН. Было выявлено, что ТГН может быть связана с проблемным поведением лиц в возрасте 19 лет. Они демонстрировали замкнутое и тревожное поведение. Эти наблюдения требуют больших исследований о проблемном поведении у недоношенных детей в настоящее время не ясно, являются ли эти ассоциации причинно-следственными с ТГН. Поэтому проведение скрининга недоношенных на ТГН не требуется в обязательном порядке [18].

Dilli D et al. проводили оценку развития нервной системы в скорректированном возрасте от 18 до 24 месяцев у новорожденных с ОНМТ с транзиторной гипотироксинемией. Для определения индекса умственного развития и индекса психомоторного развития (ПМР) была проведена оценка развития младенцев по шкале Бейли. В результате после поправки на гестационный возраст и множественные пренатальные, перинатальные, а также ранние и поздние неонатальные переменные установлено, что ТГН не была связана с повышенным риском инвалидирующего церебрального паралича или снижением показателей индекса умственного развития и ПМР [21].

В исследовании французских ученых, посвященном определению порогового уровня свободного тироксина у новорожденных, рожденных до и на 28-й неделе беременности, было определено пороговое значение уровня свободного тироксина ≤ 10 пмоль/л, при котором у исследуемых новорожденных были выявлены существенные клинические нарушения и неблагоприятные исходы развития нервной системы в возрасте 3-х лет [22].

Eerdeken A. et al. в своем исследовании оценивали уровни гормонов щитовидной железы у 120 недоношенных новорожденных в течение первой недели жизни при рождении и конце первой недели жизни. На уровень Т4 негативно влияли гестационный возраст (ГВ) недоношенных новорожденных и использование дофамина в терапии, ГВ ассоциировался с низким уровнем Т3 [32]. На основании полученных данных можно сделать вывод, что низкие уровни тиреоидных гормонов являются следствием незрелости недоношенных новорожденных, а применение дофамина также может дополнительно подавлять работу ГТТ оси.

Группа ученых Южной Кореи проводили исследование, в котором было ретроспективно оценены уровни повышения ТТГ у 584 недоношенных новорожденных с экстремально-низкой массой тела (ЭНМТ) менее 1000 г при рождении с гестационным возрастом (ГВ) ≥ 23 недель. Данные скрининга щитовидной железы выявили, что начальное повышение ТТГ составляет ≤ 2 недель после рождения, отсроченное – > 2 недель. Из 584 детей с ЭНМТ у 5 было выявлено повышение уровня ТТГ в первые 2 недели жизни. Из 328 младенцев с исходно более низкими уровнями Т4 или свТ4 и нормальными уровнями ТТГ у 39 развился отсроченный подъем ТТГ согласно последующим результатам скрининга. При начальном скрининге у 251 пациента были нормальные уровни Т4 и ТТГ; из них трое

имели отсроченное повышение уровня ТТГ при последующем скрининге. При изначально относительно высоком (условно ≥ 40 мкМЕ/мл) и/или длительном повышении уровня ТТГ добавление левотироксина начинали с дозы 10-15 мкг/кг/сутки по рекомендации лечащих детских эндокринологов. Статистически значимые более низкие ГВ и масса тела при рождении наблюдались у детей с отсроченным повышением ТТГ по сравнению с детьми с исходным повышением ТТГ и нормальным контролем. В результате заместительной терапии гормонами в краткосрочных результатах частота заболеваний, таких как бронхолегочная дисплазия (БЛД) (\geq средней тяжести), внутрижелудочковые кровотечения (ВЖК) (≥ 3) или перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), существенно не различалась в зависимости от статуса приема левотироксина. Частота смертности была значительно выше среди детей, не получавших лечения, чем среди детей, получавших левотироксин, это было связано с основным заболеванием, а не с недостатком добавок щитовидной железы. Сравнение долгосрочных исходов роста и развития нервной системы у 17 из 22 детей, не получавших лечения, и у 22 из 25 детей, получавших левотироксин в течение 2-х лет, не выявили существенных различий в массе тела, росте, окружности головы, догоняющем росте младенцев, заболеваемости церебральным параличом и отставании в развитии нервной системы [9].

Так, этиология начального и отсроченного повышения уровня ТТГ у детей с ЭНМТ остается неясной. Недоношенные с ЭНМТ более восприимчивы к заболеваниям, включая перинатальную асфиксию, инфекцию, а также хирургическое вмешательство и воздействие препаратов, ингибирующих функцию щитовидной железы, что может привести к ТГН [20,31,27]. Более того, поскольку ГТТ ось не сформирована у крайне недоношенных детей, щитовидная железа не может продуцировать достаточный уровень тиреоидных гормонов в ответ на стрессовые условия после рождения [20]. Следовательно, ТГН у критически больных детей с ЭНМТ может представлять собой эпифеномен этих заболеваний и, таким образом, может рассматриваться как нетиреоидные состояния [33].

При исследовании Yoon SA et al. было выяснено, что повышение уровня ТТГ обнаружено только у 0,9% детей с ЭНМТ во время начального скрининга, выполненного в течение 2-х недель после рождения, тогда как отсроченное повышение уровня ТТГ было об-

наружено у значительно большего числа новорожденных (7,2%) [9]. Данная группа исследователей проводила тесты стимуляции при помощи ТРГ у недоношенных новорожденных с ТГН. В результате исследования реакция у новорожденных с ТГН не отличалась от таковой у детей с эутиреозом. Это дает предположения, что ось ГТТ надлежащим образом регулируется у детей с ТГН [12].

Согласно учебному пособию Шабалова Н.П. тестирование функций щитовидной железы у недоношенных новорожденных с низкой массой тела, а также в случаях гипотироксинемии для определения ТТГ и Т4 следует повторять каждые 2 недели до 3- – 4-месячного возраста, чтобы исключить случаи поздно проявляющегося врожденного гипотиреоза. Повторному обследованию до 3- – 4-недельного возраста желательнее подвергать и детей, у которых имеются симптомы, сходные с симптомами врожденного гипотиреоза независимо от результатов скрининга, поскольку возможны ложноотрицательные результаты, хотя их частота невелика [5].

Необходимость повторного скрининга уровней тиреоидных гормонов подтверждена в исследованиях по дисфункции щитовидной железы у недоношенных новорожденных с ОНМТ [24,25,27,28,30,31]. В исследованиях Liu C. недоношенные новорожденные с маленьким весом для своего гестационного возраста имели значительно более высокие концентрации ТТГ и повышенную частоту дисфункции щитовидной железы, однако эти изменения чаще носили транзиторный характер и нормализовались через 6 мес. Согласно этим данным новорожденные с особенностями должны находиться под пристальным наблюдением с периодическим проведением анализа крови на содержания уровней ТТГ и эндокринологическим обследованием [29].

Тем не менее, повторный скрининг был принят не всеми программами скрининга, потому что отсроченное повышение уровня ТТГ в основном является транзиторной проблемой недоношенных новорожденных [20].

В трехлетнем исследовании Van Wassenaer-Leemhuis A. et al. оценивали интеллектуальное, моторное и неврологическое развитие детей, рожденных менее 28 недель гестации, которые участвовали в первой фазе исследования различных доз и способов введения гормонов щитовидной железы. Обследованные пациенты (166 новорожденных) были разделены на восемь групп. Первые шесть групп получали препараты левотироксина в дозах 4, 8 и 16 мкг/(кг·день), болюсно или

непрерывно, седьмая группа детей лечилась только препаратами йода, восьмая группа лечилась плацебо. В результате лечения гормонами щитовидной железы не было обнаружено различий в развитии нервной системы [30]. Однако недостатком данного исследования является малый размер выборки пациентов.

Выводы

Гормоны щитовидной железы играют различные роли в соматическом развитии и поддержании гомеостаза в период адаптации недоношенных новорожденных. Транзиторная гипотироксинемия недоношенных является одной из самых частых дисфункций щитовидной железы. Транзиторная гипотироксинемия новорожденных рассматривается учеными как

признак морфо-функциональной незрелости недоношенных, также предполагается, что это состояние связано с тяжестью детей с ЭНМТ. В настоящее время диагностические критерии и оптимальные схемы лечения детей с транзиторными нарушениями функции щитовидной железы еще до конца не определены. Дальнейшее изучение функции щитовидной железы плода и перинатального периода расширит знания клиницистов по тактике введения дисфункции щитовидной железы у недоношенных детей. Необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные проспективные исследования для улучшения понимания патофизиологии и лечения дисфункции щитовидной железы у недоношенных детей.

Сведения об авторах статьи:

Адельмурзина Айгуль Исламовна – врач-неонатолог, аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aigulia89@yandex.ru.

Виктор Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, завкафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Крюкова Алевтина Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, руководитель симуляционного центра по специальностям «Неонатология», «Педиатрия» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ильина Валентина Ильинична – ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>, дата обращения 10.09.2022.
2. Факторы риска преждевременных родов. Ближайшие исходы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Р.Х. Шангареева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 10. – С. 70-79.
3. Иванов Д.О. Практические аспекты водно-электролитных и эндокринных нарушений у детей раннего возраста: монография / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, Т.К. Мавропуло. – СПб.: Информ-Навигатор, 2014. – 368 с.
4. Нуждаются ли недоношенные новорожденные с гипотироксинемией в лечении препаратами гормонов щитовидной железы? / Ю.Л. Скородок [и др.] // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С.77-83.
5. Шабалов, Н.П. Неонатология, 2 т.: учебное пособие / Н.П. Шабалов. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2020. – 363 с.
6. Врожденный гипотиреоз: клинические рекомендации / В.А. Петеркова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, №2. – С.90-103. doi.org/10.14341/probl12880
7. No Association Between Transient Hypothyroxinemia of Prematurity and Neurodevelopmental Outcome in Young Adulthood / J. Jonneke [et al.] // J. Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(12):4648-4653
8. Analysis of influencing factors of transient hypothyroxinemia and low T3 syndrome in premature infants / K.F. Miao [et al.] // Chinese Journal of Pediatrics. 2013;51(8):607-611.
9. Initial and delayed thyroid-stimulating hormone elevation in extremely low-birth-weight infants / S.A. Yoon [et al.] // J. Pediatr. 2019;19(1):347. doi:10.1186/s12887-019-1730-1.
10. Effect of L-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial / A. Uchiyama [et al.] // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015;28(1-2):177-182. doi.org/10.1515/jpem-2014-0024
11. Iijima S. Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat? / S. Iijima // Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019;32(15):2591-2597.
12. Response to thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in preterm infants with transient hypothyroxinemia of prematurity / A. Yamamoto [et al.] // Journal of Perinatology. 2015;35(9):725-728.
13. Association between transient hypothyroxinemia of prematurity and adult autism spectrum disorder in a low-birthweight cohort / S.J. Korzeniewski [et al.] // Paediatr Perinat Epidemiol. 2013;27(2):182-187.
14. The factors associated with transient hypothyroxinemia of prematurity. / A. Yilmaz [et al.] // BMC pediatrics. 2021;21(1):1-8. DOI: 10.1186/s12887-021-02826-6
15. Effect of levothyroxine supplementation in extremely low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity. / S. Yoon [et al.] // Scientific Reports. 2022;12(1):1-7.
16. Rai, R. Transient hypothyroxinemia of prematurity and its risk factors in an extramural neonatal intensive care unit / R. Rai, D. Singh, B. Bhakhri // Archives of Endocrinology and Metabolism. 2021; 65:723-729.
17. Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age / A. Uchiyama [et al.] // Journal of Perinatology. 2017;37(5):602-605.
18. Transient hypothyroxinemia of prematurity and problem behavior in young adulthood / J. J. Hollanders [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2016; 72:40-46.
19. Tan, L. Lack of association between hypothyroxinemia of prematurity and transient thyroid abnormalities with adverse long term neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants / L. Tan, M. Tan, W. Poon // PLoS One. 2019;14(9)
20. Thyroid dysfunctions of prematurity and their impacts on neurodevelopmental outcome / M.L. Chung [et al.] // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2013;26(5-6):449-455. doi.org/10.1515/jpem-2012-0332
21. Neurodevelopmental evaluation of very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia at corrected age of 18–24 months / D. Dilli [et al.] // Indian pediatrics. 2012;49(9):711-715.

22. Coquelet, S. Thyroxine Threshold Is Linked to Impaired Outcomes in Preterm Infants / S. Coquelet, H. Deforge, J. Hascoët // *Front Pediatr.* 2020;5(8):224.
23. Dursun M. Associations of respiratory distress syndrome severity and other factors with transient hypothyroxinemia of prematurity / M. Dursun, B. Ozcabi // *Cureus.* 2021;13(8). doi: 10.7759/cureus.17159.
24. Hashemipour M. Guideline for the Treatment of Hypothyroidism in Prematurity / M. Hashemipour, A.H. Rad, S. Dalili // *International Journal of Preventive Medicine.* 2021;12.
25. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants / J.H. Lee [et al.] // *Korean journal of pediatrics.* 2015;58(6):224.
26. Does Hypothyroxinemia of Preterm Neonates Persist Beyond 7 weeks of Life? / J.D. Sharma [et al.] // *The Indian Journal of Pediatrics.* 2019;86(8):686-691.
27. Kanike N. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat / N. Kanike, A. Davis, P. S. Shekhawat // *Translational pediatrics.* 2017;6(4):349.
28. Thyroid dysfunction in preterm infants born before 32 gestational weeks / H. R. Kim [et al.] // *BMC pediatrics.* 2019;19(1):1-8.
29. Small for gestational age is a risk factor for thyroid dysfunction in preterm newborns / C. Liu [et al.] // *BMC pediatrics.* 2020;20(1):1-7.
30. van Wassenaer-Leemhuis A. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months / van A. Wassenaer-Leemhuis [et al.] // *Thyroid.* 2014;24(7):1162-1169.
31. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism/ A. Büyükgebiz // *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2013;5(1):8. doi: 10.4274/Jcrpe.845
32. Evolution of circulating thyroid hormone levels in preterm infants during the first week of life: perinatal influences and impact on neurodevelopment / A. Eerdeken [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2019;32(6):597-606.
33. LaFranchi S. H. Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction / S. H. LaFranchi // *Frontiers in Endocrinology.* 2021; 12:666207.

