

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 18, № 5 (107) Сентябрь-Октябрь 2023 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, акад. 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.Гареев (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.Клошкін (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.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

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

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

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
доц. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
Э.Н. Хамматова

Дата выхода: 31.10.2023
Формат 60×84 1/8
Условных печатных листов – 9,42
Заказ № 67
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 18, Number 5 (107), September-October, 2023

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, 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, academician 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.Gilmutdinova (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.Chreshnev, 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. Khammatova
http://mvb-bsmu.ru/	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2023

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

- С.Ш. Галимова, А.Э. Хусайнов, Н.И. Абдрахманова,
А.Т. Аляева, Э.Ф. Галимова, Г.Х. Мирсаева, Б.А. Ревич
**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОГО
ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХО-
РАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННОЙ
ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ** 5
- А.В. Максимов, А.К. Фейсханов,
Д.В. Григорян, И.М. Садреева, А.А. Садреева
**ВЛИЯНИЕ ДИАМЕТРА АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ СИНДРОМА ВЫСОКОГО ПОТОКА
И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ** 8
- Н.Р. Ямолдин, Д.С. Сарксян, М.В. Дударев, О.Г. Гилева,
О.В. Малинин, Ж.И. Бородин, Т.М. Каменщикова,
О.В. Кочнева, Е.К. Сергеева, В.П. Аникаев, Е.В. Обухова
**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ИНФАРКТА МИОКАРДА, РАЗВИВШЕГОСЯ
НА ФОНЕ COVID-19** 11
- Д.Р. Мерзлякова, Н.Р. Хафизова
**ОСТЕОПЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ,
РОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО
НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА** 16
- А.А. Гарифуллина, А.Ю. Халикова, Р.Р. Фархшатова, Л.П. Герасимова
**АНАЛИЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ
НА PH РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ЗДОРОВЬЕ МОЛОДЕЖИ** 19
- Ю.В. Гулина, Д.Н. Ляшенко
**АНАТОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ
СРЕЗОВ ЧЕРЕЗ ЧЕТЫРЕ КАМЕРЫ СЕРДЦА И ЛЕГКИЕ
У ПЛОДОВ 18-22 НЕДЕЛЬ РАЗВИТИЯ НА СЕКЦИОННОМ
МАТЕРИАЛЕ** 23
- Е.Ю. Студеников, Э.Н. Галеева
**СИНТОПИЯ ЖЕЛУДКА ЧЕЛОВЕКА НА 16-22-й НЕДЕЛЕ
ГЕСТАЦИИ** 26
- S.Sh. Galimova, A.E. Khusainov, N.I. Abdrakhmanova,
A.T. Alyaeva, E.F. Galimova, G.H. Mirsaeva, B.A. Revich
**FUNCTIONAL FEATURES OF THE PHAGOCYTTIC LINK
OF IMMUNITY IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL
SYNDROME COMPLICATED BY ACUTE RENAL FAILURE**
- A.V. Maksimov, A.K. Feiskhanov,
D.V. Grigoryan, I.M. Sadreeva, A.A. Sadreeva
**INFLUENCE OF THE ARTERIOVENOUS FISTULA DIAME-
TER ON THE OCCURRENCE OF «HIGH FLOW SYNDROME»
AND HEART FAILURE IN PATIENTS UNDERGOING PRO-
GRAM HEMODIALYSIS**
- N.R. Yamoldinov, D.S. Sarksyanyan, M.V. Dudarev, O.V. Gileva,
O.V. Malinin, Zh.I. Borodina, T.M. Kamenshchikova,
O.V. Kochneva, E.K. Sergeeva, V.P. Anikaev, E.V. Obukhova
**PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF MYOCARDIAL INFARCTION DEVELOPED
ON THE BACKGROUND OF COVID-19**
- D.R. Merzlyakova, N.R. Khafizova
**OSTEOPENIA IN PREMATURE INFANTS BORN
WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW
BODY WEIGHT**
- A.A. Garifullina, A.Yu. Khalikova, R.R. Farkhshatova, L.P. Gerasimova
**ANALYSIS OF THE EFFECTS OF E-CIGARETTES
ON THE PH OF ORAL FLUID AND DENTAL HEALTH
OF YOUNG PEOPLE**
- Yu.V. Gulina, D.N. Liashchenko
**ANATOMICAL JUSTIFICATION OF ULTRASOUND
SECTIONS THROUGH FOUR CHAMBERS OF THE HEART
AND LUNGS IN FETUSES 18-22 WEEKS OF DEVELOPMENT
ON SECTIONAL MATERIAL**
- E.Yu. Studenikov, E.N. Galeeva
**HUMAN STOMACH SYNTOPIA AT 16-22 WEEKS
OF GESTATION**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- И.В. Бибик, А.А. Изосимов, К.А. Фролов,
В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско, Е.Ю. Бибик
**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНО-
ТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ С
ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ** 30
- Р.М. Катаева, В.Н. Перфилова, В.А. Катаев, Г.М. Латыпова,
А.А. Федотова, Э.Ф. Аглетдинов, З.Б. Сакипова, А.К. Бошкеева,
Г.Т. Жумашова, Г.М. Саякова, А.Ж. Масакбаев, А.С. Кожамжарова
**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ
11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬ-
НОЕ ОКИСЛЕНИЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ** 35
- Ю.В. Шабалина
**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 8-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИНИЛ-
ЗАМЕЩЕННЫХ 1-БУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАН-3-ИЛ)-3,7-
ДИГИДРО-1Н-ПУРИН-2,6-ДИОНОВ** 40
- Э.Х. Галияхметова, З.И. Игзакова, А.А. Низамова,
Н.В. Кудашкина, И.А. Галияхметова, И.Ю. Галияхметов
**ИЗУЧЕНИЕ ВНЕШНИХ ПРИЗНАКОВ И АНАТОМИЧЕСКОГО
СТРОЕНИЯ ТРАВЫ, КОРНЕЙ И ПЛОДОВ CRAMBE ABYSSINICA
HOCHST, КОРНЕВИЩ GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM
THUNB И НЕКОТОРЫХ ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ** 46
- I.V. Bibik, A.A. Izosimov, K.A. Frolov,
V.V. Dotsenko, S.G. Krivokolskyo, E.Yu. Bibik
**INVESTIGATION OF ACUTE ORAL TOXICITY OF NEW
DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-
B]PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES
WITH POTENTIAL ANALGESIC ACTIVITY**
- R.M. Kataeva, V.N. Perfilova, V.A. Kataev, G.M. Latypova,
A.A. Fedotova, E.F. Agletdinov, Z.B. Sakipova, A.K. Boshkayeva,
G.T. Zhumashova, G.M. Sayakova, A.Zh. Masakbayev, A.S. Kozhamzharova
**EFFECT OF COURSE ADMINISTRATION
OF 11-DEOXYMISOPROSTOL ON FREE RADICAL
OXIDATION IN THE BRAIN**
- Yu.V. Shabalina
**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 8-BENZYLIDENE-
HYDRAZINYL-SUBSTITUTED 1-BUTYL-3-METHYL-7-
(THIETAN-3-YL)-3,7-DIHYDRO-1H-PURINE-2,6-DIONES**
- E.Kh. Galiakhmetova, Z.I. Igzakova, A.A. Nizamova,
N.V. Kudashkina, I.A. Galiakhmetova, I.Yu. Galiakhmetov
**STUDY OF EXTERNAL SIGNS AND ANATOMICAL
STRUCTURE OF HERBS, ROOTS, AND FRUITS OF CRAMBE
ABYSSINICA HOCHST., RHIZOMES OF GYNOSTEMMA
PENTAPHYLLUM THUNB. AND SOME GROUPS
OF BIOLOGICAL COMPOUNDS**

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- Е.В. Казакова, В.П. Трухин, И.А. Наркевич, О. Марин, И.И. Басакина
**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ГОТОВНОСТИ
ПЕРСОНАЛА К ИННОВАЦИОННЫМ ПРОЦЕССАМ
НА ПРИМЕРЕ ЭКСПОРТНО-ОРИЕНТИРОВАННОГО
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ** 53
- E.V. Kazakova, V.P. Trukhin, I.A. Narkevich, O. Marin, I.I. Basakina
**METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESS
PERSONNEL READINESS FOR INNOVATIVE PROCESSES
BY THE EXAMPLE OF EXPORT-ORIENTED BIOTECHNO-
LOGICAL ENTERPRISE**

А.Р. Ишкинина, А.Х. Гайсаров, Г.Я. Ибрагимова
АНАЛИЗ ПРАВОВЫХ АСПЕКТОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОСТУПНОЙ СРЕДЫ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ДЛЯ ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ

59

A.R. Ishkinina, A.Kh. Gaisarov, G.Ya. Ibragimova
ANALYSIS OF LEGAL ASPECTS OF PROVIDING AN ACCESSIBLE ENVIRONMENT IN PHARMACIES FOR PERSONS WITH DISABILITIES

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

А.Г. Хасанов, А.М.Меньшиков, Р.Р. Фаязов, А.И. Сендик
Д.Г. Шайбаков, А.Ф. Бадретдинов, Ю.Р. Сагадатова
МЕСТНЫЙ ГЕМОСИДЕРОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

65

A.G. Khasanov, A.M. Menshikov, R.R. Fayazov, A.I. Sendik, D.G. Shaibakov, A.F. Badretdinov, Yu.R. Sagadatova
LOCAL HEMOSIDEROSIS OF THE COLON IN SURGICAL PRACTICE: CLINICAL CASE

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Н. Дубровин, Г.М. Хасанова, Р.Т. Мурзабаева,
А.М. Мухаметзянов, Г.А. Мавзютова, А.М. Пушкарёв, А.В. Тутельян
ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ РЕЗЕКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ЕДИНЫМ БЛОКОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

70

V.N. Dubrovin, G.M. Khasanova, R.T. Murzabaeva, A.M. Mukhametzyanov, G.A. Mavzyutova, A.M. Pushkarev, A.V. Tutelyan
TRANSURETHRAL LASER EN BLOC RESECTION OF THE BLADDER IN THE TREATMENT OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

НЕКРОЛОГ

ВАСИЛИЙ АГЕЕВИЧ КУЛАВСКИЙ

78

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

79

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-002:616.91

© Коллектив авторов, 2023

С.Ш. Галимова¹, А.Э. Хусаинов¹, Н.И. Абдрахманова²,
А.Т. Аляева¹, Э.Ф. Галимова¹, Г.Х. Мирсаева¹, Б.А. Ревич³
**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА
ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница № 4», г. Уфа

³ФГБУН «Институт народнохозяйственного прогнозирования» РАН, г. Москва

Цель – изучить функциональные резервы кислородзависимого метаболизма фагоцитов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в зависимости от тяжести процесса.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с данным заболеванием различной степени тяжести, включая 38 больных с тяжелыми формами ГЛПС, осложненной острой почечной недостаточностью (ОПН). Группу сравнения составили 46 здоровых индивидов. Для измерения количества фагоцитов, генерирующих активные формы кислорода, регистрировался уровень хемилюминесценции, зависящей от люминола (ЛЗХЛ). Характеристика резервных возможностей фагоцитов была оценена путем подсчета кратности отношения резерва к спонтанному свечению. Абсолютная величина резервных возможностей фагоцитов определялась вычитанием максимальной интенсивности индуцированного свечения из максимальной интенсивности спонтанного свечения.

Результаты исследования. Показатели спонтанного кислородзависимого метаболизма у пациентов с тяжелым течением ГЛПС с ОПН были выше по сравнению с пациентами со средней и тяжелой степенями тяжести ГЛПС, а показатели индуцированных кислородзависимых процессов, напротив, были ниже. Данные закономерности обуславливали более сильное падение функционального резерва у пациентов с ГЛПС, осложненной ОПН.

Заключение. Снижение резерва функциональной активности фагоцитов у пациентов с ГЛПС с клиникой ОПН указывает на срыв адаптационных возможностей организма и снижение его защитных иммунорегуляторных возможностей.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острая почечная недостаточность, фагоциты.

S.Sh. Galimova, A.E. Khusainov, N.I. Abdrakhmanova,
A.T. Alyaeva, E.F. Galimova, G.H. Mirsaeva, B.A. Revich
**FUNCTIONAL FEATURES OF THE PHAGOCYtic LINK
OF IMMUNITY IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
COMPLICATED BY ACUTE RENAL FAILURE**

The objective is to study the functional reserves of oxygen-dependent metabolism of phagocytes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), depending on the severity of the process.

Material and methods. We examined 100 patients with the disease of varying severity, including 38 patients with severe forms of HFRS complicated by acute renal failure (ARF). The comparison group consisted of 46 healthy individuals. Luminol-dependent chemiluminescence (LDCL) recording was used to measure the number of phagocytes generating reactive oxygen species. The characteristics of the reserve capabilities of phagocytes were assessed by calculating the ratio of reserve to spontaneous luminescence. The absolute value of the reserve capabilities of phagocytes was determined by subtracting the maximum intensity of induced luminescence from the maximum intensity of spontaneous luminescence.

Results. The values of spontaneous oxygen-dependent metabolism in patients with severe HFRS with ARF were higher compared to patients with moderate and severe HFRS, and the rates of induced oxygen-dependent processes, on the contrary, were lower. These patterns determined a stronger drop in functional reserve in patients with HFRS complicated by ARF.

Conclusion. A decrease in the reserve of functional activity of phagocytes in HFRS patients with acute renal failure indicates a breakdown in the body's adaptive capabilities and a decrease in its protective immunoregulatory capabilities.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, acute renal failure, phagocytes.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), вызванная ортохантавирусами, является одним из основных природно-очаговых заболеваний у человека. Ортохантавирусы – зоонозные патогены – относятся к семейству Hantaviridae, роду Orthohantavirus [1,2]. В Волго-Уральском и Дальневосточном регионах РФ зарегистрировано около 90% всех случаев ГЛПС. Инфекция распространена в Приволжском федеральном округе. Высокие уровни заболевае-

мости ежегодно регистрируются в Республике Башкортостан [3,4].

Важным звеном ГЛПС является высвобождение цитокинов и активация иммунного ответа. Репликация вируса в легочном эпителии способствует активации альвеолярных макрофагов и дендритных клеток. Макрофаги выполняют антимикробные функции через секрецию антимикробных пептидов и образование внеклеточных ловушек что приводит к снижению барьерной функции эндотелия и

увеличению его проницаемости, а также активации кислородзависимых процессов в фагоцитах с генерацией активных форм кислорода (АФК) [5]. Избыточная продукция АФК приводит к истощению функциональной активности фагоцитов. Оценка как абсолютных, так и относительных параметров кислородзависимого метаболизма, включая емкость резерва функциональной активности фагоцитов, является важной для функционального состояния клеток крови [6].

Цель исследования – определение уровня функциональных резервов кислородзависимого метаболизма фагоцитов в крови у пациентов с острой почечной недостаточностью при ГЛПС.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, проходившие лечение в стационаре на базе Республиканской клинической инфекционной больницы № 4 (г. Уфа). Средний возраст пациентов составил $37,4 \pm 3,1$ года. Мужчины составили 75 человек (65,8%), женщины – 25 (34,2%). Среди заболевших преобладали мужчины трудоспособного возраста от 20 до 50 лет. Обследовано 100 пациентов с ГЛПС различной степени тяжести, включая 38 больных с тяжелыми формами ГЛПС, осложненной острой почечной недостаточностью (ОПН). Группу сравнения составили 46 здоровых индивидов. Диагноз ГЛПС был поставлен на основании клинических данных и подтвержден серологически в парных сыворотках крови. Забор сыворотки крови у пациентов проводили на момент поступления в стационар. Повторный забор крови проводили в олиго- и/или анурический периоды развития заболевания [7].

Для определения функционально-метаболической активности фагоцитов использовали цельную гепаринизированную кровь, взятую из локтевых вен пациентов с ГЛПС в утреннее время по стандартной методике. Сыворотку крови до исследования хранили при температуре -20°C не более 6 месяцев. Количество фагоцитов, генерирующих АФК, измеряли при помощи регистрации уровня люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Для этого в 0,3 мл 0,9% раствора натрия хлорида (рН 7,2),

содержащего 10^{-5} М люминола, добавляли 0,1 мл клеточной суспензии и измеряли светосумму ЛЗХЛ в течение 5 мин.

Для изучения ответа фагоцитов на стимуляцию и характеристики их резервных возможностей применяли формулу, которая оценивает кратность отношения резерва к спонтанному свечению. Абсолютная величина резервных возможностей фагоцитов определялась как разница между максимальной интенсивностью индуцированного свечения и максимальной интенсивностью спонтанного свечения крови [8].

Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica for Windows». Методом описательной статистики вычисляли средние арифметические значения (М) и стандартные ошибки средних (m). Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Поскольку распределение соответствовало нормальному, применяли t-критерий Стьюдента для сравнения групп. Статистическая значимость была установлена на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Действие хантавируса прежде всего способствует повреждению клеток почек, в том числе подоцитов, эндотелиальных, мезангиальных, тубулярных эпителиальных клеток с нарушением клубочковой фильтрации, что находит выражение в клинических проявлениях. К основным симптомам ГЛПС у пациентов с острой почечной недостаточностью, по нашим данным, относятся: олиго-/анурия, боли в поясничной области, слабость, лихорадка и повышение уровня сывороточного креатинина, которые были обнаружены у всех 38 больных, т.е. в 100% случаев. Такие симптомы, как боль в животе, микро- и макрогематурия, протеинурия, отмечались в 60-95% случаев, т.е. у большинства пациентов.

В рамках нашего исследования была проведена оценка функционально-метаболической активности фагоцитирующих клеток крови, таких как нейтрофилы и моноциты. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

Изменения показателей кислородзависимого метаболизма и функционального резерва фагоцитов в сыворотке крови у пациентов с ГЛПС (М $\pm$ m)

Пациенты с ГЛПС	Поглотительная активность		Спонтанный НСТ-тест		Функциональный резерв фагоцитов
	фагоцитарный индекс, %	фагоцитарное число	%	индекс активации	
Контроль (n=46)	23,5 $\pm$ 4,3	3,3 $\pm$ 0,2	9,4 $\pm$ 2,1	0,10 $\pm$ 0,04	66,08 $\pm$ 1,1
Легкая форма (n=10)	28,3 $\pm$ 3,3	3,8 $\pm$ 0,4	10,1 $\pm$ 1,27*	0,12 $\pm$ 0,02	65,2 $\pm$ 3,2
Средняя тяжесть (n=32)	54,3 $\pm$ 5,1*	4,0 $\pm$ 0,6	33,3 $\pm$ 2,48	0,23 $\pm$ 0,04	54,3 $\pm$ 2,8*
Тяжелая форма без ОПН (n=20)	62 $\pm$ 6,4*	6,4 $\pm$ 0,5*	58,7 $\pm$ 3,06*	1,2 $\pm$ 0,07*	45,4 $\pm$ 5,3*
Тяжелая форма с ОПН (n=38)	105,1 $\pm$ 10,3*	10,2 $\pm$ 0,7*	82,0 $\pm$ 3,25*	2,1 $\pm$ 0,06*	30,3 $\pm$ 4,5*

Примечание. Приведены средние значения 10 измерений в каждой группе больных.

* Статистически достоверное различие от контроля ($p < 0,05$).

Фагоциты являются первыми клетками, которые подвергаются воздействию вирусов и выступают как ключевое звено в системе иммунологической защиты. Высокий показатель спонтанного теста с нитросиним тетразолием (НСТ-теста) свидетельствует о большой активности кислородзависимого метаболизма в нейтрофильных гранулоцитах [9]. Абсолютный и относительный показатели НСТ-теста у пациентов с ГЛПС при средней тяжести отмечается двукратным нарастанием, превышающим уровень контроля ($p < 0,001$). Следует отметить, что данный показатель сохраняется у пациентов достаточно длительно, даже в период реконвалесценции. Это означает, что в эндотелии сосудистых стенок отмечается ускорение перекисного окисления липидов с изменением мембранных структур, нарушением их физико-химических свойств мембран, прежде всего усилением текучести и проницаемости.

Наиболее выраженные изменения макрофагального звена отмечались у пациентов при тяжелых формах ГЛПС. Максимальное повышение показателей поглотительной активности в 4,6 раза наблюдалось при ОПН. Нарастание индекса активации у этих пациентов свидетельствует об интенсификации метаболизма в фагоцитах за счет усиления НАДФН-оксидазных ферментных систем [10], определяя тем самым энергетический потенциал и функциональный статус самих макрофагов.

Не менее важным показателем является емкость резерва функциональной активности фагоцитов. Исследование показало, что у больных с легкой степенью тяжести ГЛПС максимальные значения параметров индуцированного и спонтанного свечения крови увеличивались в два раза по сравнению с контролем. При этом функциональный резерв не менялся. У больных со средней и тяжелой степенью ГЛПС значения параметров спонтанного свечения возрастали в 4,6 и 4,8 раза соответственно. Показатели индуцированного свече-

ния в этих группах увеличивались в 4 и 2,7 раза соответственно, что указывает на большие возможности активации фагоцитов у пациентов со средней степенью тяжести болезни.

У пациентов с тяжелыми формами ГЛПС с почечной недостаточностью наблюдалось сильное падение показателей функционального резерва фагоцитов. Динамика данного параметра подтверждает наличие срыва адаптационных возможностей организма, о чем может свидетельствовать угнетение генерации АФК клетками макрофагального звена и нарушение баланса про- и антиоксидантных систем в почечной паренхиме.

Заключение

Исследования показали, что при остром процессе ГЛПС наблюдается дисбаланс параметров первичного фагоцитарного звена, особенно выраженный при тяжелых формах с клиникой ОПН с развитием неуправляемого процесса тотальной активации свободнорадикальных явлений и гиперпродукции АФК [11]. Оксидативное повреждение и снижение антиоксидантного статуса могут развиваться в почечной ткани вследствие ишемии и токсического повреждения [12]. Гиперактивация АФК приводит к истощению фагоцитарного звена системы иммунитета, что проявляется ростом абсолютных значений показателей базальных и индуцированных кислородзависимых процессов в фагоцитах на фоне истощения их функционального резерва. Емкость резерва функциональной активности фагоцитов зависит от тяжести процесса и уменьшение этого показателя может иметь диагностическую ценность.

Изменение уровня макрофагального звена у больных с тяжелым течением заболевания требует дальнейших исследований для уточнения их роли в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом и использования в качестве биомаркеров развития ОПН.