REFERENCES

1. World Health Organization [Electronic resource]. - <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>-accessed 09/10/2022
2. Risk factors for preterm labor. Immediate outcomes in very low and extremely low birth weight babies / R. Kh. Shangareeva [et al.] // *Preventive Medicine.* - 2019. - Vol. 22, № 10. - P. 70 - 79.
3. Ivanov D.O. Prakticheskie aspekty vodno-jelektrolitnyh i jendokrinyh narushenij u detej rannego vozrasta (Water-electrolyte and endocrine disorders in young children): monografiya / D.O. Ivanov, D.N. Surkov, T.K. Mavropulo // SPb.: Inform-Navigator, 2014. - S. 368 (in Russ.)
4. Need born prematurely newborn with transient hypothyroxinemia in treatment preparation hormone of the thyroid gland? / Yu. L. Skorodok [et al.] // *Pediatr.* - 2013. - T. 4, № 4. - P. 77-83.
5. Shabalov, N.P. Neonatologija 2 tom: uchebnoe posobie / N.P. Shabalov. - Moskva: Izd. - vo MEDpress - inform, 2004. - 363 s. (in Russ.)
6. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism»/ V.A. Peterkova [et ai.] // *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):90-103. (in Russ.) doi.org/10.14341/probl12880
7. No Association Between Transient Hypothyroxinemia of Prematurity and Neurodevelopmental Outcome in Young Adulthood / J. Jonneke [et al.] // *J. Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100(12):4648-4653
8. Analysis of influencing factors of transient hypothyroxinemia and low T3 syndrome in premature infants / K.F. Miao [et al.] // *Chinese Journal of Pediatrics.* 2013;51(8):607-611.
9. Initial and delayed thyroid-stimulating hormone elevation in extremely low-birth-weight infants / S.A. Yoon [et al.] // *J. Pediatr.* 2019;19(1):347. doi:10.1186/s12887-019-1730-1.
10. Effect of l-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial / A. Uchiyama [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2015;28(1-2):177-182. doi.org/10.1515/jpem-2014-0024
11. Iijima S. Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat? / S. Iijima // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2019;32(15):2591-2597.
12. Response to thyrotropin-releasing hormone stimulation tests in preterm infants with transient hypothyroxinemia of prematurity / A. Yamamoto [et al.] // *Journal of Perinatology.* 2015;35(9):725-728.
13. Association between transient hypothyroxinemia of prematurity and adult autism spectrum disorder in a low-birthweight cohort / S.J. Korzeniewski [et. al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(2):182-187.
14. The factors associated with transient hypothyroxinemia of prematurity. / A. Yilmaz [et al.] // *BMC pediatrics.* 2021;21(1):1-8.
15. Effect of levothyroxine supplementation in extremely low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity. / S. Yoon [et al.] // *Scientific Reports.* 2022;12(1):1-7.
16. Rai, R. Transient hypothyroxinemia of prematurity and its risk factors in an extramural neonatal intensive care unit / R. Rai, D. Singh, B. Bhakhri // *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2021; 65:723-729.
17. Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age / A. Uchiyama [et al.] // *Journal of Perinatology.* 2017;37(5):602-605.
18. Transient hypothyroxinemia of prematurity and problem behavior in young adulthood / J. J. Hollanders [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 72:40-46.
19. Tan, L. Lack of association between hypothyroxinemia of prematurity and transient thyroid abnormalities with adverse long term neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants / L. Tan, M. Tan, W. Poon // *PLoS One.* 2019;14(9)
20. Thyroid dysfunctions of prematurity and their impacts on neurodevelopmental outcome / M.L. Chung [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2013;26(5-6):449-455. doi.org/10.1515/jpem-2012-0332
21. Neurodevelopmental evaluation of very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia at corrected age of 18–24 months / D. Dilli [et al.] // *Indian pediatrics.* 2012;49(9):711-715.
22. Coquelet, S. Thyroxine Threshold Is Linked to Impaired Outcomes in Preterm Infants / S. Coquelet, H. Deforge, J. Hascoët // *Front Pediatr.* 2020;5(8):224.
23. Dursun M. Associations of respiratory distress syndrome severity and other factors with transient hypothyroxinemia of prematurity / M. Dursun, B. Ozcabi // *Cureus.* 2021;13(8). doi: 10.7759/cureus.17159.
24. Hashemipour M. Guideline for the Treatment of Hypothyroidism in Prematurity / M. Hashemipour, A.H. Rad, S. Dalili // *International Journal of Preventive Medicine.* 2021;12.
25. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants / J.H. Lee [et al.] // *Korean journal of pediatrics.* 2015;58(6):224.
26. Does Hypothyroxinemia of Preterm Neonates Persist Beyond 7 weeks of Life? / J.D. Sharma [et al.] // *The Indian Journal of Pediatrics.* 2019;86(8):686-691.
27. Kanike N. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat / N. Kanike, A. Davis, P. S. Shekhawat // *Translational pediatrics.* 2017;6(4):349.
28. Thyroid dysfunction in preterm infants born before 32 gestational weeks / H. R. Kim [et al.] // *BMC pediatrics.* 2019;19(1):1-8.
29. Small for gestational age is a risk factor for thyroid dysfunction in preterm newborns / C. Liu [et al.] // *BMC pediatrics.* 2020;20(1):1-7.

30. van Wassenaer-Leemhuis A. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months / van A. Wassenaer-Leemhuis [et al.] // *Thyroid*. 2014;24(7):1162-1169.
31. Büyükgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism/ A. Büyükgebiz // *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(1):8. doi: 10.4274/Jcrpe.845
32. Evolution of circulating thyroid hormone levels in preterm infants during the first week of life: perinatal influences and impact on neurodevelopment / A. Eerdeken [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(6):597-606.
33. LaFranchi S. H. Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction / S. H. LaFranchi // *Frontiers in Endocrinology*. 2021; 12:666207.

УДК 616.12: 616.24-006

© Е.М. Хардикова, Н.С. Мещерина, М.А. Степченко, 2022

Е.М. Хардикова, Н.С. Мещерина, М.А. Степченко
**ФАКТОРЫ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ
 И ПРОБЛЕМЫ КАРДИТОКСИЧНОСТИ ТЕРАПИИ
 НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ**
*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Курск*

Сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при использовании важнейших жизненно необходимых лекарственных препаратов для лечения рака легких привлекают исследователей как онкологов, так и кардиологов. В обзоре представлены данные, позволяющие предположить, что факторы риска, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), обусловлены увеличением заболеваемости и повышением смертности от рака легких. Отмечено, что курение является основной причиной развития рака легких, а также предиктором развития ССЗ. Рассмотрены вопросы кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов как основной причины кардиоваскулярной патологии онкопациентов. Представлена эпидемиология кардиотоксичности при применении различных групп химиотерапевтических препаратов (алкилирующих агентов, антимицелитов, ингибиторов митоза, ингибиторов топоизомеразы II). Проанализированы возможные механизмы влияния химиотерапии на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, рак легких, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, противоопухолевые препараты, кардиоваскулярная патология.

Е.М. Khardikova, N.S. Mescherina, M.A. Stepchenko
**THE RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY
 AND THE CARDIOTOXICITY OF THERAPY OF NON-SMALL- CELL LUNG CANCER**

Cardiovascular complications caused by the use of important vital medicines for the treatment of lung cancer attract researchers (oncologists and cardiologists) to study the manifestations of cardiovascular diseases (CVD) in the treatment of oncopathology. The review presents data suggesting that risk factors associated with CVD are also associated with an increase in morbidity and mortality from lung cancer. It is emphasized that smoking is the main cause of lung cancer and is also a risk factor of the development of CVD. The issues of cardiotoxicity caused by chemotherapy as the main cause of cardiovascular morbidity in cancer patients are considered. The epidemiology of cardiotoxicity in the use of various groups of chemotherapeutic drugs (alkylating agents, antimetabolites, mitosis inhibitors, topoisomerase II inhibitors) is presented. The possible mechanisms of the effect of chemotherapy on the cardiovascular system are analyzed.

Key words: cardiooncology, cardiotoxicity, lung cancer, risk factors for cardiovascular diseases, antitumor drugs, cardiovascular pathology.

В настоящее время в мире онкологические заболевания представляют сложную проблему для здравоохранения. По данным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) за 2020 год зарегистрировано 2 млн. 206 тыс. заболевших раком легких (РЛ), что составляет 11,4% от всех случаев онкологических заболеваний. Причем лидерами в этой группе являются страны Азии, в которой более 1 млн. 315 тыс. населения страдают данной патологией (59,6%). На втором и третьем местах страны Европы и Северной Америки – 297 тыс. (21,6%) и 253 тыс. (11,5%) больных соответственно. Наименее подвержены этому заболеванию жители Карибского бассейна, Африки, Австралии и Новой Зеландии [1].

Общая смертность от РЛ составила 1 млн. 796 тыс. (18%) на 100 000. Причем, доля

количества смертей в странах Азии достаточно высока – 61,9%, в Европе – 21,4%, в странах Северной Америки – 8,9% от общемировых показателей. Установлено, что мужчины в популяции болеют чаще, чем женщины. Новых случаев заболеваемости мужчин – 1 млн. 435 тыс., женщин – 770 тыс. [2]. По данным американского онкологического общества, средний возраст больных при постановке диагноза составляет 71 год, при этом более 50% случаев заболевания раком отмечено у лиц в возрасте от 55 до 74 лет [3].

По оценкам экспертов, в Российской Федерации в 2020 году верифицировано 63 883 новых случаев заболеваемости РЛ, что составляет 10,8% от всех случаев онкопатологии. При этом, несмотря на достижения в области лечения данного заболевания, зарегистри-

стрировано самое высокое число смертности – 17,4% [4].

Британские ученые провели когортное исследование для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с онкопатологией, среди которых был и РЛ. Результаты исследования показали, что у данной категории больных наблюдается высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) (относительный риск (ОР) 1,43–2,03), нарушений ритма (ОР 1,71–2,26), кардиомиопатии с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (ОР 1,82–2,52), перикардита (ОР 4,39–10,26) и поражения клапанов сердца (ОР 0,82–1,44)[5].

По современным представлениям, ССЗ у онкологических больных могут быть обусловлены несколькими основными причинами. Прежде всего нарушением экспрессии протоонкогенов, которые индуцируют увеличение гемодинамической нагрузки за счет растворимых факторов, таких как катехоламины и факторы роста, а также за счет нарушений гомеостаза миокарда, включая осмотический стресс, ишемию и гипоксию [6].

У пациентов с РЛ это предрасполагает к развитию артериальной гипертензии, тромбозам, болических осложнений. Рак легких часто сосуществует с ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП) [7,8]. Другой причиной ССЗ является наличие в анамнезе пациентов кардиоваскулярных факторов риска [9].

Курение – фактор риска развития рака легких и сердечно-сосудистых заболеваний

Действительно, РЛ и ССЗ тесно взаимосвязаны на многих уровнях, имеют одни и те же факторы риска. Установлено, что образ жизни и факторы окружающей среды являются основными звеньями патогенеза РЛ. Определено, что курение в 90% случаев является триггером злокачественных поражений легких [10]. Риск развития РЛ в 20-40 раз выше при регулярном употреблении сигарет [11].

Основным канцерогенным механизмом курения является повторяющееся повреждение плоскоклеточного эпителия, превышающее нормальные регенеративные способности легочной ткани, а также множество других механизмов [12].

Курение также является предиктором развития ССЗ, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и артериальная гипертензия [13,14].

Доказано, что риск развития атеросклероза и ИМ у курильщиков в 1,5-6 раз превышает таковой у некурящих пациентов [15].

Механизмы достаточно многообразны. Прежде всего развивается воспалительная реакция сосудистой стенки в ответ на воздействие сигаретного дыма, что в свою очередь запускает высвобождение интерлейкина - 6 (ИЛ-6), интерлейкина-18 (ИЛ-18) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), которые в свою очередь стимулируют высвобождение высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) [16] и локальной аккумуляции лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток [17].

Индукцированная курением эндотелиальная дисфункция представляет собой раннее субклиническое сосудистое развитие атеросклеротического ССЗ [18].

У курильщиков под воздействием табачного дыма изменяется липидный профиль. Отмечаются высокие уровни сывороточного холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [19]. Эндотелий сосудов утрачивает способность к продукции эндогенных вазодилаторов, способствует экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и макрофагов к стенке сосуда, что провоцирует развитие воспалительной среды и приводит в итоге к вазоспазму и ишемии миокарда [20,21].

Кроме того, повышаются адгезивность и способность тромбоцитов к агрегации, что обуславливает повышенный риск тромбообразования за счет наличия высокого уровня тромбопоэтина (ТПЭ) в крови курильщиков и формирования лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов. С количеством выкуренных сигарет коррелируют и высокие уровни фибриногена [22].

Гиперактивность симпато-адреналовой системы у курильщиков за счет влияния никотина на рецепторы синокаротидной зоны в свою очередь приводит к увеличению секреции катехоламинов надпочечниками, повышению артериального давления (АД), снижению коронарного кровотока, усилению ремоделирования/фиброза миокарда, стимуляции аритмии и тромбоза [23].

Установлено, что воспалительный ответ является пусковым механизмом, вызывающим зависимое от курения повреждение эндотелия и, следовательно, ускорение старения сосудов [19].

Ioana Mozos et al. (2017) в своем исследовании определяли различия между артериальной жесткостью и артериального возраста курильщиков. Были выявлены корреляции между индексом курильщика «пачка/лет» и скоростью пульсовой волны, а также между

индексом аугментации и артериальным возрастом. Определено, что индекс «пачка/лет» достоверно ассоциирован с повышенной жесткостью артерий у курильщиков [24].

Таким образом, основным объединяющим фактором в этиологии и прогрессировании РЛ и ССЗ является курение, определяющее развитие воспаления в сосудистой стенке с атеросклерозом и его осложнениями в виде ишемической болезни сердца (ИБС), внезапной смерти и инсульта [25,26].

Min Yuan et al. (2018) провели мета-анализ десяти когортных исследований и определили, что у пациентов с РЛ риск развития ССЗ был значительно выше по сравнению с группой больных без онкопатологии; (ОР составил 1,66; 95%, доверительный интервал (ДИ) – 1,43–1,93; $p=0,001$). Выявлено, что РЛ был связан со значительным риском ИБС (ОР, 1,89; 95%; ДИ – от 1,03 до 3,46; $p=0,040$) [27]. Полученные результаты авторы объясняли наличием у пациентов повышенной жесткости сонных артерий, эндотелиальной и микрососудистой дисфункции и высоким уровнем маркеров воспаления, что связано с развитием атеросклероза в патогенезе ССЗ.

Simone M Mrotzek et al. (2021) в ретроспективном анализе историй болезни пациентов, находившихся на лечении в онкологических центрах, обнаружили, что 66% больных раком имели ОКС. Отмечено, что РЛ был одной из распространённых форм онкопатологии (18,3%). В этом исследовании выявлено, что у исследуемых больных смертность за первый год составила 46% ($p<0,001$), а у пациентов с подтвержденным ОКС 5-летняя смертность составляла 71% ($p=0,005$) [28].

Данные обстоятельства необходимо учитывать при оценке потенциального кардиотоксического риска при терапии. В практике в настоящее время разработан и широко используется алгоритм определения риска антрациклиновой кардиотоксичности перед проведением химиотерапии (ХТ) [29].

В 2020 году была опубликована стратегия определения сердечно-сосудистого риска перед назначением антрациклинов (АЦ), ингибиторов HER2 рецепторов, ингибиторов тирозинкиназ, ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов, используемых для лечения множественной миеломы [30]. Однако препараты данных групп не входят в стандарты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), а разработанные индексы для оценки риска развития кардиальных событий у онкологических больных используются только в том случае, когда показано оперативное вмешательство [31].

Кардиотоксичность препаратов, используемых в химиотерапии

Следует отметить тот факт, что причиной летального исхода у 1/3 пациентов с онкопатологией является не только само онкозаболевание, но и сердечно-сосудистые осложнения (ССО), возникавшие после старта химиотерапии (ХТ). Препараты, используемые для лечения, могут приводить к развитию тяжелой кардио-васкулярной патологии [32]. Именно эти механизмы в конечном итоге нивелируют результаты терапии основного заболевания и являются предикторами высокого риска смерти от ССЗ [33].

К сожалению, сердечно-сосудистая токсичность стала серьезной проблемой для кардиологов и онкологов. Так, еще в 1993 году американские ученые проанализировали более 440 тыс. историй болезни онкологических пациентов за 14 лет. В исследовании участвовали около 20 тыс. пациентов с РЛ, у которых смертность от причин, не связанных с основным заболеванием, составила 10,3% (ОР 2,73). При этом наиболее частыми причинами смерти среди пациентов были ОКС (19,8%) и ИБС (13,7%). Авторы не разделяли мнение других исследователей о развитии осложнений терапии полученных при различных типах ракового процесса. Однако выявлено, что ССЗ верифицировались в течение первого года после постановки диагноза рака [34].

Обследование когорты пациентов (более 34 тысяч) в возрасте старше 65 лет с диагностированным НМРЛ, но без ССЗ на момент постановки диагноза выявило, что именно ХТ являлась причиной развития кардиотоксичности. Было выявлено, что медиана времени до развития токсичности в виде сердечной дисфункции составила 78 дней, для проявлений кардиомиопатии – 510,5 дня. При лечении ХТ значительно увеличивался риск развития ИБС (отношение рисков (ОР) 1,24, 95%, доверительный интервал (ДИ) составил 1,09–1,41); риск сердечной недостаточности (ОР 1,29, 95% ДИ 1,10–1,50) и сердечной дисфункции (ОР 1,58, 95% ДИ 1,36–1,83) [35].

Поиск возможностей решения проблемы преодоления кардиотоксичности препаратов и прогнозирования риска неблагоприятного исхода терапии являются перспективным направлением в кардиоонкологии.

Основными методами лечения НМРЛ, на долю которого приходится примерно 85% в структуре заболеваемости РЛ, является лобэктомия или билобэктомия. Однако на начальных стадиях заболевания и при их высокой активности вплоть до неоперабельных

случаев в целях повышения выживаемости пациенты нуждаются в ХТ [36].

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (2020), препаратами выбора для ХТ являются такие схемы лечения, как: «гемцитабин + цисплатин», «винорелбин+ цисплатин», «паклитаксел+ карбоплатин», «этопозид+ цисплатин» и другие, включающие важнейшие жизненно необходимые лекарственные препараты. В зависимости от стадии заболевания меняется дозировка препаратов [4].

В то же время применение этих препаратов может в конечном итоге привести к СН [37] или другим осложнениям (на которых остановимся подробнее далее).

Проявление кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов

Алкилирующие агенты. Кардиотоксичность цисплатина у пациентов с НМРЛ повышает риск ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) ввиду развития вазоспазма и тромбоза коронарных артерий. Основными звеньями патогенеза которого являются повреждение эндотелия сосудов и агрегация тромбоцитов [38]. Представленные проявления кардиотоксичности цисплатина могут быть объяснены как непосредственным токсическим воздействием на кардиомиоциты и высвобождением активных форм кислорода с последующей активацией окислительного стресса [39], так и развитием гиперхолестеринемии, которая также регистрируется на фоне терапии. [40]. Следует отметить, что риск развития ОКС сохраняется в течение многих лет, так как цисплатин циркулирует в крови пациентов более 10 лет после окончания терапии [41].

Алкилирующие агенты также могут вызывать нарушения ритма, в том числе фибрилляцию предсердий (ФП), механизмами развития которой являются развитие электролитного дисбаланса – гипомагниемии [42] и системного воспаления [43].

Антиметаболиты. Гемцитабин относится к аналогам пиримидина. Согласно последним исследованиям, наиболее частыми клиническими проявлениями кардиотоксичности гемцитабина являются ИБС, инфаркт миокарда, аритмии [44], хроническая сердечная недостаточность [45]

Ученые из Национального исследовательского института онкологии Польши пришли к выводу, что на фоне приема гемцитабина четко прослеживается развитие фибрилляции предсердий (ФП) и ОКС [46].

Симптомы кардиотоксичности чаще всего появляются в первые дни после приема

данного препарата [47]. При исследовании MILES выявлено, что кардиотоксические осложнения при лечении гемцитабином, такие как трепетание предсердий (ТП) и ФП, развиваются только при использовании препарата в комбинации с винорелбином. Монотерапия гемцитабином не сопровождалась нарушениями ритма [48]

Другим препаратом из группы антиметаболитов, используемым в качестве терапии первой линии в лечении НМРЛ, является пеметрексед, который относится к антагонистам фолиевой кислоты. Основным достоинством этой группы препаратов является то, что прием пеметрексела редко сопровождается такими ССО, как ОКС, и нарушениями ритма. Данные положения подтверждены испанскими учеными [49].

Ингибиторы митоза. В настоящее время кардиотоксичность, связанная с алкалоидами тисового дерева, обычно проявляется в первые несколько недель ХТ и в основном вызвана нарушением ритма в виде ФП, пароксизмальной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и проводимости сердца [50,51,53] Развитию ФП способствует электрофизиологическое ремоделирование миокарда: изменение исходящих токов калиевого, натриевого и кальциевого L-типов каналов, что влечет за собой сокращение потенциала действия и сокращение рефрактерного периода [52]. Отмечено, что частота нарушений ритма зависела от продолжительности терапии и дозровок препаратов. В редких случаях терапия таксаном вызывала желудочковую тахикардию из-за удлинения интервала QTc [53].

Кроме того, имеются данные о развитии ОКС у отдельных пациентов, получавших паклитаксел. При этом ключевым механизмом и предрасполагающим фактором к развитию данного синдрома являлся вазоспазм. Другой патогенетический механизм, лежащий в основе развития ОКС, по мнению авторов, связан с повышенной потребностью кардиомиоцитов в кислороде и изменением хронотропных реакций вследствие стимуляции гистаминовых рецепторов в ответ на высвобождение гистамина [46].

Доцетаксел – препарат второго поколения семейства таксанов, синтезируемый из иглы тиса европейского. У пациентов с НМРЛ этот препарат обычно имеет хороший профиль переносимости и используется однократно [54]. В отношении его влияния на ССС данные противоречивы. Так, например, Farha NG et al. (2021) получены данные об отсутствии кардиотоксичности данного препарата при использовании его в терапии первой линии [55].

Garon E.V. et al., наблюдали проявление кардиотоксичности доцетаксела в виде артериальной гипертензии при его использовании в качестве препарата второй линии для лечения пациентов с НКРЛ после терапии препаратами платины [56]. В исследованиях отечественных ученых приводятся данные, что применение доцетаксела в комбинации с антрациклинами вызывает развитие застойной СН [57].

Винорелбин – алкалоид барвинка розового – может вызывать симптомы ИБС, характерные для вазоспастической стенокардии с обратимыми изменениями на ЭКГ. Описаны единичные случаи развития ОКС при лечении НМРЛ на фоне приема винорелбина [58,59]. Механизм кардиотоксичности предположительно связан с прямым воздействием на клеточные микротрубочки, что приводит к повреждению миокарда [60].

Ингибиторы топоизомеразы II – Этопозид – относительно хорошо переносимый химиотерапевтический агент, оценка риска кардиотоксичности которого свидетельствует об отсутствии или очень низком риске развития ССЗ (0 баллов по 4- балльной шкале) на фоне его приема. Несмотря на то, что во время

внутривенного введения у пациентов могут наблюдаться артериальная гипертензия или гипотензия, это не связано с кардиотоксичностью, а обусловлено реакцией на введение данного препарата [61].

Таким образом, в данном обзоре мы попытались представить основные ключевые моменты взаимосвязи онкопатологии на примере РЛ с развитием кардиоваскулярных заболеваний. За последние несколько лет заметно возрос интерес к исследованиям в «новой» области кардиологии, которая призвана разрешить сложную взаимосвязь между ССЗ и онкологическими заболеваниями. Дальнейшее изучение этой проблемы может способствовать более полному пониманию основных механизмов развития ССЗ у данной категории больных, что в свою очередь позволит проводить скрининг и оценивать предтестовую вероятность развития кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии и, как следствие, предоставит возможность своевременной ее коррекции и разработки новых методов лечения ССЗ у пациентов с НКРЛ, тем самым влияя на прогноз и качество жизни пациентов данной группы.

Сведения об авторах статьи:

Хардикова Елена Михайловна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: rx-elena@yandex.ru.

Мещерина Наталья Сергеевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 1, проректор по непрерывному образованию и международному сотрудничеству ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: n.mescherina@yandex.ru.

Степченко Марина Александровна – д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: clemenso@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // Cancer J Clin. – 2021. Vol. 71 №3. P. 209-249.
2. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2020) / J. Ferlay [et al.] // Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. American Cancer Society. Key statistics for lung cancer. <https://www.verywellhealth.com/lung-cancer-age-5216079#toc-statistics>
4. Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Год утверждения: 2020. –
5. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: A population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases / H. Strongman [et al.] // Lancet. - 2019. – Vol. 394. – P.1041–1054.
6. Pollack, P.S. Proto-oncogenes and the cardiovascular system/ P.S. Pollack // Chest. - 1995 Mar; - Vol. 107 №3. - P. 826-835.
7. Pulmonary embolism, myocardial infarction, and ischemic stroke in lung cancer patients: results from a longitudinal study / M. P. Van Herk-Sukel [et al.] // Lung. – 2013. - Vol. 191, № 5. - P. 501-509.
8. Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology / G. Chu [et al.] // Blood Rev. – 2019. - Vol. 35. - P. 59-67.
9. Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Recent advances in cardio-oncology: a report from the «Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019» / M. S. Anker [et al.] // ESC Heart Fail. – 2019. - Vol. 6, №6. - P.1140-1148.
10. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry / F. Franco [et al.] // PLoS One. – 2021. Jun 2; - Vol. 16, № 6 :e0251761.
11. Имянитов, Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е. Н. Имянитов, К.П. Хансон. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2007 – 213 с.
12. Schwartz, A.G. Epidemiology of Lung Cancer / A.G. Schwartz, M.L. Cote // Adv Exp Med Biol. - 2016.- Vol.893 - P.21-41.
13. Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study / D Kamimura [et al.] // Circulation. – 2018. - Jun 12. – Vol. 137, №24. - P.2572-2582.
14. Comparison of morphometry and ventricular function of healthy and smoking young people / ANR Batista [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2020.- Feb 6. - Vol. 20, №1. - P.e1 - 66.
15. Явная, И. К. Влияние курения табака на микроциркуляторное русло у практически здоровых лиц молодого возраста // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №4. – С.9-11.
16. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / J.W. McEvoy [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2015. – Vol. 35, №4. – P. 1002-1010.

17. The association between cigarette smoking and inflammation: The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study / M. Tibuakuu [et al.] // *PLoS One*. – 2017.- Vol. 12, №9:e0184914.
18. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза / О. В. Фатенков [и др.] // *Наука и инновации в медицине*. – 2018. – Т. 3, №3. – С. 39-46.
19. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors – 2022 / H. E. Bays [et al.] // *Am J Prev Cardiol*. – 2022.- Vol. 6, № 10-c.100342
20. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) / Kianoush S. [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. - Vol. 6, № 6. - e005088.
21. Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
22. The effect of emerging tobacco related products and their toxic constituents on thrombosis / A.B. Alarabi [et al.] // *Life Sci*. - 2022; - P. el. 290.
23. Явная, И. К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло / И. К. Явная // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2012. – № 2. – С. 136-139.
24. Gender Differences of Arterial Stiffness and Arterial Age in Smokers / I. Mozos [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. – 2017.- Vol. 14, № 6. – P. el.- 565
25. Libby, P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms / P. Libby // *Am J Clin Nutr*. – 2006. – Vol. 83, № 2. – P. 456-460.
26. Ambrose, J.A The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update / J.A Ambrose, R.S. Barua // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2004. – Vol. 43, №10. – P. 1731-7.
27. Yuan, M., Lung Cancer and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Cohort Studies / M. Yuan, Q.G. Li // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. – 2018. - Vol. 32, № 1. – P. 25-27.
28. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment / S. M. Mroczek [et al.] // *Clin. Res. Cardiol*. – 2021. – Vol. 110, №2. – P. 200-210.
29. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 152 -233.
30. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society / A.R. Lyon [et al.] // *Eur. J. Heart Fail*.- 2020. - Vol. 22 №11. – P.1945-1960.
31. Рабочая группа по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества анестезиологов (ESA) Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014 // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – Т. 20, № 8. – С. 7-66.
32. Cancer and heart failure-more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities / M. S. Anker [et al.] / *Eur. J Heart Fail*. – 2018. – Vol. 20. - №10.- P. 1382-1384.
33. Von Haehling, S. Adding insult to injury: heart failure and incident cancer / S. Von Haehling // *Eur. J. Heart Fail*. – 2016. – Vol. 18, № 3. – P. 267-268.
34. Brown, B.W. Noncancer deaths in white adult cancer patients. / B.W. Brown, C. Brauner, M.C. Minnotte // *J. Natl. Cancer Inst*. – 1993. – Vol. 85, № 12. – P. 979-87.
35. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer / D. Hardy [et al.] // *Ann. Oncol*. – 2010. – Vol. 21, № 9. – P. 1825-1833.
36. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D. Planchard [et al.] // *Ann. Oncol*. – 2018. – Vol. 29, № 4. – P.192-237.
37. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano [et al.] // *Eur. J. Heart Fail*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 9-42.
38. Karabay, K.O. Multiple coronary thrombi with cisplatin // K.O. Karabay, O. Yildiz, V. Aytekin // *J. Invasive Cardiol*. – 2014. – Vol. 26, № 2. – P.18-20.
39. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer / R. Altena [et al.] // *Ann. Oncol*. – 2011. – Vol. 22, № 10. – P. 2286-93.
40. Семенова, А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А.И. Семенова // *Практическая онкология*. – 2009. – Т. 10, № 3. – С.168-176.
41. Cardiotoxicity Following Cancer Treatment / G. M. Walls [et al.] // *Ulster Med. J*. – 2017.- Vol. 86, № 1. – P.3-9.
42. Tamargo, J. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review / J. Tamargo, R. Caballero, E. Delpón // *Drug Saf*. – 2015. - Vol. 38, № 2. – P.129-52.
43. Тахикардии у пациентов с онкологическими заболеваниями / Е.Г. Челомбитько [и др.] // *Клиническая практика*. – 2017. – Т 8, № 4. – С. 76-89.
44. Characteristics, Management, and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients with Cancer / V. Milazzo [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2020. – Vol. 9, № 11. – P.el-3642.
45. Cardiotoxicity Associated with Gemcitabine: Literature Review and a Pharmacovigilance Study / M. Hilmi [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel)* – 2020.- Vol. 13, № 10. – P.el-325.
46. Cardiovascular Complications of Systemic Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer / M. Zaborowska-Szmit [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2020. – Vol. 9, №5 – P.el-1268.
47. Han, X. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy / X. Han, Y. Zhou, W. Liu // *NPJ. Precis. Oncol*. – 2017. – Vol. 1, № 1. - P.el -31.
48. MILES Investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial / C.Gridelli [et al.] // *Lung Cancer*. – 2001. -Vol. 31(2-3) – P. 277-284.
49. Acute myocardial infarction and pemetrexed / M. Pfo-Asín [et al.] // *Farm. Hosp*. – 2009.- Vol. 33. – P. 114-115.
50. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy / C. Madedd [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2016. – Vol., № 1. – P.12-18.
51. Zhang K. Paclitaxel accelerates spontaneous calcium oscillations in cardiomyocytes by interacting with NCS-1 and the InsP3R/ K. Zhang, F. M. Heidrich, B. DeGray // *J. Mol. Cell. Cardiol*. – 2010.- Vol. 49, № 5. – P. 829-35.
52. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms / X. Yang [et al.] / *Front. Pharmacol*. – 2018. – Vol. 9. – P. el. -1058.
53. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность? / Ю. А. Васюк [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 35, №1. – С.13-21.
54. Docetaxel increases the risk of severe infections in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis / Q. Du [et al.] // *Oncoscience* – 2018.-Vol. 5(7-8).- P. 220-238.

55. Farha, N.G. Docetaxel. / N.G. Farha, A.Kasi / In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2021 Jan.
56. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial / E. B. Garon [et al.] // *Lancet*. - 2014. - Vol. 9944, № 665. - P. el - 73.
57. Яндиева Р.А. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний / Р. А. Яндиева, Э. К. Сарибекян, М. Н. Мамедов // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. - 2018. - Т. 6, №17. - С.3-11.
58. Myocardial infarction following vinblastine treatment / J.L.Lejone [et al.] // *Lancet*. - 1980. - Vol. 2. - P.el.- 692.
59. Pilot study of sequential vinorelbine and cisplatin followed by docetaxel for selected IIIB and stage IV non-small cell lung cancer Clark / J.I. Kancharlan [et al.] // *Lung Cancer*.- 2001.-Vol. 34. P. 271-277.
60. Абаева, Д. С. Влияние химиотерапии на развитие кардиотоксических осложнений у больных раком молочной железы (литературный обзор) / Д. С. Абаева, М. М. Алдатова // *Молодой ученый*. - 2022. - № 23 (418). - С. 14-16.
61. Емелина, Е. И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // *Клиническая онкогематология*. - 2021. - Т. 14, № 2. - С. 239-261.