Сведения об авторах статьи:

Галимова Саида Шамилевна – ассистент кафедры терапии и сестринского дела ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-4173. E-mail: saida9319@mail.ru.

Хусанов Артур Эдуардович – аспирант кафедры гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-4173.

Абдрахманова Нурия Искандеровна – зав. инфекционным отделением № 3 ГБУЗ РКИБ № 4. Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: nuria.abdrahmanova@mail.ru.

Аляева Аэлита Тагировна – ассистент кафедры терапии и сестринского дела ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-4173. E-mail: saida9319@mail.ru.

Галимова Эльмира Фанисовна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ревич Борис Александрович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения ФГНУ ИНИ РАН. Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский пр., 47.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives / L. Laenen, V. Vergote, C. Calisher [et al.] // Viruses. – 2019. – Vol. 11. – P. 788.

2. Молекулярные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / С.Ш. Галимова, П.Ф. Литвицкий, К.С. Мочалов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67. № 2. – С. 106-111.
3. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia / E.A. Tkachenko, A.A. Ishmukhametov, T.K. Dzagurova [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 25, N 12. – P. 2325-2328.
4. Гилязова И.Р. Ассоциация полиморфного варианта RS1127327 гена-мишени Микрон-146a ccd6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-Уральского региона России / И.Р. Гилязова, Е.А. Иванова, А.Н. Хасанова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 2 (78). – С. 5–8.
5. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones / M. Saffarzadeh, C. Juenemann, M. Queisser [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. e32366. doi: 10.1371.
6. Changes in selected immune parameters during acute Q fever caused by Coxiella burnetii / A. Krawczyk, K. Kapczyńska, R. Nowicki [et al.] // Adv. Med. Sci. – 2020. – Vol. 65. – P. 140-5.
7. Цитокиновый профиль пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью / С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов, Н.И. Абдрахманова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15. № 1. – С. 101-107.
8. Способ диагностики степени тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом по показателям функционального резерва фагоцитарного звена системы иммунитета: патент 2800407 C1 Рос. Федерация; заявл. 16.06.2023; опубл. 21.07.2023. Бюл. № 21. 2 с.
9. Ускова, Ю.Г. Динамика иммунологических показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина // Практическая медицина. – 2016. – №3 (95). – С. 99-103.
10. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H.Du, L.M. Wang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2016. – Vol. 6. – P.1-11.
11. Hosohata, K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury / K. Hosohata // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17, № 11. – P. 1826. doi: 10.3390/ijms17111826.
12. Dennis, J.M. Protective role for antioxidants in acute kidney disease / J.M. Dennis, P.K. Witting // Nutrients. – 2017. Vol. 9, № 7. doi: 10.3390/nu9070718.

REFERENCES

1. Laenen L., Vergote V., Calisher C. [et al.] Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives. Viruses. 2019; 11:788. (in Engl)
2. Galimova S.Sh., Litvitsky P.F., Mochalov K.S. [et al.] Molecular aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Pathological Physiology Experimental Therapy. 2023; 67(2):106-111. (in Russ)
3. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K. [et al.] Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. Emerg. Infect. Dis. 2019; 25(12):2325-2328. (in Russ)
4. Gilyazova I.R. [et al.] Association of the polymorphic variant RS1127327 of the target gene Micron-146a ccd6 with a reduced risk of developing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. Yakut Medical Journal. 2022; 2 (78):5–8. (in Russ)
5. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M. [et al.] Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. PLoS One. 2012; 7 (2): e32366. doi: 10.1371. (in Engl)
6. Krawczyk A., Kapczyńska K., Nowicki R. [et al.] Changes in selected immune parameters during acute Q fever caused by Coxiella burnetii. Adv. Med. Sci. 2020; 65:140-5. (in Engl)
7. S.Sh. Galimova, K.S. Mochalov, N.I. Abdrakhmanova [et al.] Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal failure. Journal of Infectology. 2023; 15(1):101-107. (in Russ)
8. Sposob diagnostiki stepeni tjazhesti gemoragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom po pokazateljam funkcional'nogo rezerva fagocitarnogo zvena sistemy immuniteta (A method for diagnosing the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome according to the indicators of the functional reserve of the phagocytic link of the immune system): patent 2800407 C1 Ros. Federacija; zjavl. 16.06.2023; opubl. 21.07.2023. Bjul. 21:2. (in Russ)
9. Uskova Yu.G., Pavelkina V.F. Dynamics of immunological parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of varying severity. Practical medicine. 2016; 3(95):99-103. (in Russ)
10. Jiang H., Du H., Wang L.M. [et al.] Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. Front Cell Infect Microbiol. 2016; 6:1-11. (in Engl)
11. Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury // International Journal of Molecular Sciences. 2016; 17(11). (in Engl) doi: 10.3390/ijms17111826.
12. Dennis, J.M. Witting P.K. Protective role for antioxidants in acute kidney disease. Nutrients. 2017; 9(7). (in Engl) doi: 10.3390/nu9070718.

УДК 616.1

© Коллектив авторов, 2023

А.В. Максимов^{1,2}, А.К. Фейсханов²,
Д.В. Григорян², И.М. Садреева¹, А.А. Садреева³
**ВЛИЯНИЕ ДИАМЕТРА АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ СИНДРОМА ВЫСОКОГО ПОТОКА
И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ**

¹ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница»

Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Цель. Оценить частоту синдрома высокого потока у пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа и его влияние на развитие хронической сердечной недостаточности в зависимости от диаметра нативной артериовенозной фистулы.

Материал и методы. Проведено обследование 39 пациентов с нативным постоянным сосудистым доступом, находившихся на программном гемодиализе. I группу (20 человек) составляли пациенты с диаметром артериовенозной фистулы (АВФ) более 2 см, II группу (19 человек) – пациенты с диаметром артериовенозной фистулы менее 2 см.

Результаты. Синдром высокого потока (объемный кровоток по артериовенозной фистуле более 1,5 л/мин) наблюдался у 16 пациентов I группы (80%) и у 3-х пациентов (15,7%) II группы (группа сравнения). Индекс объема левого предсердия у пациентов I группы составил $39,65 \pm 2,3$, у пациентов II группы – $30,4 \pm 0,8$ ($p=0,002$). Фракция выброса у пациентов обеих групп не имела достоверных различий ($55 \pm 0,84$ и $57 \pm 0,77$ соответственно, $p=0,5$).

Выводы. Ведущей причиной развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса является диастолическая дисфункция с нарушением релаксации. Пациенты с аневризматическим расширением артериовенозной фистулы подлежат углубленному обследованию с целью выявления синдрома высокого потока и хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, артериовенозная фистула, диастолическая дисфункция.

A.V. Maksimov, A.K. Feiskhanov,
D.V. Grigoryan, I.M. Sadreeva, A.A. Sadreeva

INFLUENCE OF THE ARTERIOVENOUS FISTULA DIAMETER ON THE OCCURRENCE OF «HIGH FLOW SYNDROME» AND HEART FAILURE IN PATIENTS UNDERGOING PROGRAM HEMODIALYSIS

Objective. To evaluate the frequency of high flow syndrome in patients receiving renal replacement therapy by program hemodialysis and its effect on the development of chronic heart failure depending on the diameter of the native arteriovenous fistula.

Material and methods. 39 patients with native permanent vascular access who were on program hemodialysis were examined. Group I (20 people) consisted of patients with an arteriovenous fistula (AVF) with the diameter of more than 2 cm; Group II (19 people) were patients with an arteriovenous fistula diameter of less than 2 cm.

Results. «High flow syndrome» (volumetric blood flow through the arteriovenous fistula more than 1.5 l/min) was observed in 16 patients of group I (80%), and in 3 patients (15.7%) in group II (the comparison group). The left atrium volume index in group I accounted to 39.65 ± 2.3 , in group II it was 30.4 ± 0.8 ($p=0.002$). The ejection fraction in patients of both groups had no significant differences (55 ± 0.84 and 57 ± 0.77 , respectively, $p=0.5$).

Conclusions.

1. The main cause of the development of chronic heart failure with a preserved ejection fraction is diastolic dysfunction with impaired relaxation.

2. Patients with aneurysmal dilation of the arteriovenous fistula are subject to in-depth examination in order to detect high flow syndrome and chronic heart failure.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, arteriovenous fistula, diastolic dysfunction.

Качество заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа зависит от множества факторов. Одним из которых является удовлетворительный поток крови по артериовенозной фистуле (Qa). При низком артериальном потоке возникает дисфункция сосудистого доступа. С другой стороны, наличие высокого потока приводит к развитию сердечной недостаточности [4].

Материал и методы

С целью определения влияния диаметра нативной артериовенозной фистулы (АВФ) на развитие сердечной недостаточности были изучены показатели системной и региональной гемодинамики у 20 пациентов с аневризмами нативных АВФ (диаметр пунктируемой части более 2-х см). Эти пациенты составили I группу. II группу (группа сравнения) составили 19 пациентов с меньшим диаметром АВФ (от 0,7 до 1,5 см, средний диаметр – 1,0 см). По основным демографическим и клиническим характеристикам группы были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Показатели		I группа (n=20)	II группа (n=19)	p
Пол	мужской, %	75	69	0,731
	женский, %	25	31	0,731
Возраст, лет		$59,0 \pm 2,8$	$61,0 \pm 2,1$	0,3
Стаж программного гемодиализа, месяц		$110,0 \pm 10,5$	$98,0 \pm 6,4$	0,1
Диаметр АВФ, см		$2,8 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,05$	0,00

Пациентам обеих групп были выполнены дуплексное сканирование сосудистого доступа с определением объемного кровотока по АВФ ($ОСК_{АВФ}$ [мл/мин]) и эхокардиография по стандартной методике.

Производилась оценка размеров камер сердца, конечных систолических и диастолических объемов левого желудочка. С целью оценки гипертрофии миокарда проводили расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Производилась оценка конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ). Для оценки систолической функции оценивали фракцию выброса по Симпсону (ФВ). Диастолическая функция оценивалась по соотношению максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу к максимальной скорости кровотока в позднюю диастолу (Е/А), индексированному объему левого предсердия (индекс V ЛП). Выделяли также концентрическую и эксцентрическую гипертрофии левого желудочка.

Производился расчет шунто-сердечной фракции (ШСФ) по соотношению объемной скорости кровотока ($ОСК_{АВФ}$) к минутному объему крови (МОК).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 14.0. Для анализа зависимости был использован критерий Пирсона. Различия счи-

тались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в статье представлены как $M \pm m$.

Результаты

Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели сердечной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализную терапию

Исследуемые показатели	I группа (n=20)	II группа (n=19)	P=
ИММЛЖ	150,95±6,87	102,3±1,36	0,0
ММЛЖ, мм	290,58±13,28	203,1±3,08	0,0
КДО ЛЖ, мл	105,5±7,15	122±5,38	0,4
ФВ, %	55±0,84	57±0,77	0,5
Е/а	0,79±0,08	1,02±0,03	0,02
Индекс V ЛП	39,65±2,3	30,4±0,8	0,002
ОСК _{АВФ} , мл/мин	1700±146,8	1000±46,5	0,0
Диаметр АВФ, см	2,6±0,2	0,9±0,05	0,0
ШСФ	0,39±0,027	0,2±0,01	0,0

Объемный поток по АВФ более 1,5 л/мин в I группе наблюдался у 13 (65%) пациентов, а больше 2-х л/мин – у 4 (20%) пациентов. Во II группе ОСК_{АВФ} более 1,5 л/мин был лишь у одного пациента. Аномальная шунто-сердечной фракции (ШСФ) (более 0,3) была выявлена у 16 (80%) пациентов I группы и у 3 (15,7%) пациентов II группы.

В I группе у 60% пациентов показатели Е/а и индекс объема левого предсердия выявили нарушение диастолической функции левого желудочка. В группе контроля данные показатели не превышали норму.

Обсуждение

Наименее изученными осложнениями постоянного сосудистого доступа являются гемодинамические. Несмотря на то, что влияние высокого потока по постоянному сосудистому доступу (ПВД) на системную гемодинамику очевидно, предикторы и факторы, вызывающие декомпенсацию сердечной деятельности, не определены. Действующие клинические рекомендации не только не содержат конкретных показаний к хирургическому лечению, но и самого определения термина «высокий поток» [1].

Истинные дегенеративные аневризмы нативных ПВД встречаются в 5-6% [5]. Имеются литературные данные, свидетельствующие о том, что развитие аневризматического расширения АВФ может приводить к увеличению объемного кровотока по ПВД. По нашим данным ОСК АВФ в I группе был в 1,7 раза выше, чем в группе сравнения.

К патогенетическим факторам развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, скорректированной программным гемодиализом, относятся компенсаторные механизмы, включающие в себя возрастание сердечного выброса в ответ на увеличение преднагрузки (венозного возврата) и сниже-

ние сосудистого сопротивления. Эти механизмы позволяют длительное время поддерживать систолическую функцию сердца на нормальном или субнормальном уровнях. Поэтому фракция выброса (ФВ) у этих пациентов не является показателем, определяющим прогноз. По нашим данным она была нормальной и не различалась в исследуемых группах.

Более ранним предиктором декомпенсации центральной гемодинамики являются показатели, характеризующие тип гипертрофии ЛЖ и диастолическую дисфункцию миокарда. Гипертрофия миокарда левого желудочка в I группе наблюдалась у 75% (15 пациентов), во II группе пациентов гипертрофия ЛЖ встречалась лишь 1 раз (5%) ($p < 0,05$). Согласно данным литературы [6], для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, характерно развитие концентрического типа ремоделирования миокарда. Данный тип ремоделирования встречался в 45% (9 пациентов) I группы. В группе сравнения концентрический тип ремоделирования не наблюдался. Для 30% (6 пациентов) I группы были характерны перегрузка объемом и развитие эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. Во II группе у 1 пациента (5%) наблюдалось развитие эксцентрического типа ремоделирования миокарда левого желудочка.

V. Blanchard et al. выявили взаимосвязь между ремоделированием левого желудочка и механизмами, приводящими к развитию хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [3]. В нашем исследовании нормальная диастолическая функция в I группе была у 8 пациентов, что составляет 40%, а у 11 (55%) больных наблюдалось развитие диастолической дисфункции левого желудочка I типа – с нарушением релаксации. У 1 (5%) пациента был зафиксирован рестриктивный тип нарушения диастолической функции. Во II группе развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса не наблюдалось.

Согласно данным литературы одним из основных показателей, определяющих необходимость хирургического лечения, является не абсолютное значение объемного кровотока по ПВД, а его доля в минутном объеме кровотока – шунто-сердечная фракция ($ШСФ = \frac{ОСК_{АВФ}}{АВФ}$). Считается, что значения ШСФ, превышающие 0,3, или ее увеличение в динамике являются одним из предикторов катастрофической хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. В данной выборке аномальная шунто-сердечная фракция (более 30%) выявлена у 16 (76%) пациентов.

Из данных больных лишь у 7 (35%) была выявлена диастолическая дисфункция. В группе сравнения аномальная ШСФ была в 3-х случаях. Среди этих больных развитие хронической сердечной недостаточности не наблюдалось.

Выводы. Ведущей причиной развития хронической сердечной недостаточности с

сохраненной фракцией выброса является диастолическая дисфункция с нарушением релаксации.

Пациенты с аневризматическим расширением АВФ подлежат углубленному обследованию с целью выявления синдрома высокого потока и развитием хронической сердечной недостаточности.

Сведения об авторах статьи:

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

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

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

Садреева Ильмира Мунаваровна – врач кардиолог отделения сосудистой хирургии ГАУЗ РКБ МЗ РТ. Адрес: 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138. E-mail: ealmira.s@gmail.com.

Садреева Амина Айратовна – студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. E-mail: aminasa.android@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // Нефрология. – 2021. – № 5 (25). – С. 10-82.
2. Хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с постоянным артериовенозным доступом у больных, находящихся на гемодиализе (диагностика и мониторинг) / К.М. Гринев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 1. – С. 70-74.
3. Cardiac impact of arteriovenous fistulas: What tools to assess? / V. Blanchard [et al.] // Heart Vessels. – 2020 – V. 17. – P. 1583-1593.
4. Effect of high flow arteriovenous fistula on cardiac function in hemodialysis patients. /M. Saleh [et al.]// Egypt Heart. – 2018 – V. 70. – P. 337-41.
5. Autologous surgical reconstruction for true venous hemodialysis access aneurysms - techniques and results / F. Sigala [et al.] // J. Vasc. Access. – 2014. – V. 15(5). – P. 370-375.
6. The assessment of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. /F. Poli [et al.]//Clin Kidney.-2019 – V. 14. – P. 721-734.

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.)
2. Grinev K.M. Majstrenko D.N., Generalov M.I. [et al.] Chronic heart failure, associated with permanent arteriovenous access in patients who are on hemodialysis (diagnostics and monitoring). Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center. 2016 ;(1):70-74. (In Russ.)
3. Blanchard V, Courtellement C, Cariou E, Fournier P, Lavie-Badie Y, Pascal P, Galinier M, Kamar N, Carrié D, Lairez O. Cardiac impact of arteriovenous fistulas: what tools to assess? Heart Vessels. 2020 Nov;35(11):1583-1593. (in Engl)
4. Saleh MA, El Kilany WM, Keddiss VW, El Said TW. Effect of high flow arteriovenous fistula on cardiac function in hemodialysis patients. Egypt Heart J. 2018 Dec;70(4):337-341. (in Engl)
5. Sigala F, Kontis E, Saßen R, Mickley V. Autologous surgical reconstruction for true venous hemodialysis access aneurysms--techniques and results. J Vasc Access. 2014 Sep-Oct;15(5):370-5 (in Engl)
6. Poli FE, Gulsin GS, McCann GP, Burton JO, Graham-Brown MP. The assessment of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. Clin Kidney J. 2019 Aug 14;12(5):721-734. (in Engl)

УДК 616.127.-001-06:578.834.1:612.172

© Коллектив авторов, 2023

Н.Р. Ямолдинов¹, Д.С. Сарксян¹, М.В. Дударев¹, О.Г. Гилева¹,
О.В. Малинин¹, Ж.И. Бородин¹, Т.М. Каменщикова¹,
О.В. Кочнева², Е.К. Сергеева², В.П. Аникаев³, Е.В. Обухова⁴

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Ижевск

²БУЗ УР «ГКБ № 6 МЗ УР», г. Ижевск

³БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница

Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск

⁴ООО «Республиканский центр аллергологии и иммунологии», г. Ижевск

Цель. Оценить патоморфологические особенности изменения ткани сердца пациентов с острым инфарктом миокарда, развившимся на фоне коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы. В основу работы положены результаты анализа 281 протокола патологоанатомических вскрытий больных COVID-19, проведенных на базе патологоанатомического отделения БУЗ УР «ГКБ №6» МЗ УР г. Ижевска в период с января по декабрь 2022 года.

Результаты. У лиц, умерших от коронавирусной инфекции и её осложнений, острый инфаркт миокарда (ОИМ) встречается в 33,1% случаев. У 58,1% признаки ОИМ определялись при патологоанатомическом вскрытии макроскопически, у 41,9% – на основании гистологического исследования (диагностирован микроинфаркт). У пациентов с COVID-19 ОИМ развивается на фоне тромбозов и генерализованного тромбгеморрагического синдрома. У пациентов с мелкоочаговым инфарктом в 12,8% случаев на фоне бактериальной пневмонии и сепсиса развивается межочечный миокардит.

Заключение. Мелкоочаговый инфаркт миокарда у больных COVID-19 представляет трудности для прижизненной диагностики. Микроинфаркт у пациентов с коронавирусной инфекцией может сопровождаться межочечным миокардитом.

Ключевые слова: COVID-19, инфаркт миокарда, миокардит, патоморфология, ДВС-синдром.

N.R. Yamoldinov, D.S. Sarksyanyan, M.V. Dudarev, O.V. Gileva,
O.V. Malinin, Zh.I. Borodina, T.M. Kamenshchikova,
O.V. Kochneva, E.K. Sergeeva, V.P. Anikaev, E.V. Obukhova
**PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF MYOCARDIAL INFARCTION DEVELOPED
ON THE BACKGROUND OF COVID-19**

Objective. To evaluate the pathomorphological features of heart tissue changes in patients with acute myocardial infarction that developed against the background of COVID-19 coronavirus infection.

Material and methods. The work is based on the results of the analysis of 281 protocols of pathoanatomical autopsies of COVID-19 patients conducted at the pathoanatomical department of City Clinical Hospital №6 (Izhevsk) in the period from January to December 2022.

Results. In persons who died from coronavirus infection and its complications, acute myocardial infarction (AMI) occurs in 33.1% of cases. In 58.1%, signs of AMI were determined macroscopically at autopsy, in 41.9% - on the basis of histological examination (microinfarction was diagnosed). AMI in patients with COVID-19 develops against the background of thromboembolic events and generalized thrombohemorrhagic syndrome. Interstitial myocarditis develops in patients with small-focal infarction in 12.8% of cases against the background of bacterial pneumonia and sepsis.

Conclusion. Small-focal myocardial infarction in patients with COVID-19 poses difficulties for intravital diagnosis. Microinfarction in patients with coronavirus infection may be accompanied by interstitial myocarditis.

Key words: COVID-19, myocardial infarction, myocarditis, pathomorphology, DIC-syndrome.

По состоянию на июнь 2023 года в России зафиксировано более 22,9 млн. подтверждённых случаев заражения COVID-19 и более 400 тыс. летальных исходов [1].

Структура COVID-опосредованного поражения сердечно-сосудистой системы многообразна и может быть представлена миокардитом, тромбэндокардитом, тромбозом лёгочной артерии (ТЭЛА), инсультом, острым повреждением почек (ОПП) [2,3,4]. Патоморфологическим субстратом указанных осложнений могут являться тромбозы, тромбозы, геморрагические явления (синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС)), васкулиты и т.д. [5].

Коронавирусная инфекция является значимым фактором риска острого инфаркта миокарда (ОИМ); так, вероятность его развития в первые две недели от начала заболевания возрастает более чем в 2,5 раз по сравнению со здоровыми лицами [2,3,4]. При этом показано, что ОИМ может осложнять течение COVID-19 у 20% пациентов, что в 18-33% случаев приводит к летальному исходу [6,7]. По данным А.Л. Вёрткина и соавт. (2022), ОИМ является причиной смерти у 7,2% больных с COVID-ассоциированной пневмонией и занимает в структуре смертности второе место после острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [3]. Установлено, что клиническая картина ОИМ на фоне коронавирусной инфекции может иметь некоторые особенности [8]. Так, тромбозы коронарных артерий способны возникать даже в отсутствие нестабильных

атеросклеротических бляшек, а в ряде случаев ОИМ может не сопровождаться гемодинамически значимыми стенозами [5,8]. Отмечается также, что пациенты с ОИМ и COVID-19 более подвержены развитию ОРДС, тромбозов и септического шока [8].