REFERENCES

1. Sung H. [et al.] Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Cancer J Clin*. 2021.; 71 (3):209-249.
2. Ferlay J. [et al.] Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2020) // Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. American Cancer Society. Key statistics for lung cancer. <https://www.verywellhealth.com/lung-cancer-age-5216079#toc-statistics>
4. Zlokachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i legkogo: klinicheskie rekomendatsii. Obshcherossiiskii natsional'nyi soyuz «Assotsiatsiya onkologov Rossii» Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii». God utverzheniya: 2020. (In Russ).
5. Strongman H. [et al.] Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: A population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases // *Lancet*. 2019. ; 394.:1041-1054.
6. Pollack, P.S. Proto-oncogenes and the cardiovascular system// *Chest*.- 1995 ;107(3): P. 826-835.
7. Van Herk-Sukel M. P. [et al.] Pulmonary embolism, myocardial infarction, and ischemic stroke in lung cancer patients: results from a longitudinal study // *Lung*. 2013.; 191(5): P. 501-509.
8. G. Chu [et al.] Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology // *Blood Rev*. 2019; 35: 59-67.
9. Anker M. S. [et al.] Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Recent advances in cardio-oncology: a report from the «Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019» / *ESC Heart Fail*. 2019;6(6): 1140-1148.
10. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry / F. Franco [et al.] // *PLoS One*. - 2021. Jun 2; - Vol. 16, № 6 :e0251761.
11. Imyanitov, E.N. Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty / E. N. Imyanitov, K.P. Khanson – Sankt-Peterburg: Izdatel'skii dom SPbMAPO, 2007 – 213 s. (In Russ).
12. Schwartz, A.G. Epidemiology of Lung Cancer // *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:21-41.
13. Kamimura D [et al.] Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study // *Circulation*. 2018;137(24): P.2572-2582.
14. ANR Batista [et al.] Comparison of morphometry and ventricular function of healthy and smoking young people // *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):el - 66.
15. Yavnaya, I.K. Smoking influence on microcirculatory tract in health young people // *The Far Eastern state medical university*. 2012;(4):9-11. (In Russ).
16. McEvoy J.W. [et al.] Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis// *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1002-1010.
17. Tibuakuu M. [et al.] The association between cigarette smoking and inflammation: The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study // *PLoS One*. - 2017;1(9):e0184914.
18. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis / O.V. Fatenkov [et al.] // *Science and Innovations in Medicine*. - 2018. - Vol. 3, № 3. - P. 39-46. (In Russ).
19. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors 2022 / H. E. Bays [et al.] // *Am J Prev Cardiol*. 2022; 6(10):100342
20. Kianoush S. [et al.] Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) // *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005088.
21. Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
22. Alarabi A.B. [et al.] The effect of emerging tobacco related products and their toxic constituents on thrombosis // *Life Sci*. -2022.: el. 290.
23. Yavnaya, I.K. Smoking influence on cardiovascular system: microcirculatory tract and endothelium // *The Far Eastern state medical university* 2012;(2):136-139. (In Russ).
24. Gender Differences of Arterial Stiffness and Arterial Age in Smokers / I. Mozos [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2017; 14(6): el.- 565
25. Libby, P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms // *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(2): 456-460.
26. Ambrose J.A, Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;43(10): 1731-1737.
27. Yuan, M., Lung Cancer and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Cohort Studies // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2018; 32(1): 25-27.
28. Mrotzek S. M. [et al.] Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment // *Clin. Res. Cardiol*. 2021;110(2): 200-210.
29. Vasyuk Yu.A. [et al.] Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy// *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (9): 152 -233.(In Russ).
30. Lyon A.R. [et al.] Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society// *Eur. J. Hear.t Fail*. 2020;22(11):1945-1960.
31. European Society of Cardiology, European Society of Anaesthesiology. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management.// *Russian Journal of Cardiology* 2015;20(8):7-66. (In Russ).
32. Anker M. S. [et al.] Cancer and heart failure-more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities // *Eur. J Heart Fail*. 2018;20(10): 1382-1384.
33. Von Haehling S. Adding insult to injury: heart failure and incident cancer // *Eur. J. Heart Fail*. 2016; 18(3): 267-268.

34. Brown, B.W., Brauner C., Minnotte M.C. Noncancer deaths in white adult cancer patients. // J. Natl. Cancer Inst. 1993;85(12):979-87.
35. Hardy D. [et al.] Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer// Ann. Oncol. 2010.; 21(9):1825-1833.
36. Planchard D. [et al.] ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2018; 29(4):192-237.
37. Zamorano J. L. [et al.] 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. J. Heart Fail. 2017;19(1): 9-42.
38. Karabay, K.O., Yildiz O., AYTEKIN V. Multiple coronary thrombi with cisplatin // J. Invasive Cardiol. 2014; 26 (2):18–20.
39. Altena R. [et al.] Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer // Ann. Oncol. 2011;22(10): 2286-93.
40. Semenova, A.I. Kardio- i neirotoksichnost' protivopukhlevykh preparatov (patogenez, klinika, profilaktika, lechenie) // Prakticheskaya onkologiya. 2009;10 (3):168-176. (In Russ).
41. Walls G. M. [et al.] Cardiotoxicity Following Cancer Treatment // Ulster Med. J. 2017; 86(1):3-9.
42. Tamargo, J., Caballero R., Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review // Drug Saf. 2015;38(2):129-52.
43. Chelombit'ko E.G. [et al.] Tachyarrhythmias in patients with cancer // Journal of Clinical Practice. 2017; 8(4):76-89. (In Russ).
44. Milazzo V. [et al.] Characteristics, Management, and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients with Cancer // J. Clin. Med. 2020; 9(11):el-3642.
45. Hilmi M. [et al.] Cardiotoxicity Associated with Gemcitabine: Literature Review and a Pharmacovigilance Study// Pharmaceuticals (Basel). 2020; 13(10): el-325.
46. Zaborowska-Szmit M. [et al.] Cardiovascular Complications of Systemic Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Med. 2020;9(5):el-1268.
47. Han, X., Zhou Y., Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy // NPJ. Precis. Oncol. 2017; 1(1): el -31.
48. Gridelli C. [et al.] MILES Investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial // Lung Cancer. 2001; 31(2-3): 277-284.
49. Pio-Asín M. [et al.] Acute myocardial infarction and pemetrexed // Farm. Hosp. 2009; 33: 114–115.
50. Madedd C. [et al.] Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). 2016;1 (1):12-18.
51. Zhang K., Heidrich F. M., DeGray B. Paclitaxel accelerates spontaneous calcium oscillations in cardiomyocytes by interacting with NCS-1 and the InsP3R// J. Mol. Cell. Cardiol. 2010; 49(5): 829-35.
52. Yang X. [et al.] Anticancer therapy-induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms // Front. Pharmacol. 2018;9:el-1058.
53. Vasyuk Yu.A. [et al.] Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? // The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2020; 35(1):13–21. (In Russ).
54. Du Q. [et al.] Docetaxel increases the risk of severe infections in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis // Oncoscience 2018; 5(7-8): 220-238.
55. Farha, N.G. Docetaxel. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2021 Jan.
56. Garon E. B. [et al.] Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial// Lancet. 2014;9944 (665): el - 73.
57. Yandieva, R.A., Saribekyan E.K., Mamedov M.N. Cardiotoxicity of cancer therapy // International Heart and Vascular Disease Journal 2018;6(17):3-11. (In Russ).
58. Lejonc J.L. [et al.] Myocardial infarction following vinblastine treatment // Lancet. 1980; 2:el.- 692.
59. Kancharlan J.I. [et al.] Pilot study of sequential vinorelbine and cisplatin followed by docetaxel for selected IIIB and stage IV non-small cell lung cancer Clark// Lung Cancer. 2001;34: 271–277.
60. Abaeva, D. S., Aldatova M. M. Vliyaniye khimioterapii na razvitiye kardiotoxicheskikh oslozhenii u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy (literaturnyi obzor) // Molodoy ucheniy. 2022;23 (418): 14-16. (In Russ).
61. Emelina, E.I., Gendlin G.E., Nikitin I. G. Cardio-oncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation // Clinical oncohematology 2021;14(2): 239-261. (In Russ).

УДК 617.546

© И.Б. Минасов, Ш.Э. Булатов, 2022

И.Б. Минасов, Ш.Э. Булатов
ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В СПИНЕ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В представленной статье на основании публикаций Башкирского государственного медицинского университета было обобщено современное представление об этиологии, патогенезе неспецифической боли в спине. Рассмотрены вопросы диагностики, клинических проявлений и лечения данной патологии.

Урбанизация современного общества и, как следствие, связанная с этим гиподинамия, экологические проблемы и повышенное содержание углеводной пищи усиливают дегенеративный регресс в межпозвоночных дисках. Болевой синдром, снижающий качество жизни и являющийся следствием длительной потери трудоспособности, вызывает у пациентов наибольшее количество жалоб. Боль в спине имеет склонность к рецидивированию и, как следствие, ранняя диагностика причин позволяет провести адекватную терапию болевого синдрома, связанная с дегенеративно-дистрофическими процессами шейного отдела позвоночника.

Наряду с проводимой терапией и на основании публикаций учитываются клинические ситуации, при которых проводится дифференциальная диагностика с рядом соматических заболеваний – онкологические новообразования, пиелонефрит. Шейные болевые синдромы существенно отличаются у пациентов трех конституционных групп, как и выбор подхо-

да к терапии – ортезирование, локальное введение лекарственных препаратов, кинезиотерапия, гидротерапия, чрескожная электронейростимуляция.

Ключевые слова: боль в спине, диагностика, лечение.

I.B. Minasov, Sh. E. Bulatov

ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BACKPAIN

In the present article based on the publications of BSMU, the current understanding of the etiology and pathogenesis of nonspecific back pain has been summarized. The issues of diagnosis, clinical manifestations and treatment of this pathology have been considered.

The urbanization of modern society and, as a result, the physical inactivity associated with it, environmental problems, and the high content of carbohydrate foods increase degenerative regression in the intervertebral discs. Pain syndrome, which reduces the quality of life and is the result of a long-term disability, causes the largest number of patients' complaints. Backpain tends to recur and, as a result, early diagnosis of the cause allows an adequate treatment of pain associated with degenerative-dystrophic processes of the cervical spine. Along with the ongoing therapy, on the basis of publications, clinical cases have been taken into account in which differential diagnosis was carried out with a number of somatic diseases - oncological neoplasms, pyelonephritis. Neck pain syndromes differ significantly in patients of three constitutional groups as well as the choice of therapy approach - orthotics, local administration of drugs, kinesiotherapy, hydrotherapy, transcutaneous electrical nerve stimulation.

Key words: backpain, diagnosis, treatment.

Урбанизация современного общества и, как следствие, связанная с этим гиподинамия, экологические проблемы и повышенное содержание углеводной пищи усиливают дегенеративный регресс в межпозвоночных дисках.

В настоящее время среди неинфекционных заболеваний боль в спине (БС) приобретает характер эпидемии, обуславливая существенные экономические потери во всем мире. Прогрессирующий рецидивирующий характер заболевания определяет медико-социальную значимость данной проблемы – до 80% населения в мире испытали эпизод БС хотя бы один раз [3,53,47].

Болевой синдром, снижающий качество жизни и являющийся следствием длительной потери трудоспособности, вызывает у пациентов наибольшее количество жалоб. Боль в спине имеет склонность к рецидивированию, и, как следствие, ранняя диагностика причины позволяет провести адекватную терапию болевого синдрома, связанного с дегенеративно-дистрофическими процессам шейного отдела позвоночника.

Согласно МКБ-10 боль в спине (БС) обозначается в медицинской документации следующими кодами: деформирующие дорсопатии (M40–M43), спондиллопатии (M45–M49), другие дорсопатии (M50–M54). Подобная классификация не позволяет увидеть все клиническое многообразие заболевания. Поэтому в практической медицине принято делить боли в спине на неспецифические, достигающие 85-90%, и специфические, причинами которых могут быть первичное и метастатическое поражения позвонков, остеомиелит, травмы позвонков и др. Наиболее часто страдает пояснично-крестцовый отдел – 60-80% и шейный отдел – 30-40%, реже грудной отдел позвоночника – 10%. Наиболее часто (БС) отмечают у лиц трудоспособного возраста – до 60%, причем отмечено, что шейный отдел

чаще страдает у женщин, а поясничный – у мужчин [12,58,64].

Цель исследования – обобщение современных представлений об этиологии и патогенезе неспецифической боли в спине по работам сотрудников ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ для определения единых подходов к диагностике и лечению болевого синдрома в спине.

В работе представлены результаты анализа работ сотрудников БГМУ по проблеме болевого синдрома спины с использованием информации сайта www.elibrary.ru/defaultx.asp по ключевым словам. Отбор производился по релевантности проведенного исследования и наибольшему индексу цитирования.

Ведущей причиной БС, представленной в большинстве научных публикаций, является комбинированная мышечно-скелетная патология. Единый подход к генезу позволил разработать общий диагностический и лечебный подход специалистов разных медицинских специальностей, который был принят на междисциплинарном совещании в 2015 г., что нашло свое отражение в публикациях последних лет [10,35,54,62].

Известно, что стато-динамические нарушения вызывают значительное ограничение в подвижности позвоночника и приводят к постуральным и заместительным мышечным перегрузкам, которые лежат в основе формирования миофасциальных триггерных точек, тонических изменений в мышцах, обуславливающих проявление многообразных клинических синдромов БС [6,7,19,32,38].

Важную роль в формировании БС играют неблагоприятные профессиональные факторы, таких как физическое и статическое перенапряжения, однообразные движения, вибрация, сквозняки и переохлаждения, психоэмоциональное перенапряжение, занятия спортом, перенесённых в прошлом травмы и

оперативные вмешательства на позвоночнике [2,9,16,30,50,56,60,63].

Для дифференциальной диагностики происхождения БС используют клинко-инструментальное обследование, которое помогает определить три категории заболевания – неспецифическое поражение мышечно-скелетной системы, корешковые боли и специфические процессы, вызванные опухолью, метастазами, дисгормональными изменениями или заболеваниями внутренних органов [25,37,39].

Важное место в диагностике БС занимают нейровизуализационные методы [24,36], сонографическое обследование [28,51,55] и медицинская инфракрасная термография [8,44].

При клиническом обследовании пациентов с БС скрупулезно собранный анамнез уже нацеливает врача на подбор адекватных методов диагностики и лечения. Болевой синдром, как правило, оценивается при помощи различных опросников и шкал [4,14,34]. Для определения нарушения подвижности в позвоночнике, наличия увеличения лордоза, кифозирования, сколиоза, а также определения тонусных нарушений с успехом используется различный нейроортопедический инструментарий [26,46].

Наиболее полно на портале eLibrary.ru представлены исследования сотрудников БГМУ, посвященные вопросам лечения БС. Так, хирургическое лечение представлено работами, выполненными на кафедрах травматологии и ортопедии, нейрохирургии и медицинской реабилитации [18,27,29,33,59]. Имеются работы, указывающие на эффективность применения локального введения лекарственных препаратов при БС [41,48]. Медикаментозное лечение является неотъемлемой частью терапии при остром болевом синдроме, также достаточно часто применяют ортезирование [11,20,40,52]. Наиболее полно отражено применение физио- и бальнеотерапии при БС, кинезиотерапии. Отмечена эффективность аппа-

ратной физиотерапии, чрескожной электро-нейростимуляции, низкоинтенсивной лазеротерапии, магнитотерапии [1,5,13,17,42,49]. При сочетании лечебных воздействий ряд авторов указывают на максимальную эффективность при сочетании и преемственности лечебных мероприятий [15,45]. Лечебную физкультуру и массаж назначают как в подострую стадию заболевания, так и при профилактических мероприятиях [31,43,61]. Гидротерапия и лечебные грязи хорошо себя зарекомендовали на санаторно-курортном этапе лечения [21-23,57].

Заключение

Подводя итог обзору литературы, можно отметить, что боль в спине приобретает характер неинфекционной эпидемии, основной причиной которой является неспецифическая патология скелетно-мышечной системы. В исследованиях сотрудников БГМУ всесторонне освещены клинические проявления заболевания, диагностика, лечение и профилактика. Большой вклад в терапию болевого синдрома в спине, согласно опубликованным данным, внесли кафедры с хирургическими подходами в лечении: кафедра травматологии и кафедра нейрохирургии БГМУ, использовавшие сочетанные технологии и преемственность лечебных мероприятий. Терапия болевого синдрома в спине немедикаментозными методиками не всегда эффективна, в связи с этим необходимо уточнить алгоритм преемственности дифференцированного лечения БС с использованием потенциала республиканских санаторно-курортных учреждений. Использование междисциплинарных подходов с участием различных специалистов позволит определить возможные перспективы для работы мультидисциплинарных бригад для купирования болевого синдрома. Повышение результативности проводимого лечения можно ожидать только при едином мультидисциплинарном подходе к данному заболеванию, что позволит избежать операционного лечения, уменьшит побочные реакции и удлинит сроки ремиссии.

Сведения об авторах статьи:

Минасов Искандер Булатович – к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: minasov@hotmail.com.

Булатов Шамиль Энгельсович – к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев, В.В. / В.В. Андреев, Е.Р. Баранцевич, А.И. Сычев, Ю.О. Новиков // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 10. – С. 20-32.
2. Аскарлова, З.Ф. Анализ заболеваемости работников нефтеперерабатывающей промышленности / З.Ф. Аскарлова, Р.А. Аскарлов, Р.Н. Кильдебекова, Р.Ш. Курбангалеева, [и др.]. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 6. – С. 5-10.
3. Ахмадеева, Л.Р. Неспецифические боли в нижней части спины: клинко-психологическое исследование /Л.Р. Ахмадеева, Н.М. Сетченкова, Е.В. Абдрашитова, А.З. Булгакова [и др.]. //Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 5-1. – С. 27-33.
4. Ахмадеева, Л.Р. Оценка качества жизни при наиболее частых формах первичных цефалгий и дорсалгий /Л.Р. Ахмадеева, Э.Н. Закирова, Н.М. Сетченкова, Р.В. Магжанов //Боль. – 2008. – № 1. – С. 20-24.

5. Ахмадеева, Л.Р. Лечение неспецифических люмбагий методами чрескожной электронейростимуляции /Л.Р. Ахмадеева, Г.Ш. Райнова // Практическая медицина. – 2012. – № 2 (57). – С. 158-162.
6. Ахмадеева, Л.Р. Сравнительный анализ поструральных нарушений у пожилых пациентов с головными болями, люмбагиями и мультисенсорной недостаточностью /Л.Р. Ахмадеева, Э.М. Харисова, М.В. Наприенко //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. – Т. 21, № 12. – С. 22-26.
7. Бадамшин, Р.А. Способ биодиагностики механических свойств позвоночника / Р.А. Бадамшин, Л.М. Бакусов, Р.В. Насыров, А.Е. Стрижков, Т.Б. Миңасов // Медицинская техника. – 2007. – № 3. – С. 3-8.
8. Белаш, В.О. Остеопатическая коррекция при лечении боли в нижней части спины / В.О. Белаш, Ю.О. Новиков // Российский остеопатический журнал. – 2020. – № 1-2. – С. 140-146.
9. Блинова, Н.М. Влияние производственных статодинамических перегрузок на патопластику миофасциального болевого синдрома//Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 4-8.
10. Болевые синдромы в неврологии: учебное пособие / Р.В. Магжанов, Р.А. Ибатуллин. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2021. – 91 с.
11. Борисова, Н.А. Опыт лечения болевого синдрома в спине баклосаном в условиях поликлиник г. Уфы /Н.А. Борисова, Н.И. Дмитриенкова, Ф.Р. Уметбаева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 46-47.
12. Валеева К.Г., Сафин Ш.М. К вопросу о тактике лечения больных с позвоночно-спинальной травмой // Первый съезд нейрохирургов России. – 1995. – С. 131-132.
13. Галлямов А.Г. Комплексное воздействие синусоидальными модулированными токами и дециметроволновой терапией при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза / А.Г. Галлямов, Л.П. Голдобина, О.В. Миняева, [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 241-245.
14. Галлямова А.Ф. Экспертная оценка болевого синдрома при цервикокраниалгиях /А.Ф. Галлямова, Ю.О. Новиков, М.В. Машкин // Мануальная терапия. – 2001. – № 4. – С. 63-64.
15. Галлямова А.Ф. Лечение шейных болевых синдромов с использованием физических факторов, мануальной терапии и лечебной физкультуры/ А.Ф. Галлямова, М.В. Машкин, Ю.О. Новиков // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2001. – № 4. – С. 9-14.
16. Галлямова, А.Ф. Оценка психоэмоциональных нарушений при шейных болевых синдромах в процессе лечения с применением мануальной терапии / А.Ф. Галлямова, Ю.О. Новиков, М.В. Машкин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 2. – С. 70-73.
17. Гильмутдинова Л.Т. Лечение больных с дистрофическими заболеваниями позвоночника с использованием аппаратной физиотерапии / Л.Т. Гильмутдинова, Г.Н. Данилкина, А.Р. Сахабутдинова // Физиотерапевт. – 2011. – № 7. – С. 29-31.
18. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация больных с нестабильными повреждениями грудного и поясничного отделов позвоночника / Б.Ш. Миңасов, Е.П. Костив, И.Р. Мирсаев, А.Р. Билялов. – Уфа: Здоровоохранение Башкортостана, 2004. – 208 с.
19. Заинчуковская Л.П. Комплексная дифференцированная физическая реабилитация неврологических проявлений дистрофических поражений позвоночника: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Уфа, 1998. – 22 с.
20. Ибрагимова Г.Я. Маркетинговые исследования нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, применяемых для лечения неспецифической боли в спине / Г.Я. Ибрагимова, И.А. Нурова, А.Х. Гайсаров [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 144-148.
21. Исакова Г.Р. Санаторное лечение пациентов с дорсопатиями с применением газотермальных источников / Г.Р. Исакова, Л.Т. Гильмутдинова, А.Р. Акбашев // Инновационная курортная медицина и реабилитация. – 2016. – С. 103-105.
22. Исакова, Г.Р. Эффективность применения геотермальных ванн и карбокситерапии у пациентов с дорсопатиями шейного отдела позвоночника / Г.Р. Исакова, Л.Т. Гильмутдинова, А.Р. Акбашев, З.З. Мамлиева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т. 94, № S2. – С. 67-68.
23. Исакова, Г.Р. Эффективность комплексной санаторной терапии поясничных дорсопатий / Г.Р. Исакова, Л.Т. Гильмутдинова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95, № 2-2. – С. 61-61.
24. Кантюкова, Г.А. Ранняя диагностика спондилоартроза и гонартроза с применением магнитно-резонансной томографии / Г.А. Кантюкова, Н.И. Валиева, И.А. Кутузов, А.А. Богачев, Ю.О. Новиков // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 11. – С. 66-77.
25. Кильдебекова, Р.Н. Возможности холтеровского мониторинга ЭКГ в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы больных вертеброгенными кардиопатиями / Р.Н. Кильдебекова, Э.Р. Исаков, Э.В. Гайсина // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 40.
26. Клиника, диагностика и лечение цервикокраниалгий: пособие для врачей / Ю.О. Новиков, А.Ф. Галлямова, М.В. Машкин. – Уфа: Здоровоохранение Башкортостана, 2003. – 52 с.
27. Рекомендательный протокол лечения острой осложненной и неосложненной травмы позвоночника у взрослых (Ассоциация нейрохирургов РФ). Ч. 1 / Крылов В.В. [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78, № 6. – С. 60-67.
28. Кузьмин А.Б. Ультразвуковая диагностика дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника и крупных суставов / А.Б. Кузьмин, Ю.О. Новиков, А.Р. Шаяхметов // Вертеброневрология. – 1998. – Т. 5, № 1. – С. 25-27.
29. Курамшин А.Ф. Особенности проведения вертебропластики при гемангиомах шейного отдела позвоночника / А.Ф. Курамшин, Ш.М. Сафин, Р.Я. Нагаев [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 80-83.
30. Лечение синдрома оперированного позвоночника / Б.Ш. Миңасов, А.Н. Бакланов, А.Р. Билялов, И.Р. Мирсаев. – Уфа: Здоровоохранение Башкортостана, 2005. – 57 с.
31. ЛФК при синдроме гипермобильности суставов детей и подростков / Э.Р. Зулкарнеева, В.А. Малиевский, З.Х. Мусин [и др.] Актуальные проблемы физической культуры, спорта и туризма: материалы XI международной научно-практической конференции, Уфа, 23–25 марта 2017 года. – Уфа: ГОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет», 2017. – С. 338-343.
32. Машкин М.В. Восстановительное лечение больных шейно-черепным синдромом: автореф. дис... канд.мед.наук., М., 2002. – 18 с.
33. Миңасов, Б.Ш. Диагностика и хирургическое лечение нестабильных осложненных повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника / Б.Ш. Миңасов, В.А. Халиков, Л.М. Фазулова // Здоровоохранение Башкортостана. – 1998. – № S2. – С. 156-156.
34. Миңасов, Б.Ш. Комплексная оценка качества жизни пациентов с остеохондрозом позвоночника / Б.Ш. Миңасов, А.Р. Сахабутдинова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2005. – № 2. – С. 83а-83.
35. Миңасов, Б.Ш. Лечение синдрома хронической боли в спине при деструктивно-дистрофических заболеваниях поясничного отдела позвоночника на основе применения метода адаптации к стрессорной гипоксии / Б.Ш. Миңасов, Г.З. Гильманов, А. Билялова // Пермский медицинский журнал. – 2007. – Т. 24, № 4. – С. 35-40.
36. Миңасов, Б.Ш. Исследование качества жизни больных с хронической болью в спине при дегенеративно-дистрофических заболеваниях поясничного отдела позвоночника / Б.Ш. Миңасов, Г.З. Гильманов, А.Р. Билялова // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2008. – Т. 40, № 1. – С. 49-54.
37. Миңасов, Б.Ш. Диагностика и лечение переломов позвонков при остеопорозе / Б.Ш. Миңасов, Р.Р. Якупов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 47-50.
38. Миңасов, Б.Ш. Связь биомеханических нарушений с развитием латерального стеноза поясничного отдела позвоночника / Б.Ш. Миңасов, А.Р. Хусайнов, А.Ф. Назаров, Д.А. Ким // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2019. – № 1. – С. 30-33.

39. Минасов, Т.Б. Эффективность комбинированной терапии постменопаузального остеопороза с использованием препаратов двойного действия / Т.Б. Минасов, Б.Ш. Минасов // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 4. – С. 92-94.
40. Минасов, Т.Б. Возможности функционального ортезирования в комплексной терапии при неспецифических дорсопатиях / Т.Б. Минасов, А.Ф. Назаров, Р.М. Вахитов, Р.А. Саубанов, И.Б. Минасов // Современная медицина. – 2018. – № 2. – С. 36-38.
41. Мирхайдаров, Р.Ш. Изучение эффективности действия диспергированного биоматериала аллоплант при лечении дорсопатий пояснично-крестцового отдела позвоночника / Р.Ш. Мирхайдаров, Р.Н. Кильдебекова, Р.К. Уразбахтин, З.М. Мирхайдарова, А.Ю. Ручко // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2012. – № 3-4. – С. 38-40.
42. Михеева, Э.А. Применение общей магнитотерапии при дистрофических заболеваниях опорно-двигательного аппарата и артериальной гипертензии / Э.А. Михеева, Т.Н. Антипова, А.Р. Сахабуддинова // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 3. – С. 143-145.
43. Молор, Р. Результаты традиционной терапии массажем при различных искривлениях позвоночника / Р. Молор, Д. Цэрэндагва, Г. Одонцэцэг, Т.Б. Минасов, Е.Р. Якупова // Врач скорой помощи. – 2021. – № 9. – С. 25-32.
44. Новиков, А.Ю. Применение медицинской инфракрасной термографии при мышечно-скелетных болях / А.Ю. Новиков, Ю.О. Новиков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14. – № 4 (82). – С. 100-103.
45. Новиков, А.Ю. Комплексная реабилитация пациентов при болевом синдроме в нижней части спины / А.Ю. Новиков, А.Ю. Тихомиров, Ю.О. Новиков, Р.А. Тихомиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14. – № 4 (82). – С. 84-87.
46. Новиков, А.Ю. Интервенционная терапия и лечебная физкультура при боли в нижней части спины / А.Ю. Новиков, М.Б. Цыкунов // Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation – 2020. – № 2. – С. 36-45.
47. Новиков, А.Ю. Неспецифическая боль в нижней части спины: обзор литературы / А.Ю. Новиков, М.Б. Цыкунов, Ш.М. Сафин, Ю.О. Новиков // Мануальная терапия – 2020. – № 1-2. – С. 57-67.
48. Новиков, А.Ю. Интервенционное лечение боли в нижней части спины / А.Ю. Новиков, М.Б. Цыкунов // Российский остеопатический журнал. – 2019. – № 3-4. – С. 44-53.
49. Новиков, А.Ю. Применение физио-и бальнеотерапии у пациентов с неспецифической болью в нижней части спины (обзор литературы) / А.Ю. Новиков, А.Р. Шаяхметов, Ю.О. Новиков // Российский остеопатический журнал. – 2020. – № 3. – С. 130-136.
50. Новиков, Ю.О. Роль неблагоприятных производственных факторов в формировании дорсалгий // Здравоохранение Башкортостана. – 2000. – № 54. – С. 139-140.
51. Новиков, Ю.О. Ультразвуковой способ диагностики гипермобильности шейного отдела позвоночника и миофасциального болевого синдрома / Ю.О. Новиков, Г.А. Иванычев // Казанский медицинский журнал. – 2000. – Т. 81. – № 6. – С. 494-496.
52. Новиков, Ю.О. Организация амбулаторного восстановительного лечения дорсалгий / Ю.О. Новиков, А.Ф. Галлямова, Л.П. Заичуковская // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, № 5. – С. 51-53.
53. Новиков, Ю.О. Физическая реабилитация больных с дорсалгией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2003. – № 3. – С. 23-26.
54. Новиков, Ю.О. Современные представления об этиологии и патогенезе шейного болевого синдрома: обзор литературы / Ю.О. Новиков, В.О. Белаш, А.Ю. Новиков // Российский остеопатический журнал. – 2019. – № 3-4. – С. 164-173.
55. Новиков, Ю.О. Современные представления об этиологии и патогенезе шейного болевого синдрома: обзор литературы / Ю.О. Новиков, В.О. Белаш, А.Ю. Новиков // Российский остеопатический журнал. – 2019. – № 3-4. – С. 164-173.
56. Новиков, Ю.О. Ультразвуковые критерии биомеханической составляющей соматической дисфункции локального и регионального уровня при мышечной кривошее / Ю.О. Новиков, Д.Е. Мохов, А.Р. Шаяхметов, И.Э. Салахов [и др.] // Российский остеопатический журнал. – 2019. – № 3-4. – С. 6-12.
57. Новиков, Ю.О. Психосоматические нарушения: влияние белого шума на проявления заболевания у пациентов с цервикалгией (сообщение 1) / Ю.О. Новиков, Е.С. Трегубова, О.Г. Кантор, А.Р. Шаяхметов, И.С. Андреева // Российский остеопатический журнал. – 2020. – № 4. – С. 74-87.
58. Павлов, В.Н. Анализ эффективности применения сапропелей грязи в сочетании с магнитным полем у больных с цервикалгией дорсопатией в амбулаторно-поликлинических условиях / В.Н. Павлов, Р.С. Фаршатов, Р.Н. Кильдебекова, Р.Ф. Саяхов // Вестник Башкирского государственного педагогического университета. Серия: Гуманитарные науки // – 2016. – № 7. – С. 15-16.
59. Парфенов, В.А. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) / В.А. Парфенов, Н.Н. Яхно, О.С. Давыдов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – №4. – С. 15-24. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24
60. Сафин, Ш.М. Анализ эффективности лечения пациентов с грыжами пояснично-крестцового отдела позвоночника за 2017–2019 гг. на базе ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова / Ш.М. Сафин, А.Б. Гехтман, А.Ю. Новиков, А.В. Антонов // Мануальная терапия. – 2019. – № 4(76). – С. 42-47.
61. Совершенствование медицинского контроля за состоянием здоровья работников нефтедобывающей промышленности: Пособие для врачей / А.Б. Бакиров, Л.К. Каримова, А.Д. Волгарева [и др.]. – Уфа: Мир Печати, 2009. – 52 с.
62. Физическое здоровье и наблюдение за тренированностью сотрудников, занимающихся физической культурой / Э.Р. Зулкарнеева, З.Х. Мусин, Л.А. Ибрагимова // Актуальные проблемы физической культуры, спорта и туризма: материалы XI международной научно-практической конференции, Уфа, 23–25 марта 2017 года. – Уфа: ГОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет», 2017. – С. 344.
63. Чебыкин, А.В. Экспертные вопросы в медицинской реабилитации вертебрологических пациентов / А.В. Чебыкин, Т.Б. Минасов, А.Ф. Назаров // Здоровье семьи – 21 век. – 2016. – Т. 1. – С. 104-21.
64. Шаяхметов, А.Р. Медицинская реабилитация пловцов с профессиональными поражениями опорно-двигательного аппарата / А.Р. Шаяхметов, А.Р. Шаяхметова, Р.Ф. Сафин, Ю.О. Новиков // Российский остеопатический журнал. – 2019. – № 3-4. – С. 128-134.