Цель работы: оценить патоморфологические особенности изменения ткани сердца пациентов с острым инфарктом миокарда, развившимся на фоне коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы

В основу работы положены результаты анализа 281 протокола патологоанатомических вскрытий, проведённых на базе патологоанатомического отделения БУЗ УР «ГКБ № 6» МЗ УР г. Ижевска в период с января по декабрь 2022 года.

Критерии включения: указание на коронавирусную инфекцию COVID-19 и острый инфаркт миокарда в формулировке патологоанатомического заключительного диагноза в разделе диагноза основного заболевания и осложнения основного заболевания; указание на данные состояния как на непосредственную причину смерти в клинко-патологоанатомическом эпикризе.

Статистический анализ проводился при помощи программы SPSS 12,0. Уровень значимости различий между группами определяли с помощью точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что диагноз ОИМ как осложнение коронавирусной

инфекции встретился в 93 протоколах из 281. Таким образом, у лиц, умерших от COVID-19 и его осложнений, инфаркт миокарда встречался в 33,1% случаев.

У 54 пациентов (58,1%) характерные признаки ОИМ (очаги жёлтого или серо-жёлтого цвета) определялись при патологоанатомическом вскрытии макроскопически. У 39 человек (41,9%) данные признаки ОИМ не были

зафиксированы, однако его микроскопическая картина (стаз крови в капиллярах, нейтрофильная инфильтрация, деформация кардиомиоцитов) была выявлена по результатам гистологического исследования (диагностирован микроинфаркт). На основании данного признака пациенты были разделены на две группы, клинко-патоморфологическая характеристика которых представлена в таблице.

Таблица

Клинко-патоморфологическая характеристика ОИМ и COVID-19

Показатель	Все пациенты (n=93)	I группа – пациенты с ОИМ, выявленным макроскопически (n=54)	II группа – пациенты с микроинфарктом (n=39)	Достоверность различий между I и II группами (p)
Средний возраст, лет	72,0±14,7	73,1±12,8	70,5±16,9	0,391
Мужчины/ женщины	39 / 54	20 / 34	19 / 20	0,292
Артериальная гипертензия в анамнезе	88 (94,6%)	53 (98,1%)	35 (89,7%)	0,157
Сахарный диабет в анамнезе	19 (20,4%)	13 (24,1%)	6 (15,4%)	0,435
Вирусная пневмония, чел	91 (97,8%)	53 (98,1%)	38 (97,4%)	>0,999
Бактериальная пневмония	54 (58,1%)	20 (37%)	34 (87,2%)	<0,001
Грибковая пневмония, чел	12 (12,9%)	3 (5,6%)	9 (23,1%)	0,025
Пневмоцистная пневмония	6 (6,5%)	0	6 (15,4%)	0,004
Сепсис	23 (24,7%)	8 (14,8%)	15 (38,5%)	0,014
Миокардит	5 (5,4%)	0	5 (12,8%)	0,011

Следует отметить, что при жизни пациента мелкоочаговый инфаркт (микроинфаркт) был диагностирован лишь у 12,8% больных.

Среди пациентов, у которых ОИМ был диагностирован макроскопически, преобладало поражение задней (53,7%) и передней (50%) стенок миокарда. У 42,6% выявлен ОИМ межжелудочковой перегородки, у 20,4% – боковой стенки левого желудочка, у 11,1% – верхушки сердца. У 29,6% в патологический процесс были вовлечены 2 стенки миокарда, у 16,7% – 3 и более. У 1 (1,9%) пациента зафиксирован ОИМ правого желудочка.

Также были выявлены характерные патоморфологические состояния, сопровождающие развитие ОИМ, у больных коронавирусной инфекцией:

1. Тромбоэмболические явления

Для пациентов обеих рассматриваемых групп было характерно наличие в ткани миокарда гистологических признаков тромбоэмболического синдрома (смешанные тромбы в просветах групп сосудов, фокусы микроинфарктов, по периферии которых – стаз и сладж эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла), спазм, дистонии, неравномерного кровенаполнения артерий и артериол, лейкостазов (рис. 1). У всех пациентов I группы были обнаружены предрасполагающие к развитию ОИМ I типа атеросклеротические и фиброзные бляшки в коронарных артериях, у 6 из 39 пациентов II группы (15,4%) бляшек и обусловленных ими гемодинамически значимых стенозов и атеротромбозов диагностировано не было.

2. Тромбогеморрагический синдром

Тромбогеморрагический или ДВС-синдром также был характерен для обеих исследуемых групп пациентов и проявлялся в ткани миокарда плазматическим пропитыванием сосудистых стенок и периваскулярными микрогеморрагиями из неизменённых эритроцитов (рис. 1).

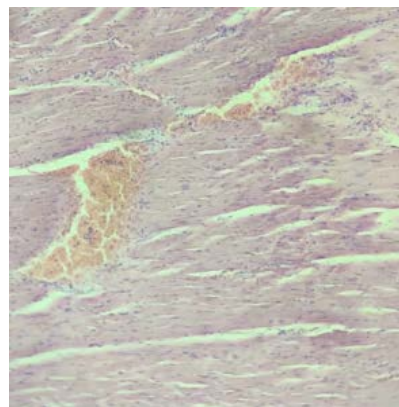


Рис. 1. Тромбоэмболические и тромбогеморрагические явления при ОИМ у больных COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 10×/0,25

Отметим, что тромбоэмболические и тромбогеморрагические осложнения диагностировались и в других органах и тканях. Так, практически у всех пациентов были выявлены мелкоочаговые периваскулярные геморрагии и/или тромбы в просветах сосудов головного мозга, лёгких, почек и селезёнки. Отмечались также такие проявления ДВС-синдрома, как множественные кровоизлияния в мягкие ткани головы, под висцеральную плевру, в париетальную брюшину, в слизистую оболочку языка и серозно-геморрагический трехеобронхит.

Грозным осложнением тромбгеморрагического синдрома являлся геморрагический некроз тонкой кишки, диагностированный у 12,9% умерших. Значимых различий в распространённости перечисленных внекардиальных проявлений ДВС-синдрома в рассматриваемых группах не зафиксировано.

3. Миокардит

У 5 пациентов II группы (12,8%) помимо микроинфарктов при гистологическом исследовании был выявлен и вынесен в формулировку патологоанатомического заключительного диагноза межочечный миокардит. К его проявлениям относятся: фокусы волнообразной деформации миоцитов с пикнозом их ядер, выраженный интерстициальный отек и рассеянная полиморфноклеточная инфильтрация стромы миокарда (рис. 2). Отметим, что развитие миокардита во всех случаях происходило на фоне бактериальной пневмонии и сепсиса, у 4 пациентов из 5 также была диагностирована грибковая, а у 1 – пневмоцистная пневмония.

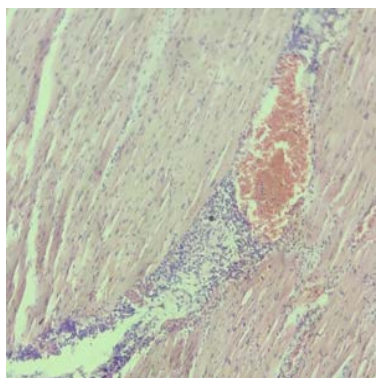


Рис. 2. Межочечный миокардит при микроинфаркте миокарда у больных COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 10×/0,25

Таким образом, по данным протоколов патологоанатомических вскрытий у большинства больных коронавирусной инфекцией инфаркт миокарда развивался на фоне широко описанного в литературе одновременного тяжёлого поражения сосудистого русла различных органов и тканей [5,8,9,10]. Развитию микроангиопатии и ОИМ способствуют как тропность вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2), экспрессируемых, в том числе, в эндотелии сосудов и в миокарде, так и цитокиновый шторм, обуславливающий развитие эндотелиальной дисфункции, эндотелиита и гиперкоагуляции [9,10]. Несмотря на то, что ряд авторов указывают также на возможное развитие в миокарде ассоциированных с COVID-19 васкулитов, в нашем исследовании васкулиты были выявлены только в тканях головного мозга и в отдельных случаях в тканях лёгких [5].

Представляет интерес высокая частота (41,9%) микроинфарктов у пациентов с ОИМ и COVID-19. Так, например, Н.Н. Василевичем (2008) из 252 летальных случаев ОИМ, мелкоочаговые инфаркты были им зафиксированы только у 20 больных, что составило лишь 7,9% в структуре летальности [11]. Кроме того, как показало наше исследование, в 15,4% случаев микроинфаркт развивался на фоне отсутствия бляшек в коронарных артериях, что подтверждает возможность развития у больных COVID-19 ОИМ не только I, но и II типа [5,8]. Также развитию микроинфаркта чаще могут быть подвержены пациенты с бактериальными осложнениями коронавирусной инфекции, что представляет трудности для прижизненной диагностики. Таким образом, у пациентов с COVID-19, бактериальной пневмонией и сепсисом представляется целесообразным определение сывороточных маркёров некроза миокарда – высокочувствительных тропонинов и МВ-фракции креатинфосфокиназы [4,6-8].

Обращает на себя внимание повышенная вероятность развития межочечного (интерстициального) миокардита в группе пациентов с микроинфарктами и сепсисом. Показано, что миокардит в 27% случаев может развиваться на фоне сепсиса и, хотя частота его развития у больных COVID-19 невелика (1,4-7,2%), он может способствовать наступлению летального исхода [12,13]. Отметим, что в нашем исследовании миокардит при жизни не был диагностирован ни у одного из 5 пациентов, что повышает актуальность вопроса о более активном внедрении в клиническую практику таких методов, как определение биомаркёров острого повреждения миокарда, эхокардиография и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в группе больных с бактериальными осложнениями COVID-19 [6,13].

Выводы

1. У лиц, умерших от коронавирусной инфекции и её осложнений, острый инфаркт миокарда (ОИМ) встречается в 33,1% случаев.
2. ОИМ у больных COVID-19 развивается на фоне тромбозмембранных явлений и генерализованного тромбгеморрагического синдрома.
3. Мелкоочаговый инфаркт миокарда составляет 41,9% в структуре ОИМ у больных COVID-19 и представляет значительные трудности для прижизненной диагностики.
4. Микроинфаркт у пациентов с коронавирусной инфекцией, осложнённой бактериальной и грибковой пневмониями и сепсисом, может сопровождаться межочечным миокардитом.

Сведения об авторах статьи:

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

Сарксян Денис Сосович – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. Тел.: 8(3412)64-64-39. E-mail: bizi1973@gmail.com.

Дударев Михаил Валерьевич – д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК И ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел.: 8(3412)66-22-60. E-mail: fpk@igma.udm.ru.

Гилева Ольга Георгиевна – ассистент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: 81www@mail.ru.

Малинин Олег Витальевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. E-mail: oleg.malinin@yahoo.com.

Бородин Жанна Ивановна – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. E-mail: bizi1973@gmail.com.

Каменщикова Татьяна Михайловна – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. E-mail: bizi1973@gmail.com.

Кочнева Ольга Вениаминовна – врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением БУЗ УР «ГКБ № 6 МЗ УР». Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 3А. Тел.: 8(3412)20-44-77. E-mail: ovkochneva@gmail.com.

Сергеева Елена Константиновна – врач-патологоанатом БУЗ УР «ГКБ № 6 МЗ УР». Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 3А. Тел.: 8(3412)20-44-77. E-mail: ovkochneva@gmail.com.

Аникаев Вячеслав Петрович – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии БУЗ УР «РКИБ МЗ УР». Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. E-mail: pm@rkib18.ru.

Обухова Елена Владимировна – главный врач ООО «Республиканский центр аллергологии и иммунологии». Адрес: 426039, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, 116. Тел.: 8(3412)33-07-70. E-mail: allegro-med@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оперативные данные. Коронавирус COVID-19 [Электронный ресурс]. – URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/information/?ysclid=lgoxnwpkl3585812203> (дата обращения: 11.06.2023).
2. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. / I. Katsoularis [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 10300, № 398. – P. 599-607. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5.
3. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией. / А.Л. Вёрткин [и др.] // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 25, № 7-8. – С. 10-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001.
4. К вопросу о поражении системы кровообращения и почек при COVID-19 / Н.Р. Ямолдинов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 4(100). – С. 54-59.
5. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий / О.В. Зайратьянц [и др.] // Судебная медицина. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 10-23. DOI: 10.19048/fm340.
6. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. / Del Prete A. [et al.] // Card Electrophysiol Clin. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 29-39. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.004.
7. Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. / N. Ghasemzadeh [et al.] // Cardiol Clin. – 2022. – Vol. 40, № 3. – P. 321-328. DOI: 10.1016/j.ccl.2022.03.007.
8. Особенности патогенеза и течения инфаркта миокарда на фоне COVID-19: описательный обзор / М.Г. Чашин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 88-94. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3270.
9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 17 (14.12.2022) [Электронный ресурс]. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (дата обращения: 25.04.2023).
10. Поражение сосудов при COVID-19 инфекции у пациентов с летальными исходами / З.А. Хохлова [и др.] // Медицина в Кузбасе. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 41-47. DOI: 10.24412/2687-0053-2022-3-41-47.
11. Василевич, Н.В. Структура острого инфаркта миокарда, возрастные и половые особенности течения и смертности на госпитальном этапе лечения / Н.В. Василевич // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 32-38.
12. Interstitial myocarditis in sepsis. / C.J. Fernandes Júnior [et al.] // Am J Cardiol. – 1994. – Vol. 74, № 9. – P. 958. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90597-5.
13. Halushka, M.K. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. / M.K. Halushka, R.S. Vander Heide // Cardiovasc Pathol. – 2021. – Vol. 50:107300. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107300.

REFERENCES

1. Operativnye dannye. Koronavirus COVID-19 (Operational data. Coronavirus COVID-19) [Electronic resource]. – URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/information/?ysclid=lgoxnwpkl3585812203> (Accessed: 06/11/2023). (In Russ).
2. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P [et al.]. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Lancet. 2021;398(10300):599-607. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5. (In Engl).
3. Vertkin AL, Askarov AR, Zayratyants OV, Rudnitskaya MA. Comorbid diseases and the structure of mortality in patients with a new coronavirus infection. Lechaschi Vrach. 2022;7-8(25):10-13. DOI: 10.51793/QS.2022.25.8.001. (In Russ).
4. Yamoldinov NR, Sarksyant DS, Dudarev MV. [et al.]. On the issue of damage to the circulatory system and kidneys in COVID-19. Bashkortostan Medical Journal. 2022;17(4(100)):54-59. (In Russ).
5. Zayratyants OV, Samsonova MV, Cherniaev AL [et al.]. COVID-19 pathology: experience of 2000 autopsies. Russian Journal of Forensic Medicine. 2020;6(4):10-23. DOI: 10.19048/fm340.2020. (In Russ).
6. Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG [et al.]. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. Card Electrophysiol Clin. 2022 Mar;14(1):29-39. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.004. (In Engl).
7. Ghasemzadeh N, Kim N, Amlani S [et al.]. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. Cardiol Clin. 2022 Aug;40(3):321-328. DOI: 10.1016/j.ccl.2022.03.007. (In Engl).
8. Chashchin MG, Gorshkov AY, Strelkova AV, Drapkina OM. Features of the pathogenesis and course of myocardial infarction in COVID-19 patients: a descriptive review. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(7):3270. (In Russ).
9. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) (Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)», version 17 (14.12.2022) [Electronic resource]. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf (Accessed: 04/25/2023). (In Russ).

10. Khokhlova ZA, Gileva RA, Sereda TV, Kirillova YM. Vessel diseases in infection COVID-19 in patients with fatal cases. *Medicine in Kuzbass*. – 2022;21(3):41-47. DOI: 10.24412/2687-0053-2022-3-41-47. (In Russ).
11. Vasilevich NV. Structure of an acute myocardial infarction, age and sexual features of course and death rate at hospital stage of treatment. *Problems of health and ecology*. – 2008;16(2):32-38. (In Russ).
12. Fernandes Júnior CJ, Iervolino M, Neves RA [et al.]. Interstitial myocarditis in sepsis. *Am J Cardiol*. 1994 Nov 1;74(9):958. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90597-5. (In Engl).
13. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021 Jan-Feb; 50:107300. DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107300. (In Engl).

УДК 616.71-053.32

© Д.Р. Мерзлякова, Н.Р. Хафизова, 2023

Д.Р. Мерзлякова^{1,2}, Н.Р. Хафизова¹ ОСТЕОПЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЁННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа

Цель работы – выявить факторы риска развития нарушений костного метаболизма и разработать алгоритм ранней диагностики выявленных нарушений у недоношенных детей, рождённых как естественным путём, так и с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материал и методы. Было исследовано 189 недоношенных детей, рождённых после процедуры ЭКО и естественным путем. Детей, зачатых методом ЭКО, мы включили в основную группу. В группу сравнения вошли дети, зачатые естественным путём. Каждую группу разделили на 2 подгруппы. В основной группе ЭКО в 1-ю подгруппу вошли младенцы весом 1000–1500 г (n=52), это дети с очень низкой массой тела (ОНМТ), а во 2-ю подгруппу вошли дети весом менее 1000 г (n=49), то есть с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Группу сравнения также включала подгруппу с ОНМТ (n=46) и подгруппу с ЭНМТ (n=42). У каждого ребёнка оценивалось содержание кальцитонина, кальция, витамина D, С-концевых телопептидов коллагена I типа и паратгормона.

Результаты исследования. Содержание кальцидиола [25(OH)D] в крови служит надёжным критерием обеспеченности организма ребёнка витамином D. Обнаружено, что большая часть недоношенных младенцев на первом году жизни имеет недостаточность витамина D. Оказалось, что у недоношенных детей, рождённых с помощью ЭКО и естественным путем, отмечаются: дефицит витамина D у 4,8%, недостаточность витамина D у 67,7% и нормальное содержание витамина D – у 27,5% [4]. У детей в раннем возрасте наблюдается нарушение костного метаболизма (снижение уровня кальция, кальцитонина, низкий уровень витамина D, особенно у детей с ЭНМТ и ЭНМТ (ЭКО), и низкие показатели С-концевых телопептидов коллагена I типа по сравнению с возрастной нормой). Данные изменения были ассоциированы с весом детей. Недоношенным детям ОНМТ следует проводить мониторинг уровня витамина D в крови и С-концевых телопептидов коллагена I типа.

Заключение. Факторами риска остеопении у недоношенных детей, зачатых с помощью метода ЭКО и естественным путем, являются низкие показатели кальция, витамина D, кальцитонина, С-концевых телопептидов коллагена I типа и высокие показатели паратгормона.

Ключевые слова: недоношенные дети, экстракорпоральное оплодотворение, витамин D.

D.R. Merzlyakova, N.R. Khafizova OSTEOPENIA IN PREMATURE INFANTS BORN WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT

The objective is to identify risk factors for the development of bone metabolism disorders and to develop an algorithm for early diagnosis of the detected disorders in premature infants born both naturally and with the help of in vitro fertilization (IVF).

Material and methods. We studied 189 premature babies born after IVF and naturally conceived. We included children conceived by IVF in the main group. The comparison group included children conceived naturally. Each group was divided into 2 subgroups. In the main IVF group, the 1st subgroup included infants weighing 1000-1500 g (n= 52), these are children with very low body weight (VLBW), and the 2nd subgroup included children weighing less than 1000 g (n= 49), that is, with extremely low body weight (ELBW). The comparison group also included a subgroup with VLBW (n=46) and a subgroup with ELBW (n=42). The content of calcitonin, calcium, vitamin D, C-terminal telopeptides of type I collagen and parathyroid hormone were evaluated in each child.

Results. Calcidiol [25(OH)D] content in the blood serves as a reliable criterion for the sufficiency of vitamin D in the child's body. It was found that most premature infants during the first year of life have vitamin D insufficiency. It turned out that premature IVF and naturally conceived babies have vitamin D deficiency - 4.8%, vitamin D insufficiency – 67.7%, and normal vitamin D level – 27.5% [4]. In children at an early age, there is a violation of bone metabolism (decrease in the levels of calcium, calcitonin, low level of vitamin D, especially in children with ELBW and ELBW (IVF), and a decrease in the C-terminal telopeptides of type I collagen compared to the age norm). These changes were associated with the weight of children. Premature children with VLBW should be recommended to monitor the level of vitamin D in the blood and C-terminal telopeptides of type I collagen.

Conclusion. Risk factors for osteopenia in premature infants conceived using IVF and naturally are low levels of calcium, vitamin D, calcitonin, C-terminal telopeptides of type I collagen and high levels of parathyroid hormone.

Key words: premature infants, in vitro fertilization, vitamin D.

Остеопения – патологическое состояние, которое чаще выявляется у детей с ОНМТ и проявляется дефицитом кальция, фосфора, витамина D [1,2,3,4]. Алиментарными причинами

остеопении являются следующие: с питанием не поступает необходимое количество этих микроэлементов, также влияют следующие состояния: внутриутробная гипотрофия, низкая

масса тела при рождении (менее 1500 г), перенесённая гипоксия/асфиксия, недостаточное поступление витамина D при оральном/ энтеральном/парентеральном питании [4-13].

Цель работы – выявить факторы риска остеопении и разработать алгоритм ранней диагностики нарушений костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных после процедуры ЭКО и естественным путем.

Материал и методы

Наблюдение за детьми проводилось на базе ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» (г. Уфа) и кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Всех недоношенных детей (n=189) разделили по весу и способу рождения на 2 группы. Дети, зачатые методом ЭКО, вошли в основную (первую) группу. Группу сравнения (вторая группа) составили дети, зачатые естественным путём. Каждую группу разделили на 2 подгруппы.

В основной группе ЭКО в 1-ю подгруппу вошли младенцы с массой тела 1000–1500 г (n=52), это дети с очень низкой массой тела (ОНМТ), а во 2-ю подгруппу вошли дети, массой менее 1000 г (n=49), то есть с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Группа сравнения также включала две подгруппы – подгруппу с ОНМТ (n=46) и подгруппу с ЭНМТ (n=42). У каждого ребёнка оценивалось содержание кальцитонина, кальция, С-концевых телопептидов коллагена I типа и паратгормона в плазме крови при помощи набора реагентов на иммуноферментном анализаторе Bio-Plex® 200 (США). Статистический анализ результатов наблюдений выполнен программой «Statistica 6.0» (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Изучались биохимические маркёры фосфорно-кальциевого обмена у детей, а также относящиеся к этому обмену гормоны. Содержание кальцитонина, витамина D, С-концевых телопептидов показано в таблице.

Таблица

Показатели	Основная группа (ЭКО), n=101		Группа сравнения, n=88		p*
	ОНМТ (ЭКО) n=52	ЭНМТ (ЭКО) n=49	ОНМТ n= 46	ЭНМТ n=42	
Кальцитонин, пг/мл	4,2 (2,8; 4,6)	2,9(2,5; 4,2)	4,1(2,8; 4,4)	3(2,5; 4,4)	p=0,01
Витамин D в год, нг/мл	28(27,5; 32)	26(22; 28)	28(26; 32)	27(22; 30)	p=0,01
С-концевые телопептиды, нг/мл	0,77(0,75; 0,82)	0,72(0,67; 0,76)	0,77(0,75; 0,81)	0,77(0,74; 0,88)	p=0,001

Примечания: * Для количественных показателей, распределение которых соответствует нормальному закону (представлены как M(SD)), применялся однофакторный ANOVA; Для количественных показателей, распределение которых отклоняется от нормального (представлены как Med(Q1; Q3)), применялся критерий Краскела-Уоллиса; апостериорные сравнения проводились критерием Данна

Рис. 1 и 2 демонстрируют значения кальция и паратгормона у изучаемых детей. Рис. 1 демонстрирует, что содержание кальцитонина, витамина D, кальция у детей с ОНМТ заметно выше по сравнению с детьми, имеющими ЭНМТ. Также установлено, что содержание С-концевых телопептидов коллагена I типа у детей с ЭНМТ, рождённых методом ЭКО, достоверно ниже по сравнению с детьми остальных подгрупп. На рис. 2 видно, что уровень паратгормона у детей с ЭНМТ (ЭКО) и ЭНМТ достоверно выше по сравнению с детьми, имеющими ОНМТ и ОНМТ (ЭКО).

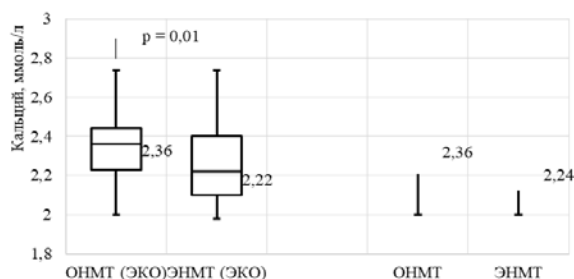


Рис. 1. Уровень содержания кальция во всех группах

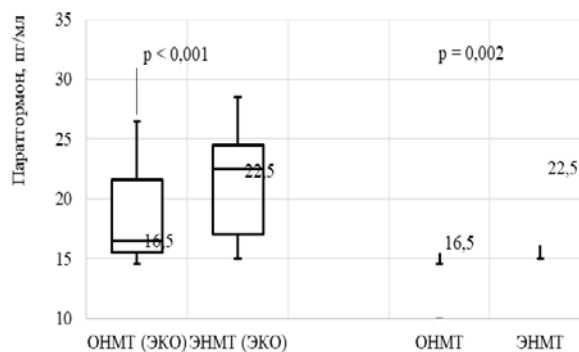


Рис. 2. Уровень содержания паратгормона, в пг/мл

Для получения обобщенной картины мы, сообразно отклонению от возрастной нормы, произвели в каждой возрастной категории недоношенных детей деление на три категории – «норма», «недостаток», «дефицит» с расчётом относительной частоты их встречаемости. Результаты приведены на рис. 3, на котором видно, что чем меньше возраст ребёнка, тем чаще встречается дефицит витамина D.

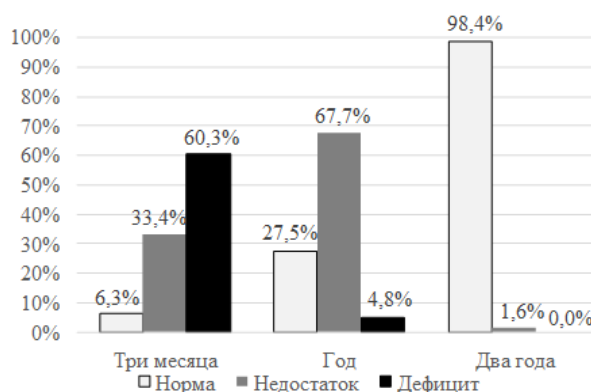


Рис. 3. Показатели уровня содержания витамина D у недоношенных детей (ОНМТ и ЭНМТ)

Заключение

Только у трети из числа всех наблюдаемых недоношенных выявлено нормальное содержание витамина D, во всех остальных случаях обнаружен его дефицит. В возрасте от года до трёх лет у недоношенных в анамнезе регистрируются признаки остеопении, с одной стороны, в виде достоверного понижения уровня кальция, кальцитонина и С-концевых телопептидов коллагена I типа и с другой – повышение уровня паратгормона. Указанные показатели особенно выражены у детей, родившихся с ЭНМТ методом ЭКО. Мы рекомендуем проводить мониторинг уровня витамина D и С-концевых телопепти-

дов коллагена I типа у всех недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ, поскольку недоношенные дети являются группой риска по развитию остеопении.

На основании проведённых исследований получено 2 патента Российской Федерации (промышленный образец) № 138111 от 21.08.2023 г. (Схема «Алгоритм ранней диагностики нарушений костного метаболизма у недоношенных детей, рождённых методом ЭКО») и № 138301 от 05.09.2023 г. (Схема «Алгоритм ранней диагностики остеопении у недоношенных детей, рождённых с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела»).

Сведения об авторах статьи:

Мерзлякова Динара Рафкатовна – ассистент кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-педиатр кабинета катамнеза ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98. E-mail: dinara-merzlykova@mail.ru.

Хафизова Наиля Римовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nailjak@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габрусская, Т. В. Оценка состояния метаболизма костной ткани у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2018. – 27 с.
2. Энтеральное вскармливание недоношенных детей / Е.В. Грошева [и др.] // Избранные клинические рекомендации по неонатологии. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – С. 103-123.
3. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management / M.F. Faienza [et al.] // Front. Pediatric. – 2019. – № 7. – P. 143-145.
4. Лабораторные показатели костного метаболизма у недоношенных детей и детей экстракорпорального оплодотворения/ Н.А. Дружинина [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20, №6. – С.103-110. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-103-110>
5. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: метод. рекомендации / Баранов А.А. [и др.], – М., Изд-во: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – 2019. – 112 с.
6. Cloherty and Stark's manual of neonatal care / E.C. Eichenwald, A.R. Hansen, A.R. Stark, C.R. Martin. - India: Wolters Kluwer Health. – 2021. – 1112 p.
7. Gomella, T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs / T.L. Gomella // Medical Publishing Division. – 2013. – 367p.
8. Clinical guidelines: nutritional support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease/ D. Nehra [et al.] // JPEN. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 570-598.
9. Patole, S. Nutrition for the Preterm Neonate. A Clinical Perspective / S. Patole. – Springer, 2013.
10. Advances in nutrition of the newborn infant / J.E. Harding [et al.] // Lancet. – 2017. Vol. 389, №10079. – P. 1660-1668.
11. Vitamin D metabolism in the premature newborn: A randomized trial / C. Hanson [et al.] // Clin Nutr. – 2016. – Vol. 35, №4. – P. 835-841.
12. Vitamin D supplementaytion guidelines / Pawel Pludowski [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2018. –Vol.175. – P. 125-135.
13. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia /A. Soliman [et al.] // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 17, №4. – P. 697-703. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.113764>

REFERENCES

1. Gabrusskaya, T. V. Otsenka sostoyaniya metabolizma kostnoi tkani u detei s vospalitel'nyimi zabolovaniyami kishechnika: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Sankt-Peterburg, 2018. – 27 s.. (in Russ.),
2. Enteral'noe vskarmlyvanie nedonoshennykh detei / E.V. Grosheva [i dr.] // Izbrannyye klinicheskiye rekomendatsii po neonatologii. – M.: GEOTAR – Media, 2016. – S. 103-123. (in Russ.),
3. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management / M.F. Faienza [et al.] // Front. Pediatric. – 2019. – № 7. – P. 143-145 (In Engl.).

4. Druzhinina N.A., Laboratory Parameters of Bone Metabolism in Premature Infants and Children Born Using In Vitro Fertilization / N.A. Druzhinina [et al.] // Bulletin of Rehabilitation Medicine. – 2021. – Vol. 20, №6. – P. 103-110. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-6-103-110>.
5. The program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: Method. recommendations / Baranov A.A. [et al.]. – Moscow: [B. I.], 2019. – 112 p. (in Russ.).
6. Cloherty and Stark's manual of neonatal care / E.C. Eichenwald, A.R. Hansen, A.R. Stark, C.R. Martin. - India: Wolters Kluwer Health. – 2021. – 1112 p. (In Engl.)
7. Gomella, T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs / T.L. Gomella // Medical Publishing Division. – 2013. – 367p. (In Engl.)
8. Clinical guidelines: nutritional support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease/ D. Nehra, J Carlson, D. Erica [et al.] // JPEN. – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 570-598. (In Engl.)
9. Patole, S. Nutrition for the Preterm Neonate. A Clinical Perspective / S. Patole. – Springer, 2013. (In Engl.)
10. Harding J.E. Advances in nutrition of the newborn infant / J.E. Harding, B.E Cormack, T. Alexander, J.M. Alsweiler, F.H. Bloomfield// Lancet 2017; 389(10079): 1660-1668. (In Engl.)
11. Vitamin D metabolism in the premature newborn: A randomized trial / C. Hanson [et al.] // Clin Nutr. – 2016. – Vol. 35, №4. – P. 835-841. (In Engl.)
12. Vitamin D supplementaytion guidelines / Pawel Pludowski [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2018. –Vol.175. – P. 125-135. (In Engl.)
13. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia / A. Soliman, H. Salama, S. Alomar S [et al.]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013; 17(4): 697-703. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.113764>. (in English)

УДК 616.31

© Коллектив авторов, 2023

А.А. Гарифуллина, А.Ю. Халикова, Р.Р. Фархшатова, Л.П. Герасимова
**АНАЛИЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ
 НА pH РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ
 И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ МОЛОДЕЖИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель – исследование особенностей изменения pH смешанной слюны у некурящих людей и пользователей электронных сигарет, а также сравнение их стоматологического статуса с помощью гигиенических и комплексного периодонтального индексов.

Материал и методы. На базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО БГМУ проведено анкетирование 50 человек в возрасте 20-26 лет, комплексное клиническое обследование у них ротовой полости и определен кислотно-щелочной баланс (pH) смешанной слюны. Первую группу (25 человек) составили потребители электронных сигарет, вторая группа сформирована из некурящих добровольцев.

Результаты. Показатели pH смешанной слюны у пациентов обеих групп пациентов имели достоверные различия между собой ($p < 0,05$): у 1-й группы обследованных (вейперы) pH составил $6,68 \pm 0,32$, а у 2-й группы (некурящие) – $6,92 \pm 0,37$. При этом в 1-й группе у 9 человек показатель pH смешанной слюны сразу после использования электронной сигареты составил $pH = 7,8 \pm 0,46$ ($p < 0,05$).

Выводы. По данным анкетирования у вейперов выявлены жалобы на сухость и неприятный запах в полости рта и дискомфорт после курения. Проведенное комплексное клиническое обследование полости рта у пациентов двух групп выявило наличие низких показателей гигиенического индекса ОН-С и индекса КПИ у пациентов-вейперов. Средние показатели pH смешанной слюны у группы курильщиков были смещены в кислую сторону ($6,68 \pm 0,32$), относительно группы некурящих людей ($6,92 \pm 0,37$), что может быть обусловлено неудовлетворительной гигиеной полости рта. При этом сразу после курения электронной сигареты средний pH соответствовал щелочной среде и составлял $7,8 \pm 0,46$, что способствует формированию зубного камня.

Ключевые слова: электронные сигареты, вейпинг, смешанная слюна, pH слюны.

А.А. Garifullina, A.Yu. Khalikova, R.R. Farkhshatova, L.P. Gerasimova
**ANALYSIS OF THE EFFECTS OF E-CIGARETTES ON THE pH OF ORAL FLUID
 AND DENTAL HEALTH OF YOUNG PEOPLE**

The objective is to study the features of changes in the pH of mixed saliva in non-smokers and e-cigarette users, as well as to compare their dental status using hygienic and complex periodontal indices.

Material and methods. At the Department of Therapeutic Dentistry of BSMU, a survey of 50 people aged 20-26 years as well as a comprehensive clinical examination of their oral cavity were conducted, and the acid-base balance (pH) of their mixed saliva was determined. The first group (25 people) consisted of e-cigarette users; the second group was formed from non-smoking volunteers.

Results. The pH of mixed saliva in two groups of patients had significant differences ($p < 0,05$): in group 1 (vapers) pH was 6.68 ± 0.32 , and in group 2 (non-smokers) pH was 6.92 ± 0.37 . At the same time, in group 1 there were 9 people whose pH of mixed saliva immediately after using an electronic cigarette equaled to 7.8 ± 0.46 ($p < 0,05$).

Conclusions. According to the survey data, vapers complain of dryness and unpleasant odor in the oral cavity as well as discomfort after smoking. A comprehensive clinical examination of the oral cavity of patients of two groups revealed the presence of low indicators of the hygienic index OHI-S and the KPI index in vaping patients. The average pH of mixed saliva in the group of smokers was shifted to the acidic side (6.68 ± 0.32) compared to the group of non-smokers (6.92 ± 0.37), which may be due to poor oral hygiene. At the same time, immediately after smoking an electronic cigarette, the average pH corresponded to an alkaline environment and was 7.8 ± 0.46 , which contributes to the formation of tartar.

Key words: electronic cigarettes, vaping, mixed saliva, saliva pH.

Ведущей медико-социальной проблемой в настоящий момент является высочайший уровень распространения курения среди человеческой популяции. С 2004 года на рынке появились электронные сигареты с информацией от производителей об их невысоком риске для здоровья человека в сравнении с курением обычных сигарет. На данный момент уже известно, что вейпинг может вызывать никотиновую зависимость и способствовать возникновению заболеваний легочно-сердечной и нервной систем [6,7,8].

Первым барьером, наиболее подверженным воздействию сигаретного дыма, является полость рта. По данным литературы, у лиц, употребляющих электронные сигареты, возникают жалобы по поводу сухости в полости рта и заболеваний десен [1]. В большинстве работ исследователей указывается, что в среднем pH слюны в полости рта находится в пределах 6,9-7,5 [2,3]. Способность слюны к деминерализации зависит от степени перенасыщения ее гидроксиапатитом. Перенасыщение ротовой жидкости сохраняется только до pH=6,0-6,2 (критический уровень), и при дальнейшем подкислении оно быстро снижается, превращаясь из реминерализующей жидкости в деминерализующую [4,5].

Таким образом, все вышесказанное обуславливает актуальность исследования влияния курения электронных сигарет на стоматологическое здоровье человека и возможные изменения кислотно-щелочного состава смешанной слюны.

Цель работы – исследование особенностей изменения pH смешанной слюны у некурящих людей и пользователей электронных сигарет, а также сравнение их стоматологического статуса с помощью гигиенических и комплексного периодонтального индексов.

Материал и методы

На базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета было проведено клиническое обследование 50 человек молодого возраста (20-26 лет). Все пациенты отмечали отсутствие хронических заболеваний. На основании обследования сформировано две группы участников по 25 человек. Первую группу составили потребители электронных сигарет, вторая группа (группа сравнения) сформирована из некурящих добровольцев. Все обследованные пациенты считали себя соматически здоровыми, отмечали отсутствие хронических заболеваний, без отягощенного аллергологического

анамнеза, ими подписано информированное согласие на проведение исследования.

Респондентам обеих групп перед проведением стоматологического обследования было предложено заполнить специально разработанные анкеты, включающие в себя вопросы о опыте курения обычных и электронных сигарет, текущее состояние ротовой полости и возможные жалобы, а также особенности гигиенического ухода за полостью рта.

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое обследование полости рта, включающее сбор анамнестических данных, осмотр, определение индексов: КПУ (количество кариозных, удаленных или запломбированных зубов), упрощенный гигиенический индекс ОНI-S (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), комплексного периодонтального индекса (КПИ) (П.А. Леус, 1988). Все полученные данные регистрировались в медицинской карте пациента (форма № 043/У).

Определение кислотно-щелочного баланса (pH) смешанной слюны осуществляли с помощью полосок индикаторной бумаги «pHSCAN». Всем пациентам замеры проводились в утреннее время, за 2 часа до или через 2 часа после приема пищи. Согласно инструкции производителя, для определения pH слюны испытуемые смачивали индикаторную полоску в слюне (1-2 с). Через 5 секунд оценивали показатель pH по изменению цвета индикаторной лакмусовой бумаги при помощи шкалы производителя.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программы «Microsoft Office Excel 2016», «Statistica 7». Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для выявления статистических различий нормально распределенных данных применяли критерий Стьюдента для независимых выборок. Результаты представляли в виде $M \pm Sd$ (где M – среднее значение, Sd – стандартное отклонение). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Респондентам обеих групп перед проведением клинического стоматологического обследования было предложено заполнить специально разработанные анкеты, включающие в себя вопросы про опыт курения электронных сигарет, жалобы на текущее состояние ротовой полости и особенности гигиенического ухода за полостью рта.

По результатам проведенного анкетирования на вопрос «Как часто вы употребляете вейпы?» большинство респондентов (40% (10 человек)) ответило «3 и более раз в сутки». Стаж курения пациентов составлял: 1-2 года у 44% (11 человек), меньше года – у 28% (7 человек), 3-4 года – у 20% (5 человек), 5 и более лет – у 8% (2 человека) (рис. 1).

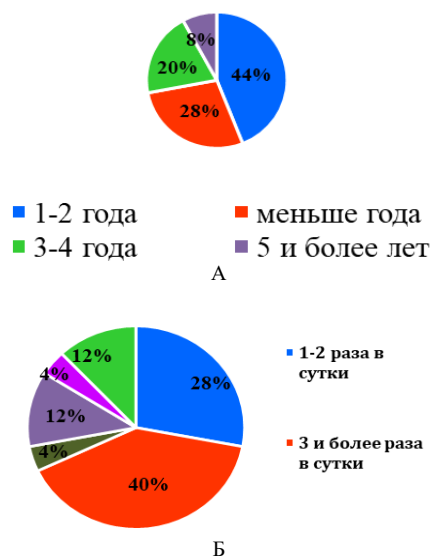


Рис. 1. Стаж курения (А) у обследованных и частота употребления электронных сигарет (Б)

Среди опрошенных вейперов примерно половина респондентов жаловались на неприятный запах изо рта (15 человек – 60%) и сухость во рту (12 человек – 48%). Часть из них (8 человек – 32%) отмечали у себя дискомфорт после курения электронной сигареты и ухудшение гигиены полости рта с момента начала курения (5 человек – 20%).

По сравнению с некурящими респондентами по данным опроса среди вейперов было больше лиц с жалобами на состояние десен и недостаточный объем слюны во рту (рис. 2).



Рис. 2. Сравнение ответов на поставленные вопросы среди потребителей вейпов и некурящих респондентов

Результаты исследуемых стоматологических индексов двух групп представлены в таблице. Определены средние значения ин-

дексов у 1-й группы (вейперов): КПУ – 9,08; ОНІ-S – 1,55; КПИ – 1,28. У 2-й группы средние значения составили: КПУ – 8,92; ОНІ-S – 1,09; КПИ – 1,05. Наилучшие гигиенические и пародонтальные индексы были отмечены в группе некурящих пациентов.

Таблица

Показатели стоматологических индексов в исследуемых группах

Гигиеническое состояние полости рта по индексу ОНІ-S (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964)		
Оценка гигиены рта, %:	1-я группа (вейперы)	2-я группа (некурящие)
хорошая	0	36
удовлетворительная	80	64
неудовлетворительная	20	0
плохая	0	0
Комплексный периодонтальный индекс (П.А. Леус, 1988)		
Уровень интенсивности, %	1-я группа (вейперы)	2-я группа (некурящие)
риск к заболеванию	24	48
легкий	76	52
средний	0	0
тяжелый	0	0

По полученным данным показатели pH смешанной слюны в обеих группах пациентов имели достоверные различия между собой ($p < 0,05$): в 1-й группе (употребляющие вейпы) составил $6,68 \pm 0,32$, во 2-й группе (некурящие) – $6,92 \pm 0,37$ (рис 3.). Показатель pH в первой группе, относительно 2-й группы, смещен в кислую сторону, что может быть обусловлено большим количеством образующегося зубного налета и неудовлетворительной гигиеной полости рта. При сдвиге pH в кислую сторону снижается степень насыщенности эмали гидроксиапатитом, вследствие чего декальцификация эмали преобладает над минерализацией. В полости рта в кислой среде начинают активно размножаться анаэробные микроорганизмы, продукты жизнедеятельности которых ещё больше усугубляют ситуацию, в дальнейшем происходит развитие кариеса [9].

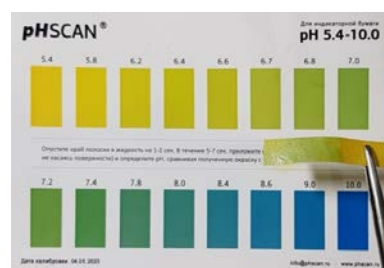


Рис. 3. Определение показателей pH смешанной слюны с помощью индикаторной бумаги «pHSCAN»

При этом в группе вейперов у 9 человек показатель pH смешанной слюны сразу после использования электронной сигареты составил $pH = 7,8 \pm 0,46$ ($p < 0,05$). Ощелачивание ротовой жидкости приводит к образованию труднорастворимых солей ортофосфата каль-

ция зубного камня вследствие взаимодействия ионов $\text{PO}_4\text{-3}$ с кальцием [10].