REFERENCES

1. Andreev VV., Barancevich ER., Sychev AI, Novikov YOU. Vestnik nevrologii, psichiatrii i neirohirurgii. 2020;(10): 20-32.654. (In Russ).
2. Askarova ZF, Askarov RA, Kildebekova RN, Kurbangaleeva RSH, CHurmantaeva SH, CHuenkova GA: Analiz zabolevaemosti rabotnikov neftepererabatyvayushchej promyshlennosti. Medicinskij vestnik Bashkortostana: 2012: T 7: 6: 5-10 (In Russ)
3. Ahmadeeva LR, Setchenkova NM, Abdrashitova EV, Bulgakova AZ, Rayanova GSH, Magzhanov RV. Nespecifichekские боли v nizhnej chasti spiny: kliniko-psihologicheskoe issledovanie:Byulleten sibirskoj mediciny: 2008:T. 7:5-1:27-33(In Russ)
4. Ahmadeeva LR, Zakirova EN, Setchenkova NM, Magzhanov RV:Ocenka kachestva zhizni pri naibolee chastyh formah pervichnyh cefalgij i dorsalgij EM Bol: 2008:1: 20-24 (In Russ)
5. Ahmadeeva LR, Rayanova GSH. Lechenie nespecificheskikh lyumbalgij metodami chreskozhoj elektronejrostimulyacii EM Prakticheskaya medicina:2012:2:57:158-162 (In Russ)
6. Ahmadeeva LR, Harisova EM, Naprienko MV: Sravnitelnyj analiz posturalnyh narushenij u pozihilyh pacientov s golovnymi bolyami, lyumbalgiyami i multisensornoj nedostatochnostyu: EMMediko-farmaceuticheskij zhurnal «Puls»:2019:T 21:12:22-26 (In Russ)
7. Badamshin RA, Bakusov LM, Nasyrov RV, Strizhkov AE, Minasov TB: Sposob biodiagnostiki mekhanicheskikh svojstv pozvonochnika EM Medicinskaya tekhnika:2007:3 -8 (In Russ)

8. Belash VO, Novikov YOU: Osteopaticeskaya korrekciya pri lechenii boli v nizhnej chasti spiny EMRossijskij osteopaticeskij zhurnal: 2020:1-2:140-146 (In Russ)
9. Blinova NM : Vliyanie proizvodstvennyh statodinamicheskikh peregruzok na patoplastiku miofascialnogo boleвого sindroma EM Vestnik Bashkirskego gosudarstvennogo medicinskogo universiteta:2021:1:4-8 (In Russ)
10. Bolevye sindromy v nevrologii: uchebnoe possible: RV Magzhanov, RA Ibatullin:Ufa: FGBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, 2021:91 (In Russ)
11. Borisova NA, Dmitrienkova NI, Umetbaeva FR: Opyt lecheniya boleвого sindroma v spine baklosanom v usloviyah poliklinik g. Ufy EMMedicinskij vestnik Bashkortostana: 2010: S. 46-47 (In Russ)
12. Valeeva KG, Safin SHM. K voprosu o taktike lecheniya bolnyh s pozvonochno-spinalnoj travmoj EMPervyj s»ezd neirohirurgov Rossii: 1995:131-132 (In Russ)
13. Gallyamov AG, Goldobina, LP, Minyaeva, OV: Kompleksnoe vozdejstvie sinusoidalnymi modulirovannymi tokami i decimetrovolnoy terapij pri nevrologicheskikh proyavleniyah poynasnichnogo osteohondroza EMFizioterapiya, balneologiya i reabilitaciya:2018:17:5:241-245 (In Russ)
14. Gallyamova AF, Mashkin MV, Novikov YOU: Lechenie shejnyh boleveryh sindromov s ispolzovaniem fizicheskikh faktorov, manualnoj terapij i lechebnoj fizkultury EMVestnik travmatologii i ortopedii im. NN Priorova. 2001:4:9-14 (In Russ)
15. Gallyamova AF., Novikov YUO, Mashkin MV: Ekspertnaya ocenka boleвого sindroma pri cervikokranialgiyah EManualnaya terapiya:2001:4:63-64 (In Russ)
16. Gallyamova AF, Novikov YUO, Mashkin MV, Ocenka psihovegetativnyh narushenij pri shejnyh boleveryh sindromah v processe lecheniya s primeneniem manualnoj terapij EMVestnik travmatologii i ortopedii im. NN Priorova: 2002:2:70-73 (In Russ)
17. Gilmutdinova LT, Danilkina GN, Sahabutdinova AR. Lechenie bolnyh s distroficheskimi zaboveryaniyami pozvonochnika s ispolzovaniem apparatnoj fizioterapij EMFizioterapevt. 2011:7:29-31 (In Russ)
18. Minasov BSH, Kostiv EP, Mirsaev IR, Bilyalov AR. Ufa: Izdatelstvo «Zdravoohranenie Bashkortostana (In Russ)
19. Diagnostika, hirurgicheskoe lechenie i reabilitaciya bolnyh s nestabilnymi povrezhdeniyami grudnogo i poynasnichnogo otdelov pozvonochnika:2004:08 (In Russ)
20. Zainchukovskaya LP. Kompleksnaya differencirovannaya fizicheskaya reabilitaciya nevrologicheskikh proyavlenij distroficheskikh porazhenij pozvonochnika: Avtoref. dis.: Ufa: 1998:22 (In Russ)
21. Ibragimova GYA, Nurova IA, Gajzarov AH. Marketingovye issledovaniya nesteroidnyh protivovospalitelnyh lekarstvennyh preparatov, primenyaemyh dlya lecheniya nespecificeskoy boli v spine EM Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Puls:2018:20: 4:144-148 (In Russ)
22. Iskhakova GR, Gilmutdinova LT, Akbashev AR. Sanatornoe lechenie pacientov s dorsopatiyami s primeneniem gazotermalnyh istochnikov EM Innovacionnaya kurortnaya medicina i reabilitaciya:2016:103-105 (In Russ)
23. Iskhakova GR, Gilmutdinova LT, Akbashev AR, Mamlieva ZZ. Effektivnost primeneniya geotermalnyh vann i karboksiterapij u pacientov s dorsopatiyami shejnogo otdela pozvonochnika EM Voprosy kurortologii, fizioterapij i lechebnoj fizicheskoy kultury. 2017:94:2:67-68 (In Russ)
24. Iskhakova GR, Gilmutdinova LT. Effektivnost kompleksnoj sanatornoj terapij poynasnichnyh dorsopatij EMVoprosy kurortologii, fizioterapij i lechebnoj fizicheskoy kultury. 2018:95: 2-2: 61-61 (In Russ)
25. Kantyukova GA, Valieva NI, Kutuzov IA, Bogachev AA, Novikov YUO Rannaya diagnostika spondilartroza i gonartroza s primeneniem magnitno-rezonansnoj tomografii EMVestnik nevrologii, psihiatrij i neirohirurgii. 2020:11: 66-77 (In Russ)
26. Kildebekova RN, Iskhakov ER, Gajgina EV. Vozmozhnosti holterovskogo monitorirovaniya EKG v ocenke funkcionalnogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy bolnyh vertebrogennymi kardialgiyami EMVestnik aritmologii. 2003:32:40-40 (In Russ)
27. Klinika, diagnostika i lechenie cervikokranialgij : posobie dlya vrachej / YUO Novikov AF, Gallyamova, MV Mashkin Ufa : Izdatelstvo «Zdravoohranenie Bashkortostana», 2003:52 (In Russ)
28. Krylov VV. Rekomendatelnyj protokol lecheniya ostroj oslozhnennoj i neoslozhnennoj travmy pozvonochnika u vzroslyh (Associaciya neirohirurgov RF). CHast I EMVoprosy neirohirurgii im. NN Burdenko. 2014:78:6:60-67 (In Russ)
29. Kuzmin AB. Novikov YUO, SHayahmetov AR. Ultrazvukovaya diagnostika degenerativno distroficheskikh porazhenij pozvonochnika i krupnyh sustavov EMVertebronevrologiya. 1998:5:1:25 (In Russ)
30. Kuramshin AF, Safin SHM, Nagaev RYA. Osobennosti provedeniya vertebroplastiki pri gemangiomah shejnogo otdela pozvonochnika EM Hirurgiya pozvonochnika. 2015:124: 80-83 (In Russ)
31. Lechenie sindroma operirovannogo pozvonochnika / BSHMinasov, AN Baklanov, AR. Bilyalov, IR. Mirsaev. Ufa : Izdatelstvo «Zdravoohranenie Bashkortostana» 2005:57
32. LFK pri sindrome gipermobilnosti sustavov detej i podrostkov / ER Zulkarneeva, VA Malievskij, ZH. Musin EM Aktualnye problemy fizicheskoy kultury, sporta i turizma: Materialy XI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Ufa:2017 :Ufa: GOU VPO «Ufimskij gosudarstvennyj aviacionnyj tekhnicheskij universitet»:2017: 338-343 (In Russ)
33. Mashkin MV. Vosstanovitelnoe lechenie bolnyh shejno-cherenym sindromom. Avtoref. dis. kand.med.nauk., 2002:18 (In Russ)
34. Minasov BSH, Halikov VA, Fazulova LM, Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie nestabilnyh oslozhnennyh povrezhdenij grudnogo i poynasnichnogo otdelov pozvonochnika EM Zdravoohranenie Bashkortostana. 1998:2:156-156 (In Russ)
35. Minasov BSH, Sahabutdinova AR. Kompleksnaya ocenka kachestva zhizni pacientov s osteohondrozom pozvonochnika Palliativnaya medicina i reabilitaciya. 2005:2:83-83
36. Minasov BSH, Gilmanov GZ, Bilyalova A. Lechenie sindroma hronicheskoy boli v spine pri destruktivno-distroficheskikh zaboveryaniyah poynasnichnogo otdela pozvonochnika na osnove primeneniya metoda adaptacii k stressornoj gipoksii EMPermskij medicinskij zhurnal. 2007:24:4:35-40 (In Russ)
37. Minasov BSH, Gilmanov GZ, Bilyalova AR. Issledovanie kachestva zhizni bolnyh s hronicheskoy bolyu v spine pri degenerativno-distroficheskikh zaboveryaniyah poynasnichnogo otdela pozvonochnika EMN evrologicheskij vestnik. zhurnal iMVM Bekhtereva. 2008:40:1:49-54 (In Russ)
38. Minasov BSH, YAkupov RR. Diagnostika i lechenie perelomov pozvonkov pri osteoporozе EMMedicinskij vestnik Bashkortostana. 2010:5:6:47-50 (In Russ)
39. Minasov BSH, Husainov AR, Nazarov AF, Kim DA. Svyaz biomekhanicheskikh narushenij s razvitiem lateralnogo stenozha poynasnichnogo otdela pozvonochnika EMKafedra travmatologii i ortopedii. 2019:1:30-33 (In Russ)
40. Minasov TB, Minasov BSH. Effektivnost kombinirovannoj terapij postmenopauzalnogo osteoporozha s ispolzovaniem preparatov dvojnogo dejstviya EMTravmatologiya i ortopediya Rossii. 2011:4:92-94 (In Russ)
41. Minasov TB, Nazarov AF, Vahitov RM, Saubanov RA, Minasov IB. Vozmozhnosti funkcionalnogo ortezirovaniya v kompleksnoj terapij pri nespecificeskikh dorsopatiyah EM Sovremennaya medicina. 2018:2:36-38 (In Russ)
42. Mirhajdarov RSH, Kildibekova RN, Urzabatin RK, Mirhajdarova ZM, Ruchko AYU. Izuchenie effektivnosti dejstviya dispergirovannogo biomateriala alloplant pri lechenii dorsopatij poynasnichno-krestcovogo otdela pozvonochnika EMProblemy standartizacii v zdravoohranenii. 2012:3-4:38-40 (In Russ)
43. Miheeva EA, Antipova TN, Sahabutdinova AR. Primenenie obshchej magnitoterapij pri distroficheskikh zaboveryaniyah oporno-dvigatel'nogo apparata i arterialnoj gipertonii EM Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. 2013:3:143-145 (In Russ)
44. Molor R, Cerendagva D, Odonceceg G, Minasov TB, YAkupova ER. Rezultaty tradicionnoj terapij massazhem pri razlichnyh iskrivleniyah pozvonochnika EMVrach skoroj pomoshchi. 2021:9:25-32 (In Russ)

45. Novikov AYU, Novikov YUO Primenenie medicinskoj infrakrasnoj termografii pri myshechno-skeletnyh bolyah EMMedicinskij vestnik Bashkortostana. 2019; 14 4:82:100-103 (In Russ)
46. Novikov NAYU, Tihomirov NAYU, Novikov YUO, Tihomirov RA. Kompleksnaya reabilitaciya pacientov pri bolevom sindrome v nizhnej chasti spiny EM Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2019;14:4:(82):84-87 (In Russ)
47. Novikov AYU, Cykunov MB, Safin SHM, Novikov YUO Nespecificheskaya bol v nizhnej chasti spiny: obzor literatury. Manualnaya terapiya 2020;1-2:57-67 (In Russ)
48. Novikov NAYU, Cykunov MB. Intervencionnoe lechenie boli v nizhnej chasti spiny EM Rossijskij osteopaticeskij zhurnal. 2019;3-4:44-53 (In Russ)
49. Novikov NAYU, SHayahmetov AR, Novikov YUO Primenenie fizio-i balneoterapii u pacientov s nespecificheskoj bolyu v nizhnej chasti spiny (obzor literatury) EM Rossijskij osteopaticeskij zhurnal:2020:3:130-136 (In Russ)
50. Novikov YUO Rol neblagopriyatnyh proizvodstvennyh faktorov v formirovanii dorsalgij EMZdravoohranenie Bashkortostana. 2000:4:139-140 (In Russ)
51. Novikov YUO, Ivanichev GA. Ultrazvukovoj sposob diagnostiki gipermobilnosti shejnogo otdela pozvonochnika i miofascialnogo bolevoogo sindroma EMKazanskij medicinskij zhurnal. 2000:81:6:494-496 (In Russ)
52. Novikov YUO, GallyamovaAF, Zainchukovskaya LP. Organizaciya ambulatornogo vosstanovitel'nogo lecheniya dorsalgij EMNevrologicheskij zhurnal. 2001:6:5:51-53
53. Novikov YUO Fizicheskaya reabilitaciya bolnyh s dorsalgiej EM Fizioterapiya, balneologiya i reabilitaciya. 2003:3:23-26 (In Russ)
54. Novikov YUO, Belash VO, Novikov AYU. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze shejnogo bolevoogo sindroma: obzor literatury EMRossijskij osteopaticeskij zhurnal. 2019:3-4:164-173 (In Russ)
55. Novikov YUO., Belash VO., Novikov AYU. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze shejnogo bolevoogo sindroma: obzor literatury EMRossijskij osteopaticeskij zhurnal. 2019:3-4:164-173 (In Russ)
56. Novikov YUO, Mohov DE., SHayahmetov AR., Salahov IE., Kinzerskij AA., Kinzerskij SA Ultrazvukovye kriterii biomekhanicheskoy sostavlyayushchej somaticheskoy disfunkcii lokalnogo i regionalnogo urovnya pri myshechnoj krivoshee EMRossijskij osteopaticeskij zhurnal. 2019:6-12 (In Russ)
57. Novikov YUO, Tregubova ES, Kantor OG, SHayahmetov AR, Andreeva IS. Psihosomaticheskie narusheniya: vliyanie belogo shuma na proyavleniya zabolevaniya u pacientov s cervikalgiej (soobshchenie 1). Rossijskij osteopaticeskij zhurnal. 2020; 4: 7487 (In Russ)
58. Pavlov VN, Farshatov RS, Kildebekova RN, Sayahov RF. Analiz effektivnosti primeneniya sapropelej gryazi v sochetanii s magnitnym polem u bolnyh s cervikalnoj dorsopatiej v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviyah EM Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Seriya: Gumanitarnye nauki. 2016. 7:15-16 (In Russ)
59. Parfenov VA, YAho NN, Davydov OS. Diskogennaya poyasnichno-krestcovaya radikulopatiya. Rekomendacii Rossijskogo obshchestva po izucheniyu boli (ROIB). Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. 2020;12(4):1524. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-15-24 (In Russ)
60. Safin SHM, Gekhtman AB, Novikov NAYU, Antonov, AV Analiz effektivnosti lecheniya pacientov s gryzhami poyasnichno-krestcovogo otdela pozvonochnika za 20172019 gg. na baze GBUZ RKB im. G.G. Kuvatova EM Manualnaya terapiya. 2019:4(76):42-47 (In Russ)
61. AB Bakirov, LK Karimova, AD Volgareva Sovershenstvovanie medicinskogo kontrolya za sostoyaniem zdorovya rabotnikov nefte dobyvayushchej promyshlennosti : Posobie dlya vrachej / Ufa : Izdatel'stvo «Mir Pechati», 2009:52 (In Russ)
62. ER Zulkarneeva, ZH Musin, LA Ibragimova EM Fizicheskoe zdorove i nablyudenie za trenirovannostyu sotrudnikov, zanimayushchihsya fizicheskoy kulturoj / Aktualnye problemy fizicheskoy kultury, sporta i turizma: Materialy XI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Ufa, 2325 marta 2017 goda. Ufa: GOU VPO «Ufimskij gosudarstvennyj aviacionnyj tekhnicheskij universitet», 2017:344 (In Russ)
63. CHEbykin AV, Minasov TB, NazarovAF, Ekspertnye voprosy v medicinskoj reabilitacii vertebrologicheskikh pacientov EMZdorove semi 21 vek.:2016:1:104-21 (In Russ)
64. SHayahmetov AR, SHayahmetova AR., Safin RF., Novikov YUO. Medicinskaya reabilitaciya plovcov s professionalnymi porazheniyami oporno-dvigatel'nogo apparata EMRossijskij osteopaticeskij zhurnal. 2019. 3-4:128-134 (In Russ)

*К 90-летию Башкирского государственного медицинского университета
и 80-летию научной деятельности А.А. Богомольца в городе Уфе*

Р.Т. Нигматуллин, Д.А. Мухаметова
**АКАДЕМИК А.А. БОГОМОЛЕЦ И ЕГО ВКЛАД В РАЗВИТИЕ БАШКИРСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Статья приурочена к 80-летию эвакуации в город Уфу Академии наук Украинской ССР и ее президента академика А.А. Богомольца. В частности, показаны основные направления его научной деятельности в столице республики в период с 1941 по 1943 годы. В творчестве ученого прослежена преемственность от саратовского, московского и киевского до уфимского этапов работы. Теоретические разработки А.А. Богомольца о реактивности организма и системе соединительной ткани составили основу производства специфических вакцин и сывороток, а также неспецифических биостимуляторов для лечения ран в условиях военного времени. Труды ученого востребованы и сегодня, они органично вписываются в современную доктрину медицины 4Р, инновационные технологии биостимуляции и трансплантации биоматериалов.