Заключение

По данным анкетирования у вейперов выявлены жалобы на сухость и неприятный запах в полости рта и дискомфорт после курения. Некоторые из них (20%) выявили у себя ухудшение гигиены полости рта с момента начала курения. Проведенное комплексное клиническое обследование полости рта пациентов двух групп выявило наличие низких показателей гигиенического индекса ОНІ-S и индекса КПИ у пациентов 1-й группы, что

свидетельствует о плохой гигиене полости рта и состоянии тканей пародонта курильщиков.

При сравнительном анализе определены достоверные различия ($p < 0,05$) средних показателей pH смешанной слюны в обеих группах пациентов. У пациентов 1-й группы показатели были смещены в кислую сторону ($6,68 \pm 0,32$) относительно некурящих 2-й группы ($6,92 \pm 0,37$). При этом в 1-й группе исследования сразу после курения электронной сигареты средний pH соответствовал щелочной среде и составлял $7,8 \pm 0,46$ ($p < 0,05$), что вызывает формирование зубного камня.

Сведения об авторах статьи:

Гарифуллина Алина Ахатовна – студент 5-го курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: garifullina.94278@gmail.com.

Халикова Айгуль Юнировна – студент 5-го курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Фархатова Рушана Рамилевна – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3.

Герасимова Лариса Павловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Electronic cigarettes and oral health / R. Holliday, B.W. Chaffee, N.S. Jakubovics [et al.] // Journal of Dental Research. – 2021. – Vol. 100, № 9. – P. 906-913.
2. Обоснование рациональных привычек пищевого рациона как фактора снижения риска возникновения кариесогенной ситуации в полости рта и улучшения стоматологического здоровья у детей / Ю. А. Ипполитов [и др.] // Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. – 2019. – С. 262-279.
3. Sreebny, K. M. Saliva in health and disease: an appraisal and update / K. M. Sreebny // International dental journal. – 2000. – Vol. 50. – P. 140-161.
4. Ермишина, Е. Ю. Оценка физико-химических параметров смешанной слюны под воздействием новой зубной пасты с бикарбонатом натрия и диоксидом кремния / Е.Ю. Ермишина, Т.М. Еловицова, А.С. Ноговицина // Стоматология Большого Урала. – 2020. – С. 55-57.
5. Леонтьев, В. К. Минерализующая функция слюны и ее особенности / В. К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2022. – № 2. – С. 82-83.
6. Андреева, О. П. Электронные сигареты: альтернатива курению или вред / О.П. Андреева, А.А. Терехов // Наука и образование. – 2022. – Т. 5, № 2. – С. 197.
7. Патология систем организма человека при использовании электронных способов доставки никотина / А.С. Власенко [и др.] // Новая наука: новые вызовы. – 2020. – С. 14-22.
8. Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Подзолков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 521-527.
9. Макарова, Н. Слюна, как зеркало здоровья / Н. Макарова, С. Сакс // Актуальные проблемы экологии и природопользования. – 2020. – С. 213-218.
10. Вавилова, Т. П. Биологическая химия. Биохимия полости рта. / Т. П. Вавилова, А.Е. Медведев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 560 с.

REFERENCES

1. Holliday R, Chaffee BW, Jakubovics NS, Kist R, Preshaw PM. Electronic Cigarettes and Oral Health. Journal of Dental Research. 2021;100(9):906-913. (in Engl) doi:10.1177/00220345211002116
2. Ippolitov Yu. A., [et al.] Justification of rational eating habits as a factor in reducing the risk of cariogenic situations in the oral cavity and improving dental health in children. Zdorov'e molodezhi: novye vyzovy i perspektivy. 2019. P. 262-279. (in Russ.)
3. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. Int Dent J. 2000 Jun;50(3):140-61. (in Engl) doi: 10.1111/j.1875-595x.2000.tb00554. x.
4. Ermishina E.Yu., Elovikova T.M., Nogovitsina A.S. Assessment of physico-chemical parameters of mixed saliva under the influence of the new toothpaste with sodium bicarbonate and silicon dioxide. Stomatologiya Bol'shogo Urala. 2020. P. 55-57. (in Russ.)
5. Leontiev VK. Mineralizing function of saliva and its special aspects. The Dental Institute. 2022;2(95):82-83. (In Russ.)
6. Andreeva O.P., Terekhov A.A. Electronic cigarettes: alternative to smoking or harm. Nauka i obrazovanie. 2022;5(2):197. (In Russ.)
7. Vlasenko A.S., [et al.] Pathology of human body systems when using electronic methods of nicotine delivery. Novaya nauka: novye vyzovy. 2020. P. 14-22. (in Russ.)
8. Podzolkov V.I., [et al.] E-cigarette smoking (vaping) and markers of vascular wall damage in young subjects without cardiovascular disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(4):521-527. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2021-08-04.
9. Makarova N., Saks S. Saliva as a mirror of health. Aktual'nye problemy ekologii i prirodopol'zovaniya. 2020. P. 213-218. (in Russ.)
10. Vavilova T. P., Medvedev A. E. Biologicheskaya himiya. Biohimiya polosti rta. (Biological chemistry. Biochemistry of the oral cavity). Moscow: GEOTAR-Media, 2016:560.

Ю.В. Гулина, Д.Н. Лященко
**АНАТОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ СРЕЗОВ
ЧЕРЕЗ ЧЕТЫРЕ КАМЕРЫ СЕРДЦА И ЛЕГКИЕ
У ПЛОДОВ 18-22 НЕДЕЛЬ РАЗВИТИЯ НА СЕКЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ**
*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Оренбург*

Цель. Дать описательную и количественную характеристику органов и структур грудной клетки у плодов человека 18-22 недель развития на срезах, коррелирующих с ультразвуковыми данными через четыре камеры сердца и легкие.

Материал и методы. В ходе исследования изучены срезы 10 торсов плодов человека обоего пола 18–22 недель гестации без признаков патологии. Плоды получены в результате прерывания физиологической беременности по социальным показаниям у здоровых женщин с соблюдением этических и деонтологических норм. Исследование проводилось с использованием: макромикроскопического препарирования, метода распилов по Н.И. Пирогову, гистотопографического метода, метода морфометрии, с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. В ходе исследования были выполнены и описаны три группы срезов: срез на уровне нижнего края Th_V, на уровне диска Th_{VI}-Th_{VII} позвонков и на уровне тела Th_{VII}. Срезы выполнены в плоскостях, соответствующих ультразвуковым изображениям, проводимым через четыре камеры сердца и легкие (Практические рекомендации ISUOG, 2022). Выявлено, что наибольшее количество внутренних структур сердца визуализируется на срезе уровня диска Th_{VI}-Th_{VII} позвонков. На этом уровне переднезадний и поперечный размеры среза составили 41,9±0,5 мм и 47,3±0,8 мм соответственно. На данном срезе размерные характеристики сердца имели наибольшие значения: продольный размер сердца составил 23,1±0,5 мм, поперечный размер-21,26±0,6 мм. Исходя из этого, целесообразно при скрининговом ультразвуковом исследовании плодов во втором триместре проводить ультразвуковые срезы со скелетотопической привязкой к уровню диска Th_{VI}-Th_{VII} позвонков. В то же время уровни нижнего края Th_V и тела Th_{VII} позволяют более детально изучить другие органы и структуры грудной клетки, визуализируемые на данных срезах (легкие, пищевод, нисходящая аорта, грудные позвонки).

Заключение. Сочетание ультразвукового исследования, основанного на фундаментальной анатомической базе данных, позволит улучшить диагностику врожденных пороков развития во время скринингового исследования.

Ключевые слова: срезы, плод, ультразвуковое исследование, сердце, легкие.

Yu.V. Gulina, D.N. Liashchenko
**ANATOMICAL JUSTIFICATION OF ULTRASOUND SECTIONS
THROUGH FOUR CHAMBERS OF THE HEART AND LUNGS
IN FETUSES 18-22 WEEKS OF DEVELOPMENT ON SECTIONAL MATERIAL**

The objective is to give a descriptive and quantitative characterization of the organs and structures of the chest in 18-22 weeks of development human fetuses on sections correlating with ultrasound sections through four chambers of the heart and lungs.

Material and methods. In the course of the study, sections of 10 torsos of fetuses of both sexes were studied at 18-22 weeks of gestation without signs of pathology. The fetuses were obtained as a result of interruption of physiological pregnancy in healthy women for social reasons in compliance with ethical and deontological norms. The study was carried out using the following methods: macromicroscopic preparation, the N.I. Pirogov method of cuts, histotopographic method, morphometry method, followed by statistical data processing.

Results. Three groups of sections were performed and described during the study: a section at the level of the Th_V lower border, at the level of the Th_{VI}-Th_{VII} disk and at the level of the Th_{VII} body. The sections were obtained in planes corresponding to ultrasound images conducted through four chambers of the heart and lungs (according to International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology recommendations). It was revealed that the largest number of heart internal structures is visualized on a section at the level of the Th_{VI}-Th_{VII} vertebrae disk. At this level, the anteroposterior and transverse dimensions of the section were 41.9±0.5 mm and 47.3±0.8 mm respectively. The dimensional characteristics of the heart had the greatest values in this section: the longitudinal size of the heart was equal to 23.1 ± 0.5 mm, the transverse size was 21.26 ± 0.6 mm. Based on this, it is advisable to perform ultrasound sections with skeletotopic reference to the level of the Th_{VI}-Th_{VII} intervertebral disc during screening ultrasound examination of fetuses in the second trimester. At the same time, the levels of the Th_V lower border and the Th_{VII} body allow to receive a more detailed study of other organs and structures of the chest visualized on these sections (lungs, esophagus, descending aorta, thoracic vertebrae).

Conclusions. The combination of ultrasound examination based on a fundamental anatomical database will improve the diagnosis of congenital malformations during screening.

Key words: sections, fetus, ultrasound examination, heart, lungs.

Стандарты ультразвукового скринингового обследования беременных женщин предусматривают проведение исследований в 11-14 недель и в 19-21 неделю беременности для антенатальной оценки развития плода [1]. При этом наиболее информативными являются исследования во время второго скрининга, так как многие отклонения в развитии плода проявляются только на этом сроке беременности [3]. Раннее и более точное выявление аномалий развития плода позволяет спрогно-

зировать ведение беременности, выполнить при необходимости их внутриутробную коррекцию и в случае преждевременного родоразрешения выходить глубоко недоношенных новорожденных.

Официальные рекомендации международной профессиональной организации ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology), используемые российской ассоциацией специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ)

по проведению рутинного ультразвукового исследования плода в первом и втором триместрах беременности, включают в себя исследование анатомии плода, которое проводится путем анализа данных, полученных при проведении 20 ультразвуковых срезов [4]. Одним из таких срезов является срез в 7-й плоскости, проходящей через 4 камеры сердца и легкие. Все это создает предпосылки для создания и расширения фундаментальных анатомических сведений об органах и структурах плода с учетом особенностей его ультразвукового исследования.

Проведенный анализ имеющихся литературных источников показал, что исследования анатомических срезов, коррелирующих с ультразвуковыми данными, единичны и не детализированы. Они в основном касаются отдельных органов, а не совокупности органов и структур на срезах [2,5,6].

Цель исследования – дать описательную и количественную характеристику органов и структур грудной клетки у плода человека 18–22 недель развития на срезах, коррелирующих с ультразвуковыми данными через четыре камеры сердца и легкие.

Материал и методы

В работе с использованием гистотопграфического метода и распилов по Н.И. Пирогову выполнены срезы 10 торсов плодов человека без пороков развития. Плоды получены при прерывании беременности по социальным показаниям у здоровых женщин (с соблюдением юридических и деонтологических требований) на сроке гестации 18–22 недель. Первоначальным этапом работы стало скелетирование грудных позвонков для точного определения уровня среза. В ходе работы использован секционный материал из коллекции кафедры анатомии человека, собранный до 2012 года. Секционные срезы выполнены в плоскостях, коррелирующих с ультразвуковыми изображениями, проведенными через четыре камеры сердца и легкие у плодов соответствующей возрастной группы. Все полученные морфометрические данные обработаны с помощью вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В ходе настоящего исследования у плодов 18–22 недель развития были выявлены три группы срезов, на которых отчетливо определяются сердце и легкие на уровне нижнего края Th_V через диск Th_{VI} – Th_{VII} и через тело Th_{VII} . На всех трех уровнях срезов визуализируются пищевод и нисходящая часть аорты. Было выявлено, что четыре камеры сердца начинают определяться в пределах среза на

уровне нижнего края Th_V позвонка (рис.1). Переднезадний размер среза на данном уровне, представлен расстоянием между внешними краями с учетом мягких тканей. Он составил $41,6 \pm 0,6$ мм, поперечный – $47,4 \pm 0,4$ мм. При этом продольный размер сердца, измеренный вдоль оси сердца, составил $22,9 \pm 0,3$ мм, поперечный – $19,05 \pm 0,5$ мм. Наибольший поперечный размер сердца соответствовал уровню проекции предсердно-желудочковых отверстий. Измерение легких показало, что переднезадний размер правого легкого на срезах был равен $28,6 \pm 0,6$ мм, левого – $32,0 \pm 0,5$ мм, поперечный размер правого легкого – $19,5 \pm 0,8$, левого – $16,3 \pm 0,5$ мм. На уровне нижнего края Th_V также визуализируется пищевод (рис. 1), который имеет практически округлую форму, его переднезадний размер составил $3,5 \pm 0,2$ мм, поперечный – $3,7 \pm 0,3$ мм. Пищевод располагается на расстоянии $1,6 \pm 0,1$ мм от позвонка. Переднезадний и поперечный размеры грудного позвонка, измеренные между передней поверхностью тела и верхушкой остистого отростка, составили $13,5 \pm 0,2$ мм и $19,6 \pm 0,3$ мм соответственно.

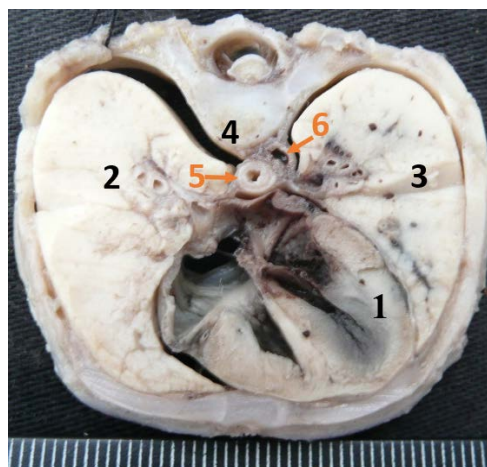


Рис. 1. Фото горизонтального среза торса плода на уровне нижнего края Th_V . Возраст плода – 22 недели, пол – мужской. Вид сверху: 1 – сердце; 2 – правое легкое; 3 – левое легкое; 4 – грудной позвонок; 5 – пищевод; 6 – нисходящая аорта

Наиболее полную визуализацию структур на срезе четырехкамерного сердца у плодов 18–22 недель можно оценить на уровне диска Th_{VI} – Th_{VII} . На этом уровне сердце занимает центральную часть среза с небольшим смещением влево, верхушка сердца направлена влево, также визуализируются полости всех четырех камер сердца со своими структурами: двустворчатый и трехстворчатый клапаны, межжелудочковая и межпредсердная перегородки сердца, сосочковые мышцы и мясистые трабекулы. На этом уровне переднезадний и поперечный размеры среза, в отличие от среза на уровне нижнего края Th_V ,

изменяются незначительно, составляя $41,9 \pm 0,5$ мм и $47,3 \pm 0,8$ мм соответственно.

Продольный размер сердца, измеренный вдоль его оси от области основания до верхушки, на уровне данного среза увеличился до $23,1 \pm 0,5$ мм, поперечный размер – до $21,26 \pm 0,6$ мм. Так как сердце смещено влево, на срезе видна значительная асимметрия между правым и левым легким: переднезадний размер среза правого легкого составил $31,3 \pm 0,6$ мм, у среза левого легкого – $28 \pm 0,7$ мм. В то же время поперечный размер среза легких, измеренный как наибольшее расстояние между реберной и средостенной поверхностями легких, имеет схожие числовые значения: справа – 13,9 мм, слева – 13,6 мм. К задней поверхности левого предсердия с небольшим смещением вправо вплотную прилежит грудной отдел пищевода. Отверстие пищевода у плодов изученной возрастной группы неправильной формы, его переднезадний размер был равен $4,8 \pm 0,3$ мм, поперечный – $2,9 \pm 0,4$ мм. Кроме того, можно отметить, что пищевод прилежит к средостенной поверхности правого легкого вплотную, а расстояние до левого легкого составляло $1,9 \pm 0,4$ мм, расстояние от пищевода до позвонка оставалось прежним – $1,6 \pm 0,3$ мм (рис. 2).

Нисходящая аорта (грудная) прилежала к телу позвонка на данном уровне, ее переднезадний диаметр составил $2,5 \pm 0,2$ мм, поперечный – $2,2 \pm 0,4$ мм (рис. 2).

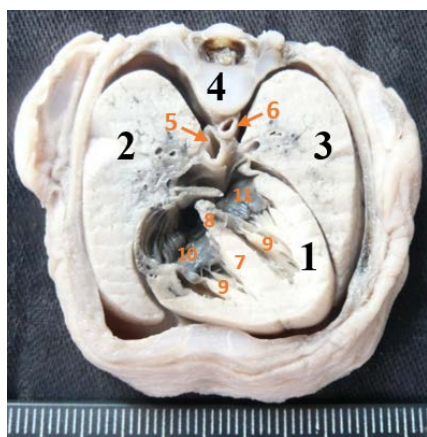


Рис. 2. Фото горизонтального среза торса плода на уровне диска Th_{VI}- Th_{VII}. Возраст плода – 22 недели, пол – мужской. Вид сверху: 1 – сердце; 2 – правое легкое; 3 – левое легкое; 4 – грудной позвонки; 5 – пищевод; 6 – нисходящая аорта; 7 – межжелудочковая перегородка; 8 – межпредсердная перегородка; 9 – сосочковые мышцы; 10 – трехстворчатый клапан; 11 – двустворчатый клапан

Третья группа срезов торсов соответствовала уровню тела Th_{VII} (рис. 3). Поперечный размер среза на этом уровне значительно увеличивается и составляет в среднем $51,6 \pm 0,9$ мм, переднезадний – $45,9 \pm 0,6$ мм. В

то же время продольный размер сердца на данном уровне уменьшается до $20 \pm 0,5$ мм, поперечный – до $18,4 \pm 0,6$ мм. В отличие от параметров сердца продольные и поперечные размеры срезов легких увеличиваются справа до $34,4 \pm 0,7$ мм и $16,9 \pm 0,5$ мм, слева до $28,9 \pm 0,5$ мм и $14,3 \pm 0,3$ мм соответственно. Пищевод при этом также сохраняет округлую форму, его переднезадний размер составляет $3,6 \pm 0,2$ мм, поперечный – $3,2 \pm 0,3$ мм. Значительно увеличивается расстояние между пищеводом и позвонком – до $4,1 \pm 0,6$ мм. Нисходящая аорта на этом уровне не изменяет своего положения относительно позвонка, ее переднезадний и поперечный размеры меняются незначительно: $2,6 \pm 0,3$ мм и $2,3 \pm 0,3$ мм соответственно.

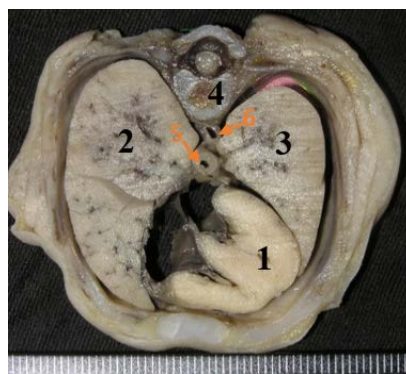


Рис. 3. Фото горизонтального среза торса плода на уровне тела Th_{VII}. Возраст плода – 22 недели, пол – женский. Вид сверху: 1 – сердце; 2 – правое легкое; 3 – левое легкое; 4 – грудной позвонки; 5 – пищевод; 6 – нисходящая аорта

Исходя из этого, несмотря на то, что на всех срезах визуализируются четыре камеры сердца и легкие, на срезе на уровне межпозвоночного диска Th_{VI}- Th_{VII} наиболее полно отображаются структуры камер сердца – створчатые клапаны, межпредсердная и межжелудочковые перегородки, мясистые трабекулы. Количественные параметры сердца на этом срезе имеют наибольшие значения. В то же время срезы на других уровнях позволяют дополнить сведения и более детально изучить легкие, пищевод и нисходящую часть аорты. Для получения наиболее подробных сведений целесообразно использовать все уровни срезов.

Заключение

Таким образом, количественная характеристика органов и структур грудной клетки у плодов человека 18-22 недель развития на срезах, коррелирующих с ультразвуковыми данными через четыре камеры сердца и легкие со скелетотопической привязкой послужит основой для правильной интерпретации ультразвукового исследования органов и структур плода при проведении скринингового обследования.

Сведения об авторах статьи:

Гулина Юлия Владимировна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. М. Горького, 45. E-mail: yuliya_gulina@bk.ru.

Лященко Диана Наилевна – д.м.н., зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. М. Горького, 45. E-mail: lyaschenkod@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».
2. Anatomy of the normal fetal heart: The basis for understanding fetal echocardiography /B. Picazo-Angelin [et al] // Annals of Pediatric Cardiology. – 2019. – V. 11, Is 2. – P.164-173.
3. Edwards, L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies/ L. Edwards, L. Hui // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine xxx. – 2017. – P. 1-10. URL:https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.005
4. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan/ L.J. Salomon [et al]// Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2022. – 17 p.
5. The construction and application of an ultrasound and anatomical cross-sectional database of structural malformations of the fetal heart/ Z-J. Yang [et al.]// Prenatal Diagnosis. – 2020. – V.40. – P.892-904.
6. The ultrasonic microsurgical anatomical comparative study of the CHD fetuses and their clinical significance /Xiaosong Li [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – 10 p. http://dx.doi.org/10.1155/2015/520394.