Ключевые слова: биоимплантация, трансфузиология, антиретиккулярная цитотоксическая сыворотка, протеинотерапия, биостимуляция.

R.T. Nigmatullin, D.A. Mukhametova
**ACADEMICIAN A.A. BOGOMOLETS AND HIS CONTRIBUTION
TO THE DEVELOPMENT OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY**

The article is dedicated to the 80th anniversary of the evacuation of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR and its president, Academician A.A. Bogomolets, to the city of Ufa. In particular, the main directions of scientific activity of the scientist in the capital of the Republic in the period from 1941 to 1943 are shown. The continuity in his work is traced from the Saratov, Moscow and Kiev stages to the Ufa. Theoretical developments of A.A. Bogomolets about the reactivity of the body, the connective tissue system formed the basis for the production of specific vaccines and serums, as well as non-specific biostimulants for the treatment of wounds in wartime conditions. The scientist's works are still in demand today, they fit seamlessly into the modern doctrine of 4P medicine, innovative technologies of biostimulation and biomaterial transplantation.

Key words: bioimplantation, transfusiology, antireticular cytotoxic serum, protein therapy, biostimulation.

В текущем году исполняется 140 лет со дня рождения выдающегося ученого, президента Академии наук Украинской ССР и вице-президента Академии наук СССР, Героя социалистического труда, лауреата Государственной премии СССР Александра Александровича Богомольца. Для научного и медицинского сообщества Республики Башкортостан есть еще один повод обратиться к наследию именитого соотечественника – 80 лет назад в город Уфу была эвакуирована Академия наук УССР во главе с ее президентом А.А. Богомольцем. Около двух лет в глубоком тылу ученые России и Украины совместным трудом ковали победу над общим врагом. Чтобы описать деятельность ученого в нашей республике, необходимо обратиться к страницам его биографии и оценить масштаб личности А.А. Богомольца.

Ему выпало много испытаний на жизненном пути. Родился будущий ученый в 1881 году в лукьяновской тюрьме г. Киева, где находилась его мать Софья Николаевна в ожидании суда за революционную деятельность. Первоначально вынесенный смертный приговор был заменен десятью годами каторги. Ее двухнедельный ребенок остается на попечении бабушки, а ее саму отправляют в

Сибирь, в тюрьму для каторжан в поселке Кара. Единственная недолгая встреча с матерью была разрешена А.А. Богомольцу лишь в 1890 году, вскоре после которой она умерла. Так оборвалось детство девятилетнего Саши и все заботы о его воспитании взял на себя отец земский врач Александр Михайлович Богомолец. Здесь уместно вспомнить, что родители будущего ученого происходили из древнего дворянского рода, корни которого прослеживаются вплоть до 16 века на территории современной Белоруссии и Украины. История возникновения фамилии Богомолец связана с тем, что один из их предков построил христианский храм, а последующие поколения взяли на себя заботу о его содержании. Это и послужило поводом всю ветвь предков назвать Богомольцами. Все они преданно служили своему Отечеству. Несомненно, история родословной повлияла на формирование духовных и нравственных приоритетов нашего героя. Он всегда тонко чувствовал единство этнокультурного пространства, именуемого славянским миром.

Как складывалась дальнейшая судьба Александра Александровича? Окончив киевскую гимназию, он выбирает медицинский факультет Новороссийского университета. В

университете он увлекается изучением эндокринной и нервной систем. Уже в студенческие годы публикуется в ведущих российских журналах. В 1906 году А.А. Богомолец с отличием окончил университет и в том же году стал работать ассистентом на кафедре общей патологии Новороссийского университета. В Императорской Санкт-Петербургской военно-медицинской академии в 1909 году А.А. Богомолец блестяще защищает докторскую диссертацию «К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме». Оппонентом при защите был всемирно известный отечественный физиолог, академик И.П. Павлов. Он по достоинству оценил работу талантливого учёного. Александр Александрович стал самым молодым в Российской империи доктором медицины (на момент защиты ему было 28 лет). В 1909 году, получив звание приват-доцента, А.А. Богомолец ведёт занятия по общей патологии в университете, экспериментирует, публикует научные статьи. Вскоре его направляют в научную командировку в парижский университет Сорбонна для подготовки к профессорскому званию. В июне 1911 года молодой учёный получает уведомление об избрании его профессором кафедры общей патологии Саратовского университета. Здесь сформируются его научные интересы, которым учёный посвятит всю свою жизнь и создаст самую крупную научную школу патофизиологов в нашей стране. Но было бы несправедливо сводить все творчество А.А. Богомольца к патофизиологии. Абсолютно справедливо утверждение, что нет сферы современной медицинской науки и практики, где не находили бы развитие его труды: иммунология и микробиология, трансплантология и трансфузиология, гематология и онкология, эндокринология и геронтология. И это далеко не полный перечень научных интересов учёного, труды которого анализируются в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях [1-3].

Саратовский период деятельности А.А. Богомольца был исключительно сложным и плодотворным одновременно. Стоит задуматься об этом историческом отрезке времени (1911 – 1925 гг.), когда длилась непрерывная череда войн и революций. Сама жизнь ставила проблемы перед медицинской наукой и практикой. По инициативе А.А. Богомольца организуется Государственный институт микробиологии и эпидемиологии на юго-востоке России. Учёный председательствует на заседаниях комиссии по всестороннему изучению

сыпно-тифозной инфекции. Достояния ещё одна страница из саратовского периода. Под руководством А.А. Богомольца трудился молодой доктор И.А. Голяницкий, который провёл многочисленные эксперименты по пересадке соединительнотканых трансплантатов. Результаты его исследований были обобщены в монографии «Пересадка тканей» (1917-1920), ставшей первым в мировой медицинской практике фундаментальным руководством по биоимплантологии [4]. В эти же годы А.А. Богомолец начинает исследования реактивности организма при введении цитотоксических сывороток и создаёт опытные образцы антиретиккулярной сыворотки (АЦС) с целью стимуляции репаративных процессов в костных структурах и кожных покровах при боевых травмах. Накопленный опыт станет бесценным в годы Великой отечественной войны в период работы учёного в г. Уфе уже в статусе президента АН УССР.

В 1925 году А.А. Богомолец получает приглашение для работы в г. Москве, где он одновременно трудится во Втором Московском медицинском институте, Научном медико-биологическом институте, лаборатории экспериментальной онкологии Московского горздрава, Институте высшей нервной деятельности, а также является заместителем директора по научной работе Института гематологии и переливания крови. Даже простое перечисление выбранных А.А. Богомольцем учреждений указывает на разносторонность его научной деятельности.

Активное участие А.А. Богомолец принял в разработке теоретических основ переливания крови и создании службы трансфузиологии [5-7]. Сразу по приезду в Москву он включился в работу НИИ переливания крови, разработал собственную концепцию переливания крови как фактора биостимуляции, обосновал оригинальный метод ее консервации. В 1928 году во время обменного переливания крови скоропостижно ушел из жизни основатель и первый руководитель указанного института А.А. Богданов. Директором института назначается А.А. Богомолец, который в дальнейшем многое сделал для развития теории и практики трансфузиологии. Опыт переливания крови как частный случай тканевой трансплантации окажет значительное влияние на развитие тканевых банков в нашей стране. Фактически А.А. Богомолец стоял у истоков создания теоретических основ трансфузиологии, равно как и самой службы переливания крови в нашей стране. Учёный словно чувствовал, где необходимо расставить приорите-

ты в научных исследованиях и какие задачи придется решать отечественной медицинской науке и практике уже в ближайшие годы.

В 1930 году в связи с избранием уже хорошо известного в стране академика президентом АН Украинской ССР Александр Александрович должен был переехать в родной г. Киев. Примечательно, что сформированные автором направления научных исследований были не случайными и сопровождали его до конца жизни, включая годы эвакуации в г. Уфе. Именно на пути их интеграции автору удалось разработать новые концептуальные подходы в медицинской теории и практике: учение о реактивности организма, теорию физиологической системы соединительной ткани (СТ) и связанную с ней классификацию конституциональных типов и на основе модели биостимуляции к создать АЦС.

Неоценим вклад А.А. Богомольца в геронтологию и ее составляющую – возрастную изменчивость органов и систем. Так, по его инициативе в 1938 году в Киеве состоялась первая в мировой медицине конференция по проблеме старения и долголетия. Данный научный форум послужил толчком для разработки различных аспектов геронтологии во многих странах мира. И в этом автор проявил себя замечательным организатором. В 1941 году он создает первый в мире диспансер по борьбе с преждевременным старением, на базе которого в последующем был открыт НИИ геронтологии АН УССР. Ведущими факторами, определяющими динамику инволютивных процессов, А.А. Богомолец считал состояние нервной системы и физиологической системы соединительной ткани. По его инициативе ежегодно проводятся международные научные форумы, открывается целый ряд профильных научно-исследовательских институтов, издаются тематические журналы и сборники трудов. В указанные годы г. Киев становится одним из центров мировой медицинской науки.

Начавшаяся война прерывает все мирные планы руководителя Академии наук, страна перестраивается с учетом требований военного времени. В сентябре 1941 года ученый прибывает в город Уфу с богатейшим научным и практическим багажом в области иммунологии, микробиологии и эпидемиологии, трансфузиологии, трансплантологии. В сжатые сроки вся страна переводится на военные рельсы. И даже чисто теоретические концепции А.А. Богомольца о «физиологической системе соединительной ткани», учение о реактивности организма нашли свое место в доктрине воен-

ной медицины. Во всех исторических хрониках отмечается, что президент Украинской академии сумел органично объединить научные структуры эвакуированной Академии наук с Башкирским медицинским институтом и Институтом им. И.И. Мечникова.

Остановимся на некоторых результатах медицинской деятельности Академии наук УССР и ее руководителя. При Президиуме АН УССР в октябре 1941 г. был организован научно-технический комитет содействия обороне во главе с президентом Академии наук академиком А.А. Богомольцем, который активно включился в работу Института им. И.И. Мечникова, созданного на базе Уфимского санитарно-бактериологического института. Эвакуированные научные учреждения вели работу по ряду научных и практических проблем медицины в тесном взаимодействии с Башкирским медицинским институтом. В отчете Народного комиссариата здравоохранения БАСССР о производстве медицинских препаратов, составленном в 1944 г., отмечается, что «...за сравнительно короткий срок своего существования Институт им. И.И. Мечникова значительно увеличил выпуск бактериальных препаратов для лечебных и профилактических нужд фронта и гражданского населения: противостолбнячной сыворотки, противогангренозной сыворотки, противодифтерийной сыворотки, столбнячного анатоксина, дизентерийного бактериофага. За годы Отечественной войны указанный институт освоил производство ряда новых препаратов: дизентерийной подкожной анавакцины, пентовакцины, сухого дизентерийного бактериофага и антиретиккулярной цитотоксической сыворотки (АЦС), сухого холерного бактериофага и наладил производство вакцины против сыпного тифа. Научные коллективы учреждений Башкирии и Украины совместно разрабатывали самые актуальные научные темы по вопросам микробиологии, эпидемиологии и гигиены. Институт оказывал техническую помощь органам здравоохранения Башкирии в деле предупреждения и борьбы с инфекционными заболеваниями». Здесь необходимо вспомнить о саратовском этапе деятельности академика А.А. Богомольца и его опыте по организации медицинской службы в годы гражданской войны.

Следует отметить, что вся медицинская и учебная деятельность А.А. Богомольца и медико-биологической секции Украинской АН осуществлялась в тесном взаимодействии с Башкирским медицинским институтом и эвакуированным в г. Уфу Первым Московским медицинским институтом, который размещал-

ся в его корпусах с октября 1941 г. по август 1943 г. Так, Московский медицинский институт, согласно указаниям Наркомздрава СССР, совместно с Башмединститутом организовали плановое проведение курсов по повышению квалификации врачей, в первую очередь работающих в эвакуогоспиталях: подготовка врачей-хирургов, врачей-инфекционистов, эпидемиологов.

Под руководством А.А. Богомольца в г. Уфе с 1 по 14 июля 1942 года была проведена научная конференция «О лечебном действии антиретиккулярной цитотоксической сыворотки (АЦС)». В ее работе приняли участие ученые Первого московского медицинского института, Киевского, Харьковского, Башкирского медицинских институтов, врачи эвакуогоспиталей, развернутых в Башкирии. По применению АЦС было представлено более сорока сообщений. В докладах ученых и практических врачей анализировался опыт применения отечественного биостимулятора для лечения травм военного времени. Следует отметить, что выступивший на конференции академик Н.Д. Стражеско отметил эффективность АЦС в терапевтической практике. Председательствующий А.А. Богомолец, обобщая представленные доклады, указал, что «...АЦС оказывает стимулирующее воздействие на пластическую, трофическую и защитную функцию физиологической системы соединительной ткани. Этим объясняется лечебный эффект АЦС при лечении переломов, долго не заживающих ран и язв» [1,2]. Для того времени это был наиболее эффективный метод стимуляции регенерации костных структур и кожных покровов. Производство АЦС было организовано в двенадцати зарубежных странах. В настоящее время идея биостимуляции и оптимизации процессов репаративной регенерации жива и активно развивается. Очевидно, что состав биостимуляторов существенно изменился, но сами идеи нашего выдающегося соотечественника находят все новые подтверждения.

По нашему убеждению, вклад А.А. Богомольца в развитие морфологических дисциплин значителен. В частности, изучив индивидуальную изменчивость физиологической системы соединительной ткани, он разработал классификацию конституциональных типов: астенический, фиброзный, постозный и липоматозный. Автор классификации утверждал, что в нее вошли лишь крайние типы изменчивости системы соединительной ткани, между которыми существуют множественные переходные формы. По А.А. Богомольцу соедини-

тельная ткань обладает широким спектром функциональных возможностей – трофической, пластической и защитной, что позволило ученому дать следующее определение конституции: «Выражение количественной и качественной способности организма к физиологической реакции, выражение ритма физиологических процессов в организме, выражение его способности к регенерации, поскольку конституция результирует *consensus partium* в организме и совершенство основных функций этих отдельных частей». Данное определение включает целый ряд критериев конституции морфофункционального порядка. Фактически можно говорить о вкладе А.А. Богомольца в такой важнейший раздел анатомии, как индивидуальная изменчивость систем органов и организма в целом [5-7]. Для нас также очевидно, что индивидуальная оценка состояния физиологической системы СТ каждого пациента открывает новые перспективы для дальнейшего развития персонифицированного подхода в здравоохранении как органичной составной части медицины 4Р. Кроме того, знание конституциональных, типологических и индивидуальных особенностей системы СТ уже сегодня позволяют прогнозировать динамику развития различных патологических процессов, разрабатывать методы профилактики целого ряда заболеваний, адаптировать реабилитационные технологии для каждого пациента.

Уместно отметить, что в годы эвакуации в городе Уфе он также выполнял роль научного руководителя и координатора важнейшей для военного времени службы переливания крови.

Даже в формате приведенного краткого исторического очерка, представляется возможным сделать вывод о вкладе ученого в такие разделы анатомии, как учение о конституциональных типах, вариантная анатомия, возрастная изменчивость органов и систем. А выделенная А.А. Богомольцем физиологическая система соединительной ткани в своей основе является категорией морфофункциональной и вполне закономерно получила свое дальнейшее развитие уже в современной науке [8].