REFERENCES

1. Prikaz MZ RF ot 20 oktyabrya 2020 g. N 1130n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya» (About the approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile «obstetrics and gynecology»). (in Russ)
2. B. Picazo Angelin [et al.] Anatomy of the normal fetal heart: The basis for understanding fetal echocardiography. Annals of Pediatric Cardiology.2019; 11(2):164-173. (in Engl)
3. Edwards L., Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine xxx. 2017: 1-10. URL:https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.005 (in Engl)
4. L.J. Salomon [et al.] ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2022:17.
5. Yang Z-J, [et al.] The construction and application of an ultrasound and anatomical cross-sectional database of structural malformations of the fetal heart. Prenatal Diagnosis. 2020; 40:892–904. (in Engl)
6. Xiaosong Li [et al.] The ultrasonic microsurgical anatomical comparative study of the CHD fetuses and their clinical significance. Bio-Med Research International. 2015:10 http://dx.doi.org/10.1155/2015/520394 (in Engl)

УДК 611.013:611.96

© Е.Ю. Студеников, Э.Н. Галеева, 2023

Е.Ю. Студеников, Э.Н. Галеева

СИНТОПИЯ ЖЕЛУДКА ЧЕЛОВЕКА НА 16-22-Й НЕДЕЛЕ ГЕСТАЦИИ

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Оренбург

Цель. Получение новых сведений по синтопии частей желудка в 16-22-ю недели промежуточного плодного периода онтогенеза человека.

Материал и методы. Изучено 40 плодов человека обоего пола в возрасте от 16 до 22 недель онтогенеза. В работе сформированы четыре возрастные группы (16-17, 18-19, 20-21 и 22 недели) с разбивкой в 2 недели. Проведены методы: макромикроскопического препарирования, метод распилов по Н.И. Пирогову, методы морфометрии, гистотопографический, статистического анализа и фотографический.

Результаты. В работе представлены результаты изучения синтопии кардиальной части, дна, тела и пилорической части желудка плода человека с рядом расположенными органами брюшной полости, а также динамика изменений в возрастном интервале с 16 по 22 неделю пренатального развития.

Выводы. 1. Особенности синтопии различных частей желудка человека в 16-22 недель: слабовыраженный контакт с диафрагмой, передняя стенка в области тела желудка практически полностью прикрыта долями печени, малая кривизна соприкасается на большем протяжении с хвостатой долей печени, отсутствует контакт с левой почкой. 2. На всем протяжении исследуемого периода идет плотное сопряжение задней стенки желудка с левым надпочечником. 3. Печеночно-дуоденальная, печеночно-желудочная, желудочно-диафрагмальная и желудочно-селезеночная связки хорошо определяются. 4. Преджелудочная и сальниковая сумки в 16-22 недели онтогенеза представляют собой щелевидные промежутки. 5. Горизонтальные и сагиттальные распилов позволяют определить характерные особенности синтопии желудка.

Полученные данные расширяют и дополняют имеющиеся сведения по возрастной анатомии и топографии желудка у новорожденных, детей и лиц зрелого возраста. Полученные новые данные по синтопии желудка представляют профессиональный интерес для морфологов и клиницистов.

Ключевые слова: желудок, синтопия желудка, плод человека, фетальная анатомия.

E.Yu. Studenikov, E.N. Galeeva

HUMAN STOMACH SYNTOPIA AT 16-22 WEEKS OF GESTATION

Objective. Obtaining new information on the syntopy of parts of the stomach at 16-22 weeks of the intermediate fetal period of human ontogenesis.

Material and methods. 40 fetuses of both sexes aged from 16 to 22 weeks of ontogenesis were studied. Four age groups were formed in the work (16-17, 18-19, 20-21 and 22 weeks), of 2 weeks layout. The method of macromicroscopic preparation, bone cut-

ting according to the method of N.I. Pirogov, methods of morphometry, histotopographic, statistical analysis, and photographic method were used.

Results. The article presents the results of studying the syntopia of the cardia, fundus, body and pyloric part of the human fetus stomach with adjacent abdominal organs, as well as the dynamics of changes in the age range from 16 to 22 weeks of prenatal development.

Conclusions. 1. Syntopy features of various parts of the human stomach at 16-22 weeks include a weakly expressed contact with the diaphragm, the anterior wall in the area of the stomach body that is almost completely covered by the lobes of the liver, a small curvature contact with the caudate lobe of the liver for a longer distance, no contact with the left kidney. 2. Throughout the study period, there is a tight coupling of the posterior wall of the stomach with the left adrenal gland. 3. Hepatic-duodenal, hepatic-gastric, gastro-diaphragmatic, and gastro-splenic ligaments are well defined. 4. The pregastric and omentum sacs at 16-22 weeks of ontogenesis are slit-like gaps. 5. Horizontal and sagittal cuts make it possible to determine the characteristic features of gastric syntopia.

The data obtained expand and add new information to the facts already available on the age-related anatomy and topography of the stomach in newborns, children, and adults. The obtained new data on gastric syntopia are of professional interest to morphologists and clinicians.

Key words: stomach, stomach syntopia, human fetus, fetal anatomy.

Процесс развития и формирования частей желудка в пренатальном периоде онтогенеза человека занимает существенный и продолжительный временной промежуток, где происходят процессы сложных структурных преобразований элементов первичной кишки [3,5]. В современном мире заболевания желудка являются неотъемлемой частью всех заболеваний желудочно-кишечного тракта, способных влиять на работу внутренних органов и систем, а заболевания, возникшие у детей, требуют пристального внимания. Самым маленьким пациентом считается плод, родившийся в 22 недели гестации, он требует особых условий выхаживания, диагностики и лечения. В связи с этим, развивающаяся современная перинатология является одним из самых перспективных направлений в становлении медицины плода. Научный интерес был и остается неиссякаемым в вопросах изучения закономерностей органо- и гистогенеза внутренних органов, что способствует раскрытию сложных механизмов взаимодействия матери и плода. Фундаментом в разработке этого вопроса является фетальная анатомия человека [1,6,7]. Для клиницистов особо важным является промежуточный плодный период онтогенеза, в котором завершен процесс органогенеза, но идет активное становление анатомии и топографии внутренних органов. Научных работ, посвященных изучению вопросов топографии и анатомии частей желудка в 16-22 неделю пренатального плодного периода онтогенеза человека в мировой научной литературе практически не представлено, отсутствуют содержательные работы, информация в которых скудна и малочисленна, между тем сведения по пренатальной топографии и анатомии желудка важны для разрешения многих вопросов, связанных с возникновением врожденных уродств и аномалий желудочно-кишечного тракта плода [2,4,8].

Цель исследования – получение новых сведений по синтопии желудка в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека.

Материал и методы

Изучено 40 плодов человека обоего пола в возрасте от 16 до 22 недель онтогенеза. Плодный материал был разбит на четыре возрастные группы (16-17 недель, 18-19 недель, 20-21 и 22 недели). В работе использованы: метод макромикроскопического препарирования, метод распилов по Н.И. Пирогову, методы морфометрии, гистотопографический, метод статистического анализа и метод фотографический.

Результаты и обсуждение

В изучаемом возрастном периоде онтогенеза человека при макроскопическом исследовании, при вскрытии живота отчетливо определяются выраженные доли печени, которые занимают практически все пространство полости живота плода, определяются петли тонкой и толстой кишок.

На макропрепаратах после удаления долей печени и на влажных препаратах «Пироговские распилы» на 16-22 неделях развития плода отчетливо определяется желудок с характерной для него формой и положением, где дифференцируются все его части. Четко визуализируются кардиальная часть, дно, кардиальная вырезка, тело, большая и малая кривизна и пилорическая часть желудка. Угловая вырезка слабо выражена. Изменение положения частей желудка, которое удалось установить с помощью использованной нами системы многомерных координат (рис. 1).

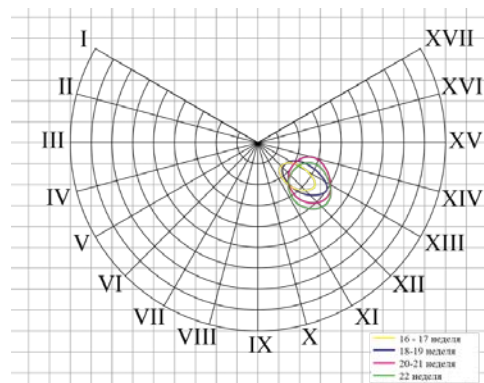


Рис. 1. Схема изменения положения дна желудка в период с 16 по 22-ю неделю пренатального плодного периода онтогенеза человека на горизонтальном срезе

Желудок плода на 16-22 неделе развития располагается в области верхнего этажа брюшной полости. Его ограничивает небольшое пространство соседствующих рядом органов: сверху, в области кардиальной части – участок диафрагмы и левый надпочечник, позади – поджелудочная железа с ее головкой, телом и хвостом, спереди – нижний край левой доли печени, снизу – поперечная ободочная кишка и ее брыжейка, а также петли тонкой кишки, справа – хвостатая доля печени, слева – висцеральная поверхность селезенки (рис. 2).

Положение желудка в указанные возрастные периоды вертикальное. Протяженность (продольная ось органа) направлена слева направо (кардиальная часть, дно и тело) и сзади наперед (нижняя треть тела и пилорическая часть желудка).

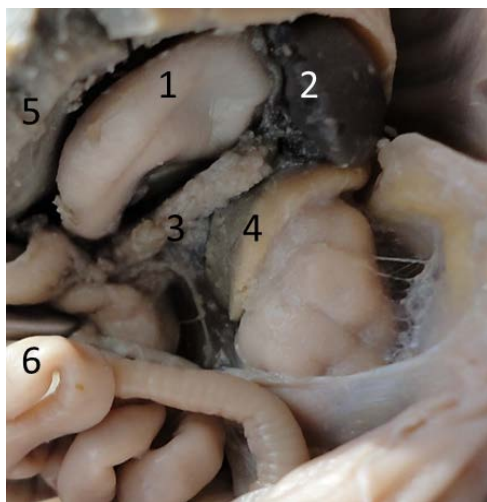


Рис. 2. Фрагмент полости живота и синтопия желудка в 16-22 недели пренатального периода онтогенеза человека при макроscopicком исследовании. Фото макропрепарата. Увеличено в 7 раз. Протокол №140, плод человека 17-16 недель, пол женский: 1 – желудок (отведен вверх, хорошо определяется его задняя стенка); 2 – селезенка; 3 – поджелудочная железа; 4 – левый надпочечник; 5 – доля печени; 6 – участок петель тонкой и ободочной кишок

Из-за компактного расположения внутренних органов брюшной полости плода и относительно больших размеров долей печени желудок несколько смещается влево, вниз и кзади. На висцеральной поверхности левой доли печени наблюдается вдавление, обусловленное тесным прилеганием дна желудка. Своей передней стенкой тело желудка плотно прилежит к левой и квадратной долям печени, которые полностью его прикрывают. В проекции малой кривизны желудка располагается хвостатая доля печени. В области большой кривизны желудка определяется тесный контакт с участком селезенки, левым надпочечником и небольшим фрагментом диафрагмы. К пилорической части желудка прилежат участки хвостатой доли печени и петли кишок.

На протяжении всего исследуемого периода левый надпочечник располагается по задней стенке в области кардиальной части дна желудка и верхней трети тела желудка плода. На ранних стадиях развития (16-17 недель внутриутробного периода) левый надпочечник расположен в области заднего участка кардиальной части желудка.

По большой кривизне к области верхней трети тела желудка прилежит висцеральная поверхность селезенки. В ряде наблюдений по большой кривизне желудка определяется выраженное вдавление. Достаточно хорошо дифференцируются печеночно-дуоденальная, печеночно-желудочная, желудочно-диафрагмальная и желудочно-селезеночная связки.

Задняя поверхность пилорической части и нижней трети тела желудка прилежит к головке, телу и хвосту поджелудочной железы. Снизу к желудку примыкают петли тонкой кишки, поперечная ободочная кишка и ее брыжейка.

Определяются формирующиеся преджелудочная и сальниковые сумки, которые на данном этапе онтогенеза представляют собой щелевые промежутки. На 16-22 неделях форма и положение преджелудочной сумки не совпадают с ее границами в последующие периоды онтогенеза человека. В исследуемом периоде у плода был также определен уровень пищеводно-желудочного перехода с проекцией границ в области тела Th_{IX} , на высоте Th_{VIII} ребра, по окологрудной линии слева.

Горизонтальные и сагиттальные распилы позволяют определить характерные особенности синтопии частей желудка плода на 16-22 неделях развития.

Заключение

В результате исследования были определены особенности синтопии различных частей желудка на сроке 16-22 недели развития: слабовыраженный контакт с диафрагмой, передняя стенка в области тела желудка практически полностью прикрыта долями печени, малая кривизна соприкасается на большем протяжении с хвостатой долей печени, отсутствует контакт с левой почкой, и на всем протяжении исследуемого периода идет плотное сопряжение задней стенки желудка с левым надпочечником. Определено, что хорошо дифференцируются печеночно-дуоденальная, печеночно-желудочная, желудочно-диафрагмальная и желудочно-селезеночная связки. Преджелудочная и сальниковая сумки в срок 16-22 недели онтогенеза представляют собой щелевидные про-

межутки. Горизонтальные и сагиттальные распилы позволяют определить характерные особенности синтопии желудка. Таким образом, выявленные особенности топографии и

анатомии отделов желудка на 16-22 неделях представляют собой фундаментальную основу для специалистов различных профилей медицины плода.

Сведения об авторах статьи:

Студеников Евгений Юрьевич – ассистент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: eotzyvy@mail.ru.

Галеева Эльвира Науфатовна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: galeewa.elwira@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева, Е.Н. Современные подходы к изучению плодового фенотипа в эру генетического ультразвука/ Е.Н. Андреева, Н.О. Одегова// SonoAce Ultrasound – журнал по ультразвукографии. – 2020, №32. – С. 3-31.
2. Воеводин, С.М. Значение 3D и 4D эхографии в I-м триместре для профилактики рождения детей с пороками развития / С.М. Воеводин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Т.5, №1(17). – С.74-75.
3. Кернесюк, Н.Л. Изменение размеров желудка и его отделов в раннем постнатальном онтогенезе человека / Н.Л. Кернесюк, Е.Ю. Левчик, И.В. Вилкова // Морфология. – 1997. – № 1. – С. 81-84.
4. Медведев М.В. Нормальная ультразвуковая анатомия плода / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник. – М.: Реал Тайм, 2008. – 152 с.
5. Молдавская, А.А. Онтогенез и морфофункциональные особенности строения органов пищеварительного тракта / А.А. Молдавская // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 3. – С. 63-66.
6. Петренко, В.М. Эволюционные основы органогенеза человека: некоторые аспекты механики развития // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12-7. – С. 1247-1251; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8128> (дата обращения: 04.12.2022).
7. Adzick N.S. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future / N.S. Adzick // Semin. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol.22, №1. – P.10-17.
8. Galeeva E.N. Features of the topography of the upper floor organs of abdominal cavity in human fetuses of the 20-22 weeks of development/ E.N. Galeeva, D.N. Liashchenko, O.V. Ulyanov, G.A. Popov, V.A. Pavlov, S.V. Lisitskaya //Abstracts part I, 27th International Symposium on Morphological Sciences - ISMS 2021.–Annals of Anatomy, 230S1 (2020).– 151532.– P. 31.

REFERENCES

1. Andreeva E.N., Odegova N.O. Modern approaches to the study of the fetal phenotype in the era of genetic ultrasound. SonoAce Ultrasound - Journal of Ultrasonography. 2020; (32):3-31. (In Russ)
2. Voevodin S.M. The value of 3D and 4D echography in the first trimester for the prevention of the birth of children with malformations. Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics.2015;1 (17): 74-75. (In Russ)
3. Kernesjuk N.L., Levchik E.Ju., Vilkova I.V. Izmenenie razmerov zheludka i ego otdelov v rannem postnatal'nom ontogeneze cheloveka (Changes in the size of the stomach and its departments in early postnatal human ontogenesis). Morfologiya. 1997;1:81-84. (In Russ)
4. Medvedev M.V., Altynnik N.A. Normal'naya ul'trazvukovaya anatomiya ploda (Normal ultrasound anatomy of the fetus). Moscow: Real Taim. 2008:152. (In Russ)
5. Moldavskaya A.A. Ontogenez i morfofunktsional'nye osobennosti stroeniya organov pishchevaritel'nogo trakta (Ontogenesis and morphofunctional features of the structure of the digestive tract). Fundamental'nye issledovaniya. 2006; (3): 63-66. (In Russ)
6. Petrenko V.M. Evolutionary foundations of human organogenesis: some aspects of the mechanics of development. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;12(7):1247-1251; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=8128> (date of access: 12/04/2022). (In Russ)
7. Adzick N.S. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. Semin. Pediatr. Surg. 2013; 22 (1):10-17. (In Engl)
8. Galeeva E.N., Liashchenko D.N., Ulyanov O.V., Popov G.A., Pavlov V.A., Lisitskaya S.V. Features of the topography of the upper floor organs of abdominal cavity in human fetuses of the 20-22 weeks of development. Abstracts part I, 27th International Symposium on Morphological Sciences - ISMS 2021.Annals of Anatomy, 230S1 (2020);151532: 31. (In Russ)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 547.461.3:547.825
© Коллектив авторов, 2023

И.В. Биби́к¹, А.А. Изосимов², К.А. Фролов^{1,3},
В.В. Доценко^{3,4}, С.Г. Кривоколыско^{1,3}, Е.Ю. Биби́к^{1,5}
**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
3-АМИНОТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ
С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**
¹ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки», г. Луганск
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа
³НИЛ «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет
имени Владимира Даля», г. Луганск
⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», г. Краснодар
⁵ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», г. Белгород

Новые соединения из группы производных цианотиоацетамида представляют особый интерес для ученых фармацевтического и медицинского профилей. Ранее нами установлено, что отдельные производные конденсированных 3-аминотиено[2,3-в]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов обладают выраженной антиэкссудативной активностью с анальгетическими свойствами.

Цель исследования. Изучение острой пероральной токсичности новых синтезированных нами наиболее перспективных в плане создания анальгетиков конденсированных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина.

Материал и методы. Исследование проводилось в соответствии с Межгосударственным стандартом ГОСТ 32644-2014 (OECD, Test №423:2001, IDT) на 60 белых лабораторных крысах-самках массой 180-220 г. Соединения в виде водной взвеси вводили однократно внутривентрикулярно в дозах 5, 50, 300 и 2000 мг/кг.

Результаты. За весь период наблюдения ни одного случая гибели крыс опытных групп не было зарегистрировано ни в одной из указанных дозировок. Нулевая летальность крыс, получавших новые производные 3-аминотиено[2,3-в]пиридина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 в дозе 2000 мг/кг, позволила отнести их к 5 классу токсичности. Средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов группы испытуемых животных (LD₅₀) новых производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина находится в пределах >5000 мг/кг.

Заключение. Четыре исследуемых производных новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-в]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты с лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383, относятся при пероральном введении к 5-му классу токсичности (малотоксичные соединения).

Ключевые слова: конденсированные тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины, острая пероральная токсичность, крысы, анальгетическая активность.

I.V. Bibik, A.A. Izosimov, K.A. Frolov,
V.V. Dotsenko, S.G. Krivokolysko, E.Yu. Bibik
**INVESTIGATION OF ACUTE ORAL TOXICITY
OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-B]PYRIDINES
AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES WITH POTENTIAL ANALGESIC ACTIVITY**

New compounds from cyanothioacetamide derivatives are of particular interest to pharmaceutical and medical scientists. We have previously established that certain derivatives of fused 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines have pronounced antiexudative activity with analgesic properties.

Purpose of research. The study of acute oral toxicity of new condensed derivatives of thienopyridine and 1,4-dihydropyridine synthesized by us, the most promising in terms of creating analgesics.

Material and methods. The study was conducted in accordance with the Interstate Standard GOST 32644-2014 (OECD, Test No. 423:2001, IDT) on 60 white laboratory female rats weighing 180-220 g. Compounds in the form of an aqueous suspension were administered once intragastrically at doses of 5, 50, 300, and 2000 mg/kg.

Results. For the entire period of observation, not a single case of death of rats of the experimental groups was registered in any of the indicated dosages. Zero lethality of rats treated with new derivatives of 3-aminothieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydropyridine with laboratory codes AZ023, AZ331, AZ420 and AZ383 at a dose of 2000 mg/kg allowed them to be assigned to the 5th toxicity class. LD₅₀ for new derivatives of thienopyridine and 1,4-dihydropyridine is >5000 mg/kg.

Conclusion. Four studied derivatives of new heterocyclic compounds containing 3-aminothieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydropyridine fragments with AZ023, AZ331, AZ420 and AZ383 laboratory codes belong to the 5th toxicity class (low toxicity compounds).

Key words: condensed thienopyridines, 1,4-dihydropyridines, acute oral toxicity, rats, analgesic activity.

Проблема эффективности и безопасности использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в клинической прак-

тике на сегодняшний день является насущной. Данные эпидемиологических исследований последнего десятилетия свидетельствуют о том,

2014 (OECD, Test №423:2001, IDT) [20] на 60 белых лабораторных крысах-самках (именно крысы женского пола рекомендуются для определения исследования по требованиям стандарта) массой 180-220 г в фармакологической лаборатории ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки». Животные произвольно были распределены на контрольную группу и 4 опытные группы по числу исследуемых новых дериватов конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридина. Соединения в виде водной взвеси вводили однократно внутрижелудочно в дозах 5, 50, 300 и 2000 мг/кг согласно схеме (рис. 2). Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды.

При изучении острой пероральной токсичности клиническое наблюдение за каждым животным проводили в течение первых суток после введения препарата и ежедневно в течение последующих 14 дней. Фиксировали и отражали в первичной документации общее состояние животных, показатель летальности и особенности их поведения. При этом рас-

считывались следующие качественные признаки их состояния и поведения: интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координация движений, тонус скелетных мышц, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частота и глубина дыхательных движений, состояние шерстяного покрова, органов чувств, положение хвоста и конечностей, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи. В качестве характерного количественного признака состояния животных принята температура тела при максимальных дозах исследуемых соединений. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость [21]. Статистическую значимость отличий рассчитывали по T(W)-критерию Уилкоксона [22].

Результаты и обсуждение

Установлено, что по количественному признаку температуры тела крыс отличий не наблюдается (табл.1).

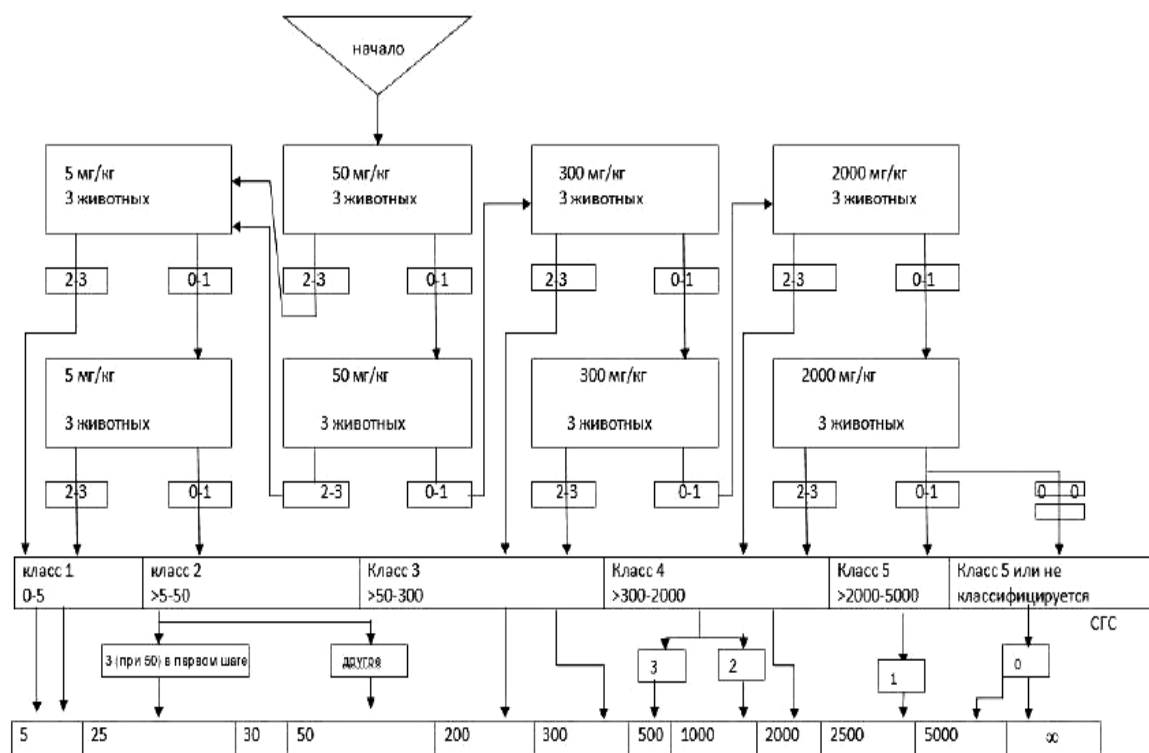


Рис. 2. Схема введения ранее неизученных производных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов, начиная с дозировки 50 мг/кг

Таблица 1

Первый шаг в подсчете T(W)-критерия (значение температуры тела крыс) –
вычитание каждого индивидуального значения «до» из значения «после»

Группа	До измерения, $t_{до}, ^\circ\text{C}$	После измерения, $t_{после}, ^\circ\text{C}$	Разность ($t_{до}-t_{после}$), $^\circ\text{C}$	Абсолютное значение разности
Контрольная	36,8	36,9	0,1	0,1
AZ-023, 2000 мг/кг	36,8	36,9	0,1	0,1
AZ-331, 2000 мг/кг	36,7	36,5	-0,2	0,2
AZ-383, 2000 мг/кг	37,0	36,8	-0,2	0,2
AZ-420, 2000 мг/кг	36,7	37,0	0,3	0,3

Далее о токсическом действии соединений судили по общему состоянию животных и их выживаемости. Как видно из приведенных в табл. 2 данных, на протяжении всего периода наблюдений нами не зарегистрировано ни одного случая гибели животных опытных групп, получавших изучаемые образцы дериватов цианотиоацетамида. Увеличение концентрации вводимых внутрижелудочно в организм животных опытных групп ранее неизвестных соединений с лабораторными шифрами AZ-023, AZ-331, AZ-383, AZ-420 из ряда производных цианотиоацетамида не стало причиной летального исхода ни одного животного.

В течение первого часа после введения исследуемых соединений крысы проявляли интерес к воде и корму. Их поведенческая активность, реакции на звуковые и световые раздражители соответствовали таковым у крыс контрольной группы. Ни одно из животных не принимало бокового положения в течение первых трех часов после перорального введения соединений зондирования. Нулевая летальность крыс, получавших новые производные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 в дозе 2000

мг/кг, позволила отнести их к 5-му классу токсичности по классификации OCED.

Схема введения исследуемых соединений, приведенная на рис.2, согласно используемого стандарта указывает на то, что LD₅₀ для новых производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 составляет более 5000 мг/кг.

На протяжении вторых – пятых суток все животные контрольной и опытных групп после внутрижелудочного введения производных были активны, у них сохранялся аппетит и потребность в воде. За весь период эксперимента масса тела крыс опытных и контрольной групп не имела достоверно значимых отличий.

Видимых признаков нарушения координации движений, заторможенности, интоксикации у крыс, получавших производные конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов, нами также не было обнаружено. Ввиду отсутствия у лабораторных животных каких-либо нежелательных реакций, увеличение дозировки свыше 2000 мг/кг с целью оценки острой пероральной токсичности согласно методическим рекомендациям нецелесообразно.

Таблица 2

Данные, характеризующие токсичность конденсированных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина в острых опытах на лабораторных животных (препараты введены крысам внутрижелудочно)

Группа животных	Доза, мг/кг	Число животных			Летальность, %
		общее	погибшие	выжившие	
Контрольная	0	3	0	3	0
1-ая опытная группа лабораторных животных					
AZ-023	5	3	0	3	0
AZ-023	50	3	0	3	0
AZ-023	300	3	0	3	0
AZ-023	2000	3	0	3	0
2-ая опытная группа лабораторных животных					
AZ-331	5	3	0	3	0
AZ-331	50	3	0	3	0
AZ-331	300	3	0	3	0
AZ-331	2000	3	0	3	0
3-я опытная группа лабораторных животных					
AZ-383	5	3	0	3	0
AZ-383	50	3	0	3	0
AZ-383	300	3	0	3	0
AZ-383	2000	3	0	3	0
4-я опытная группа лабораторных животных					
AZ-420	5	3	0	3	0
AZ-420	50	3	0	3	0
AZ-420	300	3	0	3	0
AZ-420	2000	3	0	3	0

Таким образом, учитывая алгоритм определения класса токсичности и среднелетальной дозы новых гетероциклических соединений, приведенный в Межгосударственном стандарте ГОСТ 32644-2014 и на рис. 2, можно сделать вывод о том, что исследуемые синтезированные нами ранее неизвестные конденсированные производные тиенопири-

дина и 1,4-дигидропиридина под лабораторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 относятся к 5-му классу токсичности.

Заключение

Четыре исследуемых производных новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты с лабо-

раторными шифрами AZ023, AZ331, AZ420 и AZ383 при пероральном введении крысам относятся к 5-му классу токсичности (малотоксичные соединения, $LD_{50} \geq 5000$ мг/кг).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45).

Сведения об авторах статьи:

Бибик Игорь Валерьевич – к.м.н., ассистент кафедры хирургической стоматологии ГУ ЛНР ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Адрес: 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г. E-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru.

Изосимов Артем Александрович – к.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: artem-is-ufa@rambler.ru.

Фролов Константин Александрович – к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России; главный инженер научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля. Адрес: 91034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20-А, корп. 7. E-mail: ka.frolov@inbox.ru.

Доценко Виктор Викторович – д.х.н., доцент, зав. кафедрой органической химии и технологий ФГБОУ ВО «КубГУ», ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля. Адрес: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149. E-mail: victor_dotsenko@mail.ru.

Кривоколыско Сергей Геннадиевич – д.х.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ ЛНР ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России; зав. научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс» ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля. Адрес: 91034, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г. E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru.

Бибик Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России. Адрес: 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г. E-mail: helen_bibik@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева, Л.И. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли / Л.И. Алексеева, П.С. Коваленко // Современная ревматология. – 2016. – №10(2). – С.50-55. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
- Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / А.Г. Вознесенский. – Ставрополь, Изд-во: Ставропольский ГМУ. – 2010. – 110 с.
- Дядык, А.И. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов / А.И. Дядык, Т.Е. Куглер // Consilium Medicum. – 2017. – №19(12). – С. 94-99. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
- Костина, И.Н. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование / И.Н. Костина, М.Ю. Огнев // Проблемы стоматологии. – 2017. – №13(2). – С.45-48. DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
- Максимов, М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов / М.Л. Максимов // Русский медицинский журнал. – 2014. – №28. – С.2015.
- Бибик, И.В. Изучение антипиретической активности тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных цианотиоцетамида / И.В. Бибик [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – №4(64). – С. 51-55.
- Доценко, В.В. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,Se,N-содержащих гетероциклов / В.В. Доценко [и др.] // Известия академии наук, Серия химическая. – 2019. – №4. – С.691-707. DOI 10.1007/s11172-019-2476-5.
- Дяченко, В.Д. Цианотиоацетамид – полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями / В.Д. Дяченко, И.В. Дяченко, В.Г. Ненайденко // Успехи химии. – 2018. – №87(1). – С.1-27. DOI 10.1070/RCR4760.
- Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines / M.M. Khan [et al.] // RSC Advances. Royal Society of Chemistry (RSC). – 2016. – Vol.6(48). – P.42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k
- Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening / D.I. Osolodkin [et al.] // S. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol.4(9). – P. 869-874. DOI: 10.1021/ml400226s.
- Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина / Е.Ю. Бибик [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – №51(8). – С.16-19. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1.
- New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity / D.S. Krivokolysko [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2021. – Vol.91(9). – P.1646-1660. DOI 10.1134/S1070363221090073
- New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies / D.S. Krivokolysko [et al.] // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2022. – Vol.48(3). – P.628-635. DOI: 10.1134/S1068162022030104
- Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина / Е.Ю. Бибик [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №18(3). – С.21-28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
- Li, X. D. Identification of thienopyridine carboxamides as selective binders of HIV-1 trans Activation Response (TAR) and Rev Response Element (RRE) RNAs / X. D. Li, L. Liu, L. Cheng // Organic & biomolecular chemistry. – 2018; Vol.16(47).-P. 9191-9196. DOI 10.1039/C8OB02753F
- Autotaxin Inhibition: Development and Application of Computational Tools to Identify Site-Selective Lead Compounds / D.D. Norman [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2013.-Vol.21(17).-P.5548-5560. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
- Gfeller, D. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules / D. Gfeller, O. Michielin, V. Zoite // Bioinformatics. – 2013. – Vol.29(23). – P.3073-3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
- Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives / I.V. Bibik [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2021/– Vol.9(2). – P.154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X
- Бибик, И.В. Болеутоляющая активность новых дериватов 3-аминотиено[2,3-b]пиридинов / И.В. Бибик // Сборник статей XLIX международной научно-практической конференции «Advances in Science and Technology». – М.: Изд-во: Научно-издательский центр «Актуальность. РФ». – 2022. – С.32-34.
- ГОСТ 32644-2014 Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности. – М.: ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 2015. – 12 с.
- Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: обработка экспериментальных данных. СПб.: HOT, 2015. – 614 с.
- Наркевич, А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – №65(6). – С. 10-15. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

REFERENCES

- Alekseeva L.I., Kovalenko P.S. Meloxicam in rheumatology practice: the history of its use in pain therapy. Modern rheumatology. 2016;10(2):50-55. (In Russ). DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-50-55
- Voznesenskij, A.G. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. 2010: 110. (In Russ)

3. Dyadyk, A.I., Kugler T.E. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):94-99 (In Russ). DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99
4. Kostina I.N., Ognev M.Yu. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of different chemical structures for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical trial. *Problems of dentistry*. 2017;13(2):45-48 (In Russ). DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
5. Maksimov, M.L. Aktual'nye voprosy effektivnosti i bezopasnosti sovremennyh nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (Topical issues of efficacy and safety of modern nonsteroidal anti-inflammatory drugs). *Russkij med. Zhurnal*. 2014;28:2015. (in Russ.)
6. Bibik I.V., Bibik E.YU., Demenko A.V., Frolov K.A., Docenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of antipyretic activity of tetrahydropyridones and hexahydroquinolines, derivatives of α -cyanothioacetamide. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2019;4(64):51-55. DOI 10.24411/2220-7880-2019-10036. (in Russ.)
7. Docenko V.V., Frolov K.A., CHigorina E.A., Hrustaleva A.N., Bibik E.YU., Krivokolysko S.G. New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N-, and Se,N-heterocycles. *Izvestiya akademii nauk, Seriya himicheskaya*. 2019;4:691-707. DOI 10.1007/s11172-019-2476-5. (in Russ.)
8. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Cianotioacetamid - polifunkcional'nyj reagent s bol'shimi sinteticheskimi vozmozhnostyami (Cyanothioacetamide - a multifunctional reagent with great synthetic capabilities). *Uspekhi himii*. 2018;87(1):1-27. DOI 10.1070/RCR4760]. (in Russ.)
9. Khan M.M. [et al.] Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry (RSC). 2016;6(48):42045–42061. (in Engl) DOI: 10.1039/c6ra06767k
10. Osolodkin D.I. [et al.] Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening. *S. Med. Chem. Lett*. 2013;4(9): 869–874. (in Engl) DOI: 10.1021/ml400226s.
11. Bibik E.Yu. Search for drugs with anti-inflammatory activity among tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Chemical and Pharmacological Journal*. 2017;51(8):16-19. (In Russ). DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
12. Krivokolysko D.S. [et al.] New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(9):1646 - 1660. (in Engl) DOI 10.1134/S1070363221090073
13. Krivokolysko D.S. [et al.] New Hybrid Molecules Based on Sulfur-Containing Nicotinonitriles: Synthesis, Analgesic Activity in Acetic Acid-Induced Writhing Test, and Molecular Docking Studies. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2022;48(3):628–635. (in Engl) DOI: 10.1134/S1068162022030104
14. Bibik E.Yu. Study of the adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3): 21-28. (In Russ). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
15. Li X. D., Liu L., Cheng L. Identification of thienopyridine carboxamides as selective binders of HIV-1 trans Activation Response (TAR) and Rev Response Element (RRE) RNAs. *Organic & biomolecular chemistry*. 2018; 16(47):9191-9196. (in Engl) DOI 10.1039/C8OB02753F
16. Norman D.D. [et al.] Autotaxin Inhibition: Development and Application of Computational Tools to Identify Site-Selective Lead Compounds. *Bioorg. Med. Chem*. 2013;21(17):5548-5560. (in Engl) DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
17. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-3079. (in Engl) DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
18. Bibik I.V. [et al.] Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;9(2):154-166. (in Engl) DOI: 10.1134/S107036322102002X
19. Bibik I.V. Boleutolayushaia aktivnost novih derivatov 3-aminothieno[2,3-b]piridinov (Analgesic activity of new derivatives of 3-aminothieno[2,3-b]pyridines). *Sbornik statey XLIX mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferencii «Advances in Science and Technology»*. Moskva, 2022:32-34 (in Russ.)
20. GOST 32644-2014 Metody ispytaniya po vozdejstviyu himicheskoy produktsii na organizm cheloveka. Ostraja peroral'naja toksichnost' – metod opredeleniya klassa ostroj toksichnosti (Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity – a method for determining the acute toxicity class). Moskva: FGUP «STANDARTINFORM», 2015:12. (in Russ.)
21. Agayanc, I.M. Azi statistiki b mire himi: Obrabotka eksperimentalnih dannih. St. Petersburg: NOT, 2015:614.
22. Narkevich, A.N., Vinogradov, K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social aspects of public health*. 2019; 65(6): 10. (In Russ). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10

УДК 615.256.55:632.938-026.86

© Коллектив авторов, 2023

Р.М. Катаева^{1,2}, В.Н. Перфилова¹, В.А. Катаев², Г.М. Латыпова²,
А.А. Федотова², Э.Ф. Аглетдинов³, З.Б. Сакипова⁴, А.К. Бошкаева⁴,
Г.Т. Жумашова⁴, Г.М. Саякова⁴, А.Ж. Масакбаев⁴, А.С. Кожамжарова⁴
**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА
НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ**

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Волгоград

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., рп. Кольцово

⁴НАО «Казахский Национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

Для системного анализа анти – или прооксидантных свойств 11-дезоксимизоростоло (11-ДМП) исследуемое соединение ежедневно вводили in vivo внутрижелудочно в 3-х дозах с последующей оценкой уровней продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в головном мозге. В ходе экспериментальных исследований установлено, что в гомогенатах клеток головного мозга наблюдались: активация каталазы на определяемых сроках введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, умеренное увеличение металлкатализируемой окислительной модификации белков (ОМБ) на 3-и и 7-е сутки введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, повышение емкости липофильной антиоксидантной защиты,

зависящее от дозы 11-ДМП. Выполненные исследования показали, что введение 11-ДМП курсами в течение 3-х и 7-ми суток характеризуется перераспределением процессов свободно-радикального окисления (СРО) в головном мозге без прооксидантного воздействия. Результаты исследований показали наиболее выраженную антиоксидантную активность исследуемого соединения при курсовом введении в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг.

Цель – определить анти- или прооксидантные свойства 11-ДМП в головном мозге при его курсовом введении в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг.

Материал и методы. Изучаемое вещество (этиловый эфир ($\pm$)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландина E1, 11-ДМП) было синтезировано и предоставлено нами для исследования лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИХ ФГБНУ УФИЦ РАН). Экспериментальные исследования проведены на 120 белых лабораторных крысах. В гомогенатах головного мозга экспериментальных животных определяли уровни первичных, вторичных и конечных продуктов: липопероксидации, окислительной модификации (карбонилирования) белков (ОМБ), активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что введение 11-ДМП не сопровождалось накоплением продуктов свободнорадикального окисления в головном мозге. Результаты исследований показывают, что курсовое введение 11-ДМП в течение 3-х и 7-ми суток сопровождается перераспределением процессов свободнорадикального окисления в головном мозге без прооксидантного действия: увеличивается мощность липофильных систем антиоксидантной защиты (АОЗ) при ограничении резервно-адаптационного потенциала белков (РАП).

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать выводы о наличии у изучаемого соединения как прямой, так и непрямой антиоксидантной активности, наиболее выраженной при курсовом (3-кратном, 7-кратном) ежедневном внутривнутреннем введении в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг.

Ключевые слова: 11-дезоксимизопростол, мизопростол, антиоксидант, головной мозг.

R.M. Kataeva, V.N. Perfilova, V.A. Kataev, G.M. Latypova,
A.A. Fedotova, E.F. Agletdinov, Z.B. Sakipova, A.K. Boshkayeva,
G.T. Zhumashova, G.M. Sayakova, A.Zh. Masakbayev, A.S. Kozhamzharova
**EFFECT OF COURSE ADMINISTRATION OF 11-DEOXYMISOPROSTOL
ON FREE RADICAL OXIDATION IN THE BRAIN**

For a systemic analysis of the anti- or pro-oxidant properties of 11-deoxymisorostole (11-DMP) in vivo, the test compound was administered intragastrically in 3 doses daily, followed by assessment of the levels of lipid peroxidation products and oxidative modification of proteins in the brain. In the course of experimental studies, it was established that activation of catalase was observed in brain cell homogenates at certain periods of administration of 11-DMP at doses of 1.0 and 2.0 mg/kg; a moderate increase in metal-catalyzed oxidative modification of proteins (OMP) on the 3rd and 7th days of administration of 11-DMP at doses of 1.0 and 2.0 mg/kg; increase in the capacity of lipophilic antioxidant defense, depending on the dose of 11-DMP. The studies performed showed that the administration of 11-DMP in courses over 3 and 7 days is characterized by a redistribution of free radical oxidation (FRO) processes in the brain without pro-oxidant effects. Research results show the most pronounced antioxidant activity of the test compound when administered in a course of doses of 1.0 and 2.0 mg/kg.

Objective: to determine the anti- or pro-oxidant properties of 11-DMP in the brain during its course administration at doses of 0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg.

Material and methods. The test substance (ethyl ester ($\pm$)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1, 11-DMP) was synthesized and provided for research by the laboratory for the synthesis of low molecular weight bioregulators of the Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ufa. Experimental studies were carried out on 120 white laboratory rats. In brain homogenates of experimental animals, the levels of primary, secondary, and end products of lipid peroxidation, oxidative modification (carbonylation) of proteins (OMP), and activity of key antioxidant defense enzymes were determined.

Results and discussion. It was found that the introduction of 11-DMP was not accompanied by the accumulation of free radical oxidation products in the brain. The results of the studies show that the course administration of 11-DMP for three and seven days is accompanied by a redistribution of free radical oxidation processes in the brain without a prooxidant effect: the power of lipophilic antioxidant defense (AOD) systems increases while the reserve-adaptive potential of proteins is limited.

Conclusion. The results obtained allow us to draw conclusions about the presence of both direct and indirect antioxidant activity in the studied compound, which is most pronounced with a course (3-time, 7-time) daily intragastric administration at doses of 1.0 and 2.0 mg/kg.

Key words: 11-deoxymisoprostol, misoprostol, antioxidant, brain.

Участие отдельных компонентов про- или антиоксидантных систем в развитии той или иной патологии, как правило, имеет существенные отличия и многочисленные особенности [1]: окислительная модификация всех классов биомолекул обязательно происходит при развитии любого патологического процесса, однако степень ее выраженности, характер и локализация повреждения варьируют в значительных пределах и определяют патогенетическими особенностями конкретного заболевания [2]. При этих условиях обоснованной является фармакологическая коррекция свободнорадикальных процессов, направленная на достижение оптимального для конкретного состояния баланса между про- или антиоксидантными системами.

Простагландины (ПГ) – производные эссенциальных жирных кислот – обладают широчайшим спектром биологической активности. Природные ПГ малоустойчивы в организме – при использовании их в качестве лекарственных средств обладают множеством побочных эффектов. В этой связи разработка и внедрение в практику синтетических аналогов ПГ является актуальной проблемой, а потребность в препаратах простагландинового ряда с заданными терапевтическими свойствами и минимальными побочными эффектами постоянно растет, а также расширяется и область их применения.

Объектом исследования был выбран 11-дезоксимизопростол - этиловый эфир ($\pm$) - 11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипроста-

гландин Е1 (11-ДМП), относящийся к ряду 11-дезоксипростагландинов [3,4,5] и представляющий соединение, близкое по своей структуре к мизопроустолу [6,7,8]. Данный препарат 11-ДМП характеризуется определенными биологическими и фармакологическими свойствами, в основе которых лежит его антиоксидантная активность [9]. Существующая высокая тропность 11-ДМП к клеткам и тканям ЦНС [10] предполагает наличие значимых отличий в эффектах потенциально анти – или прооксиданта в зависимости от условий применения и возможного курсового его использования [11]. В связи с этим целью исследования явилась разработка модели курсового применения 11-ДМП в некоторых дозах с последующей регистрацией его анти – или прооксидантных свойств в головном мозге.