Дальнейшее развитие получила концепция биостимуляции и тканевой трансплантации, впервые сформулированная А.А. Богомольцем и его сотрудником И.А. Голяницким [4]. На их труды ссылается в своих научных изданиях изобретатель биоматериалов Аллоплант профессор Э.Р. Мулдашев [9]. Созданные им технологии регенеративной хирургии на основе инновационных аллотранспланта-

тов получили заслуженное признание как в нашей стране, так и за рубежом. Опубликованные за последние годы обзоры литературы по различным направлениям биоимплантологии указывают на активную разработку данной проблемы в самых различных научных центрах нашей страны [10-13]. При этом можно с уверенностью утверждать, что первым шагом на пути развития отечественной биоимплантологии явились научные труды школы академика А.А. Богомольца.

В жизни известный ученый всегда оставался исключительно отзывчивым и открытым к сотрудничеству. Вернувшись из эвакуации на свою историческую родину, он присылает в Уфу телеграмму с искренней благодарностью всем жителям города за участие в судьбе эвакуированной Академии наук УССР и создание условий для ее успешной работы.

«В исторический день 25-летия братской Башкирской Автономной Советской Социалистической Республики (телеграфировал он в марте 1944 года) Украинская Академия наук шлет братскому башкирскому народу горячий привет, поздравления и пожелания дальнейшего развития, Украинская Академия наук никогда не забудет братского гостеприимства, оказанного ей башкирским народом и правительством братской Башкирии, и всегда будет с чувством глубокой благодарности вспоминать оказанное ей гостеприимство в

тяжелые годы эвакуации».

Остается сожалеть, что память об академике А.А. Богомольце постепенно стирается из исторических летописей нашего вуза и республики. Авторы настоящих строк уверены, что читатели поддержат идею увековечить память об именитом соотечественнике, установив в г. Уфе мемориальную доску к предстоящему юбилею нашего университета. Достоинство своего развития и научно-педагогическое наследие ученого. В парадигму современной теоретической и клинической медицины органично вписываются научные концепции А.А. Богомольца о реактивности организма, физиологической системе соединительной ткани, конституциональных типах. И это должно находить адекватное отражение в планах учебной работы профильных кафедр. Есть еще один неоспоримый довод для восстановления исторической справедливости – вся жизнь и творчество Александра Александровича, его деятельность в Башкирском медицинском институте являются собой яркий пример для воспитания нового поколения врачей.

В заключение авторы выражают признательность директору библиотеки Башкирского медицинского университета Н.Р. Кобзевой, заведующей отделом обслуживания С.И. Накоряковой за помощь, оказанную при сборе материалов для настоящей публикации.

Сведения об авторах статьи:

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

Мухаметова Диана Артуровна – клинический ординатор кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dianafly1996@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кнопов, М.Г. Академик А.А. Богомолец и его школа (к 120-летию со дня рождения) / М.Г. Кнопов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – №5. – С.54-56.
2. Кнопов, М.Г. Выдающийся отечественный патофизиолог (к 125-летию со дня рождения А.А. Богомольца) / М.Г. Кнопов, А.В. Клясов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия: научно-теоретический журнал. – 2006. – №3. – С.29-30.
3. Моррисон, В.В. Академик Александр Александрович Богомолец (к 125-летию со дня рождения) / В.В. Моррисон, И.А. Нуштаев // Вестник Российской академии медицинских наук: ежемесячный научно-теоретический журнал. – 2006. – №8. – С.51-55.
4. Голяницкий И.А. Пересадка тканей. – Астрахань, 1922. – 160 с.
5. Богомолец А.А. Избранные труды в 3-х т. – Киев: Издательство Академии наук Украинской ССР. Т. I. – 1956. – 284 с.
6. Богомолец А.А. Избранные труды в 3-х т. – Киев: Издательство Академии наук Украинской ССР. Т. II. – 1957. – 480 с.
7. Богомолец А.А. Избранные труды в 3-х т. Киев: Издательство Академии наук Украинской ССР. Т. III. – 1958. – 360 с.
8. Нигматуллин Р.Т. Научное наследие академика А.А. Богомольца в зеркале современной морфологии / Р.Т. Нигматуллин, Д.А. Мухаметова // Инновации и актуальные проблемы морфологии: сборник научных статей. – Минск, 2021. – С.241-246.
9. Мулдашев Э.Р. Регенеративная медицина. Биоматериалы «Аллоплант» в офтальмохирургии / Мулдашев Э.Р. [и др.]. – Уфа: ГУП «Башкортостан», 2014. – 432 с.
10. Власова, Т.И. Современный взгляд на использование костных заменителей и возможность усиления их остеогенности клеточными технологиями / Власова Т.И. [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, №2. – С.53-58.
11. Зюлькина, Л.А. Опыт использования отечественных ксеногенных губчатых блоков в амбулаторной стоматологической практике / Л.А. Зюлькина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, №2. – С. 43-45.
12. Павлов В.Н. Современные возможности клинического применения стромально-васкулярной фракции жировой ткани / В.Н. Павлов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 15, №6. – С. 142-149.
13. Нигматуллин, Р.Т. Ксенотрансплантация тканей: фрагменты истории зарождения и перспективы развития / Р.Т. Нигматуллин, Р.З. Кутушев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, №4. – С. 75-80.

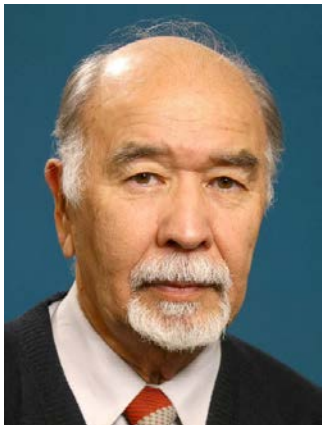
REFERENCES

1. Knopov, M.G. Akademik A.A. Bogomolets i ego shkola (k 120-letiyu so dnya rozhdeniya) / M.G. Knopov // Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. – 2001. – №5. – С.54-56.

2. Knopov, M.G. Vydayushchiysya otechestvennyi patofiziolog (k 125-letiyu so dnya rozhdeniya A.A. Bogomol'tsa) / M.G. Knopov, A.V. Klya-sov // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya: nauchno-teoreticheskii zhurnal. – 2006. – №3. – S.29-30.
3. Morrison, V.V. Akademik Aleksandr Aleksandrovich Bogomolets (k 125-letiyu so dnya rozhdeniya) / V.V. Morrison, I.A. Nushtaev // Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk: ezhegodychnyi nauchno-teoreticheskii zhurnal. – 2006. – №8. – S.51-55.
4. Golyanitskii I.A. Peresadka tkanei. – Astrakhan', 1922. – 160 s.
5. Bogomolets A.A. Izbrannye trudy v 3-kh t. – Kiev: Izdatel'stvo Akademii nauk Ukrainskoi SSR. T. I. – 1956. – 284 s.
6. Bogomolets A.A. Izbrannye trudy v 3-kh t. – Kiev: Izdatel'stvo Akademii nauk Ukrainskoi SSR. T. II. – 1957. – 480 s.
7. Bogomolets A.A. Izbrannye trudy v 3-kh t. Kiev: Izdatel'stvo Akademii nauk Ukrainskoi SSR. T. III. – 1958. – 360 s.
8. Nigmatullin R.T. Nauchnoe nasledie akademika A.A. Bogomol'tsa v zerkale sovremennoi morfologii / R.T. Nigmatullin, D.A. Mukhametova // Innovatsii i aktual'nye problemy morfologii: sbornik nauchnykh statei. – Minsk, 2021. – S.241-246.
9. Muldashev E.R. Regenerativnaya meditsina. Biomaterialy «Alloplant» v oftal'mokhirurgii / Muldashev E.R. [i dr.]. – Ufa: GUP «Bashkortostan», 2014. – 432 s.
10. Vlasova, T.I. Sovremenniy vzglyad na ispol'zovanie kostnykh zamenitelei i vozmozhnost' usileniya ikh osteogenosti kletochnymi tekhnologiyami / Vlasova T.I. [i dr.] // Meditsinskii vestnik Bashkortostana. – 2020. – T. 15, №2. – S.53-58.
11. Zyl'kina, L.A. Opyt ispol'zovaniya otechestvennykh ksenogennykh gubchatykh blokov v ambulatornoi stomatologicheskoi praktike / L.A. Zyl'kina [i dr.] // Meditsinskii vestnik Bashkortostana. – 2021. – T. 16, №2. – S. 43-45.
12. Pavlov V.N. Sovremennye vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya stromal'no-vaskulyarnoi fraktsii zhirovoi tkani / V.N. Pavlov [i dr.] // Meditsinskii vestnik Bashkortostana. – 2021. – T. 15, №6. – S. 142-149.
13. Nigmatullin, R.T. Ksenotransplantatsiya tkanei: fragmenty istorii zarozhdeniya i perspektivy razvitiya / R.T. Nigmatullin, R.Z. Kutushev // Meditsinskii vestnik Bashkortostana. – 2021. – T. 16, №4. – S. 75-80.

ЮБИЛЕИ

ЭРНСТ НУРГАЛИЕВИЧ ХИСАМОВ (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Хисамов Эрнст Нурғалиевич (25.10.1937), врач, профессор, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, академик Европейской академии естественных наук, член-корреспондент Российской академии естественных наук, член Экспертного совета Российской академии естествознания, научный эксперт центрального Российского электронного журнала «Современные проблемы науки и образования», в настоящее время работает в должности профессора кафедры патологической физиологии Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ).

После окончания лечебного факультета Башкирского государственного медицинского института (1963 г) в течение 3 лет работал врачом-невропатологом в г. Олекминске Якутской АССР. С 1966 по 1978 г. – ассистент кафедры гистологии БГМИ. В это же время в Первом Московском медицинском институте им. Сеченева в 1973 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

С 1979 по 2013 г. работал в Башкирском государственном педагогическом университете вначале доцентом, затем заведующим кафедрой зоологии, заведующим кафедрой медико-биологических основ физвоспитания. В 1988 г. в Российском университете дружбы народов (РУДН) им была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук. С сентября 2013 г. работает на кафедре патологической физиологии БГМУ в должности профессора.

Основными направлениями его научных исследований являются: гематологический мониторинг фенотипической адаптации организма к условиям химического загрязнения среды в промышленных центрах и сельской местности Республики Башкортостан (РФ), основы адаптации к физическим нагрузкам.

Многолетний просветительский труд профессора Э.Н. Хисамова получил заслуженное признание, он награжден научными орденами: "LABORE ET SCIENTIA"; "PRIMUS INTER PARES"; медалью имени "RUDOLF VIRCHOV", медалью имени Альфреда Нобеля, Золотой медалью Франкфуртской книжной выставки "FRANKFURTER BUCHMESSE (2016)", Золотой медалью Парижской книжной выставки "PARIS BOOK FAIR (2016)", Золотой медалью Лондонской книжной выставки "LONDON BOOK FAIR (2017)", Золотыми медалями Московских международных книжных выставок-ярмарок (2016, 2017). Удостоен престижных званий: Отличник образования РБ (2001 г.) и РФ. (2004 г.), Заслуженный деятель науки и образования (РАЕ 2015 г), имеет ряд поощрений по работе – награжден Почетной грамотой БГМУ (2017 г).

За длительный период научной и преподавательской деятельности профессором Э.Н. Хисамовым изданы многочисленные научные труды, в их числе 36 монографий, 11 патентов на изобретения, более 300 журнальных статей и тезисов научно-практических конференций, 33 учебных и учебно-методических пособий.

Сотрудники кафедры патологической физиологии БГМУ поздравляют Эрнста Нурғалиевича с замечательным юбилеем и желают ему дальнейших творческих успехов.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета
Коллектив кафедры патологической физиологии БГМУ
Редколлегия и коллектив редакции
журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ ГАЛИМОВ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Олег Владимирович Галимов родился 25 августа 1962 года в семье служащих в городе Уфе Башкирской АССР. В 1979 году окончил с отличием среднюю школу № 54 Орджоникидзевского района города Уфы. В 1979 году поступил на первый курс лечебного факультета Башкирского государственного медицинского института им. XV-летия ВЛКСМ. На 1 курсе начал свою практическую деятельность в больнице № 21, где прошел путь от санитаря до врача-интерна. С 1983 по 1985 годы работал медбратом в хирургическом отделении больницы № 21 МЗ БАССР. В 1985 году окончил с отличием лечебный факультет Башкирского государственного медицинского института. По окончании института проходил интернатуру по хирургии в отделении абдоминальной хирургии ГКБ № 21. В 1985 году по-

ступил в клиническую ординатуру при кафедре факультетской хирургии БГМИ. По окончании ординатуры в 1987 году поступил в очную аспирантуру по хирургии при БГМИ. С 1989 по 1995 годы работал ассистентом, с 1995 по 1997 годы работал доцентом, с 1997 по 2004 годы – профессором кафедры факультетской хирургии БГМУ.

В 1989 году Олег Владимирович успешно защитил кандидатскую диссертацию в СГМИ (г. Свердловск), в 1995 году – докторскую диссертацию в Московском государственном медико-стоматологическом университете им. А.И. Евдокимова (г. Москва) на тему «Особенности диагностики и хирургического лечения гастродуоденальных язв, сочетающихся с заболеваниями органов брюшной полости». В 1999 году О.В. Галимову присвоено ученое звание профессора по кафедре хирургических болезней. С 1997 по 2005 годы он работал деканом лечебного факультета БГМУ, с 2011 по 2016 годы – проректором по лечебной работе БГМУ.

С 2001 по 2005 годы Олег Владимирович на общественных началах работал главным редактором газеты «Медик» БГМУ. С 1 января 2005 года и по настоящее время является заведующим кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО БГМУ.

Профессор О.В. Галимов входит в число ведущих ученых страны в области абдоминальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии. Его работы хорошо известны в России и за рубежом. В них представлены рекомендации по выполнению одномоментных вмешательств в неотложной и плановой хирургии, обоснованы методы выбора анестезии, хирургические доступы и технические приемы операций. Он внес существенный вклад в развитие нового высокотехнологичного направления медицины – лапароскопическая хирургии. С его именем в Республике Башкортостан связаны разработка и выполнение первых новых лапароскопических операций при патологии пищевода и кардии, операций из единого доступа, бариатрических вмешательств.

О.В. Галимов является автором 110 изобретений, им опубликовано более 700 научных работ, 12 монографий. Под его руководством защищены 4 докторские и 70 кандидатских диссертаций.

Олег Владимирович Галимов – заслуженный деятель науки Республики Башкортостан. Он стоял у истоков создания Интернет-центра БГМУ, за разработку веб-сайта БГМУ удостоен гранта международного фонда Дж. Сороса. О.В. Галимов – член Нью-Йоркской научной академии (1995), член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов, член Международной ассоциации бариатрических хирургов, с 1985 года член Всероссийского общества хирургов, член президиума совета общественного профессионального объединения врачей «Общество врачей России», с 2016 года член правления Общества эндоскопических хирургов России. За вклад в развитие эндохирургии в 2017 году на юбилейном национальном конгрессе Общества хирургов России О.В. Галимов награжден почетным знаком. Он обладатель «Золотого скальпеля» за лучшую хирургическую операцию, проведенную в Республике Башкортостан в 2000 году.

С 2011 по 2016 годы профессор О.В. Галимов возглавлял Клинику БГМУ в должности главного врача. По итогам городского конкурса в 2014 году он признан лучшим руководителем медицинских учреждений г. Уфы.

Профессор О.В. Галимов имеет почетные звания заслуженного врача Российской Федерации и Республики Башкортостан. За многолетний добросовестный труд, большой вклад в развитие медицинской науки, внедрение инновационных методов хирургического лечения, подготовку высококвалифицированных специалистов и научных кадров и успехи в хирургии в 2021 году он награжден Почетной грамотой Совета Федерации и Федерального собрания Российской Федерации.

О.В. Галимовым в соавторстве изданы методические указания и рекомендации к практическим занятиям для студентов по основным разделам факультетской и госпитальной хирургии. Его монографии являются ценным пособием для повседневной работы гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов и научных работников в области хирургической гастроэнтерологии.

Коллектив Башкирского государственного медицинского университета, многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют Олега Владимировича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета
Коллектив кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО БГМУ
Редакция газеты «Медик»
Редколлегия и коллектив редакции
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 31.10.2022 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 13,49. Тираж 500 экз. Заказ № 78.

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