Материал и методы

Исследуемое вещество (этиловый эфир (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидроксипростагландин Е1, 11-ДМП) было синтезировано и предоставлено нами для исследования в лабораторию синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ ФГБНУ УФИЦ РАН [12,13]. Экспериментальные исследования проведены на 120 белых лабораторных крысах. С целью интегральной оценки анти – или прооксидантных эффектов 11-ДМП *in vivo* при его ежедневном внутрижелудочном введении сформировано 12 экспериментальных групп лабораторных крыс – самцов (n=10 в каждой группе): 3 группы животных получали масляный раствор 11-ДМП в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг в течение суток, еще 3 группы получали 11-ДМП в дозах 0,5, 1,0 и 2,0 мг/кг в течение 3-х суток ежедневно, 3 группы животных – в течение 7-ми суток и 3 группы контрольных животных получали внутрижелудочно эквивалентное количество растворителя (масло подсолнечное) в той же кратности, что и каждая из опытных групп. Через 24 часа после окончания введения 11-ДМП животные умерщвлялись и

производился забор биологического материала для исследований. В гомогенатах головного мозга определяли уровни: первичных и вторичных (диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КДиСТ) [14] и конечных (альдегиддинитрофенилгидразоны, кетондинитрофенилгидразоны) [15] продуктов липопероксидации, окислительной модификации (карбонилирования) белков (ОМБ) [16], активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза) для оценки непрямого антиоксидантного действия исследуемого вещества с учетом потенциальной возможности косвенной простагландиновой регуляции активности ферментных антиоксидантных систем [17]. С целью дополнительной интегральной оценки общей емкости липофильной антиоксидантной защиты определяли уровни первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (ДК, КДиСТ) в изопропанольных экстрактах исследуемых тканей после индукции свободнорадикального окисления *in vitro* ионами Fe^{2+} (в системе $FeSO_4$ /аскорбиновая кислота) [18].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программных пакетов MS Excel 2010 и Statistica 10 for Windows. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Выявление достоверных различий между группами осуществлялось с использованием U теста Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Курсовое введение 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг положительно отразилось на функционировании липофильных систем АОЗ в головном мозге, увеличился общий антиоксидантный резерв изоропанолрастворимых липидов по сравнению с контролем (по результатам теста индукции ПОЛ *in vitro* в изопропанольном экстракте системой Fe^{2+} /аскорбат) (табл. 1).

Таблица 1
Влияние 11-ДМП на содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах головного мозга при его внутрижелудочном введении [Ме (LQ; UQ)]

Показатель (е.о.и.)	Группа			
	контроль	0,5 мг/кг	1,0 мг/кг	2,0 мг/кг
Однократное введение				
ДК	201,26 [154,78;309,63]	217,73 [144,63;222,69]	358,96* [292,92;444,37]	383,82* [261,46;444,57]
КДиСТ	863,73 [809,59;907,61]	886,49 [822,97;1047,47]	1285,71* [1167,32;1409,62]	1259,99* [1150,21;1763,51]
Трехкратное введение				
ДК	277,32 [213,28;426,64]	432,16* [418,72;449,33]	493,04* [402,31;610,35]	510,49* [347,75;591,28]
КДиСТ	905,84 [849,06;951,85]	1032,98 [928,91;1077,99]	1823,58* [1655,37;1999,38]	2490,57* [2273,96;3485,78]
Семикратное введение				
ДК	219,61 [168,89;337,84]	244,16 [162,19;249,72]	391,96* [319,83;485,22]	393,52* [268,07;455,80]
КДиСТ	1150,32 [1078,22;1208,75]	1158,32 [1041,63;1208,81]	1045,27 [948,85;1146,04]	941,11 [859,26;1317,17]

Примечание. ДК – диеновые конъюгаты; КДиСТ – кетодиены и сопряженные триены. (уровни ДК, КДиСТ в ответ на индукцию ПОЛ Fe^{2+} /аскорбат выражены в процентах от исходного уровня); е.о.и. – единицы окислительного индекса. *Статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы.

Данный эффект проявился уже через 24 часа, усилился на третьи сутки и сохранялся к седьмым суткам курсового введения исследуемого вещества. На третьи сутки введения 11-ДМП, к моменту максимальной выраженности эффекта, прослеживалась его зависимость от дозы исследуемого вещества – увеличение содержания первичных продуктов (ДК, КДиСТ) при индукции в системе Fe^{2+} / аскорбат наблюдалось даже при введении 11-ДМП в дозе 0,5 мг/кг. При этом базальный уровень перекисного окисления липидов практически не претерпел изменений ни на одном из исследованных сроков введения 11-ДМП.

Однократное введение 11-ДМП ни при одной из изученных доз не вызвало статистически значимых изменений уровней продуктов ОМБ в головном мозге. На третьи и седьмые сутки введения 11-ДМП было выявлено умеренное усиление металлкатализируемой ОМБ (МКО-ОМБ) в головном мозге независящее от дозы вещества при неизменном уровне ОМБ на базальном уровне. Исключение составила доза 2,0 мг/кг при трехкратном введении: усиление ОМБ (за счет прироста количества продуктов альдегидной природы) было зарегистрировано как на базальном уровне, так и при индукции (табл. 2).

Таблица 2

Воздействие 11-ДМП на уровень ОМБ в гомогенатах головного мозга при его внутрижелудочном введении [Ме (LQ-UQ)]

Показатель		Группа			
		контроль	0,5 мг/кг	1,0 мг/кг	2,0 мг/кг
Трехкратное введение					
Исходный уровень	S _{общ.}	45,28 [42,27;48,62]	40,41 [34,72;68,01]	42,65 [36,75;50,09]	73,88* [62,93;85,97]
	S _{АДНОГ}	34,51 [31,02;38,56]	32,65 [21,88;57,46]	31,49 [23,31;35,62]	64,74* [53,09;70,98]
	S _{КДНОГ}	11,59 [9,82;12,48]	9,78 [7,02;10,83]	12,61 [7,86;14,88]	10,22 [8,38;11,53]
МКО	S _{общ.}	105,28 [92,39;118,04]	111,98 [98,97;114,12]	144,21* [115,64;242,06]	128,14* [120,97;150,31]
	S _{АДНОГ}	65,33 [58,79;72,80]	75,38 [59,86;81,76]	98,87* [73,93;198,10]	93,85* [87,61;115,91]
	S _{КДНОГ}	38,13 [36,04;40,14]	35,42 [30,03;37,06]	41,09 [36,71;47,41]	32,36* [26,52;35,03]
РАП, %		57,85 [55,44;60,96]	62,14 [38,73;70,17]	65,98* [60,19;81,39]	45,79* [30,04;52,28]
Семикратное введение					
Исходный уровень	S _{общ.}	47,14 [43,67;50,72]	40,64 [34,52;59,88]	54,23 [41,11;68,53]	46,49 [41,22;55,82]
	S _{АДНОГ}	35,49 [31,89;39,65]	26,46 [17,73;46,57]	37,06 [29,96;49,84]	35,78 [29,34;39,23]
	S _{КДНОГ}	12,53 [10,61;13,49]	14,57 [10,46;16,13]	13,38 [10,13;18,12]	12,12 [9,93;13,67]
МКО	S _{общ.}	106,38 [92,97;118,99]	121,25 [106,44;137,916]	134,31* [115,84;229,36]	129,41* [122,69;151,77]
	S _{АДНОГ}	70,13 [63,12;78,15]	80,09 [69,28;108,52]	108,47* [72,17;191,49]	92,18* [86,04;113,85]
	S _{КДНОГ}	33,85 [31,99;35,63]	33,96 [28,79;35,52]	35,12 [31,37;40,52]	35,79* [29,33;38,74]
РАП, %		55,89 [53,83;59,73]	65,08 [51,34;74,07]	64,21 [49,92;76,39]	65,59* [55,69;69,18]

Примечание. S_{общ.} – общий уровень ОМБ. S_{АДНОГ} – альдегиддинитрофенилгидразоны; S_{КДНОГ} – кетондинитрофенилгидразоны; МКО – металлкатализируемое окисление; РАП – резервно-адаптационный потенциал. (Уровни S_{общ.}, S_{АДНОГ}, S_{КДНОГ} представлены в ЕД/г белка). * Статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы.

Усиление МКО-ОМБ при неизменном содержании ОМБ на базальном уровне при трехкратном введении 11-ДМП в дозе 1,0 мг/кг стало причиной статистически значимого снижения резервно-адаптационного потенциала.

Выявленные изменения в балансе про- или антиоксидантных систем головного мозга сопровождалось увеличением активности каталазы при введении 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг на первые, третьи и седьмые сутки курсового введения (табл. 3).

Таблица 3

Результаты влияния 11-ДМП на активность каталазы в гомогенатах головного мозга при его внутрижелудочном введении [Ме (LQ-UQ)]

Группа и кратность введения 11-ДМП		Каталаза (ед/с • 1 мг белка)
Контроль	1	3,75 [3,49;3,96]
	3	5,25 [4,89;5,53]
	7	3,63 [3,38;3,83]
0,5 мг/кг	1	5,05 [3,59;5,78]
	3	5,65 [5,49;8,11]
	7	5,75 [1,97;6,24]
1,0 мг/кг	1	7,53*[4,35;10,42]
	3	9,59*[8,72;11,31]
	7	5,95*[3,44;8,23]
2,0 мг/кг	1	9,74*[7,07;10,68]
	3	7,36*[5,34;8,07]
	7	7,35*[5,34;8,06]

* Статистически значимые отличия от соответствующего показателя контрольной группы.

Заключение

При курсовом пероральном введении 11-ДМП в гомогенатах головного мозга выявлены: увеличение емкости липофильной антиоксидантной защиты (по результатам теста с индук-

цией ПОЛ в системе Fe^{2+} / аскорбат), напрямую зависящее от дозы 11-ДМП умеренное повышение металлкатализируемой ОМБ на третьи и седьмые сутки введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, активация каталазы на всех изучен-

ных сроках введения 11-ДМП в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг. Из полученных данных следует, что курсовое введение 11-ДМП в течение трех и семи суток сопровождается «перераспределением» процессов свободнорадикального окисления в головном мозге без прооксидантного действия – увеличивается мощность липофильных систем АОЗ при ограничении резервно – адаптацион-

ного потенциала белков. Представленные результаты, совместно с данными, полученными ранее [19], позволяют сделать выводы о наличии у изучаемого соединения как прямой, так и непрямой антиоксидантной активности, наиболее выраженной при курсовом (3-кратном, 7-кратном) ежесуточном внутрижелудочном введении в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг.

Сведения об авторах статьи:

Катаева Роксана Маратовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: roksana.kataeva@mail.ru.

Перфилова Валентина Николаевна – д.б.н., профессор, зав. лабораторией клеточных технологий ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. Адрес: 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1. E-mail: vnperfilova@mail.ru.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: centreles@mail.ru.

Латыпова Гузель Минулловна – д.фарм.н., профессор кафедры фармация ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Федотова Анастасия Анатольевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармация ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fedotovabgmu@mail.ru.

Аглетдинов Эдуард Феликсович – д.м.н., зам. директора ЗАО «Вектор-Бест». Адрес: 630559, Новосибирская область, рп Кольцово, ЗНП, к 36 ком 211. E-mail: eagletdinov@yandex.ru.

Сакипова Зурияда Бектемировна – д.фарм.н., профессор, декан факультета фармации и технологии фармацевтического производства НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: sakipova.z@kaznmu.kz.

Бошкеева Асыл Кенесовна – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

Жумашова Гульсим Токановна – PhD, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

Саякова Галия Мырғазалиевна – к.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

Масакбаев Абай Жолдасович – ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

Кожамжарова Асель Сейдахметқызы – PhD, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники НАО КазНМУ. Адрес: 050012, г. Алматы, Алмалинский район, ул. Толе Би, 94. E-mail: g_zhumashova@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sies, H. Oxidative stress. / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // Annual review of biochemistry. – 2017. – Т. 86. – С. 715-748.
2. Мартусевич, А.К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А.К. Мартусевич, К.А.Карузин, А.С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, №1. – С. 5-23.
3. Экспериментальные исследования abortивной активности и влияния на гемостаз нового простагландинного препарата на основе 11-дезоксимизопростола / Т.А. Сапожникова, С.Ф. Габдрахманова, Р.Ю. Хисамутдинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 9. – С. 15-21.
4. Комплекс включения 11-дезоксимизопростола с глицирризиновой кислотой с улучшенной противовоспалительной активностью / Л.А. Балтина, Н.А. Иванова, Т.А. Сапожникова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 5. – С. 34-39.
5. Средство, представляющее собой этиловый эфир (±)-11,15-дидеокси-16-метил-16-гидроксипростагландина Е1, проявляющее abortивную активность, оптимально, в сочетании с мифепристоном: патент на изобретение RU 2612005 С от 01.03.2017 / Иванова Н.А., Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф., Зарудий Ф.С., Мифтахов М.С., Аглетдинов Э.Ф., Катаев В.А., Павлов В.Н.
6. Mifepristone and Misoprostol for Undesired Pregnancy of Unknown Location / A.B. Goldberg, I.R. Fulcher, J. Fortin [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2022. – Vol. 139, № 5. – P. 771-780. doi: 10.1097/AOG.0000000000004756.
7. Efficacy and safety of oral and sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labour: a systematic review and meta-analysis / V. Pergialiotis, M. Panagiotopoulos, T. Constantinou [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2022. doi: 10.1007/s00404-022-06867-9.
8. Clinical efficacy and safety study of mifepristone with misoprostol treatment in patients with missed abortion / X. Zhao, C. Zhang, H. Lou, C. Wu // Evid. Based Compl. Altern. Med. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9983023. doi: 10.1155/2021/9983023.
9. Gastroprotective properties of 11-deoxymisoprostol (prostaglandin E1 analog) and its effect on the level of sialic acids in gastric tissue of rats with peptic ulcer / N.Zh. Baschenko, T.A. Sapozhnikova, S.F. Gabbdrakhmanova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 142, № 4. – P. 467-9. doi: 10.1007/s10517-006-0394-7.
10. Катаева, Р.М. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростола при внутрижелудочном введении / Р.М. Катаева, Э.Ф. Аглетдинов, В.А. Катаев // Сеченовский вестник. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 22-28.
11. Alkadi, H. A Review on free radicals and antioxidants / H. Alkadi // Infect. Disord. Drug Targets. – 2020ю – Vol.20, №1. – P. 16-26. doi: 10.2174/1871526518666180628124323.
12. Ivanova, N.A. Novel 13,14-dehydro analogs of prostaglandins of the 11-deoxy series / N.A. Ivanova, G.A. Shavaleeva, M.S. Miftakhov // Russ. J. Organ. Chem. – 2020. – Vol. 56, № 8. – P. 1347-1352.
13. Ivanova, N.A. Prostanoids. Part Ixix. Synthesis of (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin e1 ethyl ester / N.A. Ivanova, A.M. Shainurova, M.S. Miftakhov // Pharm. Chem. J. – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 325-326.
14. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127-131.
15. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 92-93.
16. Фомина М.А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях / М.А. Фомина, Ю.В. Абаленихина. – Рязань: РИОРязГМУ, 2014. – 115 с.

17. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: ИКФ «Фоллиант», 2000. – 104 с.
18. Изменения антиокислительной активности сыворотки крови при воспалительной патологии / И.А. Волчегорский, Е.И. Львовская, М.И. Глузмин [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 233-238.
19. Антиоксидантные эффекты 11-дезоксимизопростола при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном / Р.М. Катаева, Э.Ф. Аглетдинов, В.А. Катаев, Т.Р. Гизатуллин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 9. – С. 46-52.

REFERENCES

1. Sies, H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. Annual review of biochemistry. 2017;86:715-748.
2. Martysevich A.K., Karuzin K.A., Samoylov A.S. Antioksidandnaya terapiya: sovremennoe sostoyaniye, vozmozhnosti i perspektivy (Antioxidant therapy: current status, opportunities and prospects). Bioradicals and antioxidants. 2018;5(1):5-23. (In Russ.)
3. Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F., Hisamutdinova R.YU. [et al.] Eksperimental'nye issledovaniya abortivnoy aktivnosti i vliyaniya na gemostaz novogo prostaglandinovogo preparata na osnove 11-dezoksizoprostola (Experimental studies of the abortive activity and effect on hemostasis of a new prostaglandin drug based on 11-deoxymisoprostol). Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2022;85(9):15-21. (In Russ.)
4. Baltina L.A., Ivanova N.A., Sapozhnikova T.A. [et al.] Kompleks vlyucheniya 11-dezoksizoprostola s glicirrizinoy kislotoy s uluchshennoy protivoyazvennoy aktivnost'yu (Inclusion complex of 11-deoxymisoprostol with glycyrrhizic acid with improved antiulcer activity). Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2022;56(5):34-39. (In Russ.)
5. Ivanova N.A., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F. [et al.] Sredstvo, predstavlyayushchee soboy etiloviy efir ($\pm$)-11,15-didezoksi-16-metil-16-gidroksiprostaglandina E1, proyavlyayushchee abortivnuyu aktivnost', optimal'no, v sochetanii s mifepristonom (The drug, which is an ethyl ester of ($\pm$)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1, exhibits abortive activity, optimally in combination with mifepristone). Patent na izobretenie RU 2612005 C, 01.03.2017. (In Russ.)
6. Goldberg A.B., Fulcher I.R., Fortin J. [et al.] Mifepristone and misoprostol for undesired pregnancy of unknown location. Obstet Gynecol. 2022;139(5):771-780. doi: 10.1097/AOG.0000000000000476.
7. Pergialiotis V., Panagiotopoulos M., Constantinou T. [et al.], Vogiati Vokotopoulou L, Koumenis A, Stavros S, Voskos A, Daskalakis G. Efficacy and safety of oral and sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labour: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2022; doi: 10.1007/s00404-022-06867-9.
8. Zhao X., Zhang C., Lou H., Wu C. Clinical efficacy and safety study of mifepristone with misoprostol treatment in patients with missed abortion. Evid Based Compl Altern Med. 2021;2021:9983023. doi: 10.1155/2021/9983023.
9. Baschenko N.Zh., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F. [et al.] Gastroprotective properties of 11-deoxymisoprostol (prostaglandin E1 analog) and its effect on the level of sialic acids in gastric tissue of rats with peptic ulcer. Bull Exp Biol Med. 2006;142(4):467-9. doi: 10.1007/s10517-006-0394-7. (In Russ.)
10. Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. Issledovanie farmakokineticheskikh svoystv 11-dezoksizoprostola pri vnutrizheludchnom vvedenii (Study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration). Sechenovskij vestnik. 2019;10(1):22-28. (In Russ.)
11. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants. Infect Disord Drug Targets. 2020;20(1):16-26. doi: 10.2174/1871526518666180628124323.
12. Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. Novel 13,14-dehydro analogs of prostaglandins of the 11-deoxy series. Russ J Organ Chem. 2020;56(8):1347-1352. (In Russ.)
13. Ivanova N.A., Shainurova A.M., Miftakhov M.S. Prostanoids. Part Ixix. Synthesis of ($\pm$)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin e1 ethyl ester. Pharm Chem J. 1998;32(6):325-326. (In Russ.)
14. Volchegorskij I.A., Nalimov A.G., Yarovinskij B.G., Lifshic R.I. Sopotavlenie razlichnykh podhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktah krovi (Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts). Voprosy medicinskoj himii. 1989;35(1):127-131. (In Russ.)
15. L'vovskaya E.I., Volchegorskij I.A., SHemyakov S.E., Lifshic R.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie konechnykh produktov perekisnogo okisleniya lipidov (Spectrophotometric determination of end products of lipid peroxidation). Voprosy medicinskoj himii. 1991;37(4):92-93. (In Russ.)
16. Fomina M.A., Abalenihina YU.V. Sposob kompleksnoy ocenki sodержaniya produktov oksislitel'noj modifikatsii belkov v tkanyah i biologicheskikh zhidkostyah (Method for comprehensive assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids). Ryazan': RIORyazGMU, 2014. 115 s. (In Russ.)
17. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma (Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system). SPb.: IKF «Foliant», 2000. 104 s. (In Russ.)
18. Volchegorskij I.A., L'vovskaya E.I., Gluzmin M.I. [et al.] Izmeneniya antiokislitel'noj aktivnosti syvorotki krovi pri vospalitel'noj patologii (Changes in the antioxidant activity of blood serum during inflammatory pathology). Voprosy medicinskoj himii. 1997;43(4):233-238. (In Russ.)
19. Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A., Gizatullin T.R. Antioksidantnye efekty 11-dezoksizoprostola pri eksperimental'nom porazhenii pecheni tetrahlorometanom (Antioxidant effects of 11-deoxymisoprostol in experimental liver damage by carbon tetrachloride). Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2020;23(9):46-52. (In Russ.)

УДК 615.012.1:547.857.4.

© Ю.В. Шабалина, 2023

Ю.В. Шабалина

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 8-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1-БУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАН-3-ИЛ)-3,7-ДИГИДРО-1Н-ПУРИН-2,6-ДИОНОВ

ФГБОУ ВО «Башкирский медицинский государственный университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: синтез новых 8-бензилиденгидразинилзамещенных 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1Н-пуриин-2,6-дионов как перспективных биологически активных веществ.

Материал и методы. Целевые 8-бензилиденгидразинилзамещенные 7-(тиетан-3-ил)-, 7-(1-оксотииетан-3-ил)- и 7-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы получали из соответствующих 8-бром-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов в две стадии. Сначала взаимодействием с гидразингидратом синтезировали 8-гидразинилзамещенные пурин-2,6-дионы. Затем конденсацией с 5-бром-2-гидроксибензальдегидом и 4-(диметиламино)бензальдегидом получали соответствующие 8-бензилиденгидразинилзамещенные 7-(тиетан-3-ил)-, 7-(1-оксотииетан-3-ил)- и 7-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы с выходом 71-94%. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ГХ/МС, УФ, ИК и ЯМР ^1H спектров. При определении противомикробной активности установлено, что исследуемые соединения проявляют слабовыраженные противомикробные свойства (минимально подавляющая концентрация составляет более 100 мг/мл). Проведены расчеты физико-химических дескрипторов, прогноз параметров адсорбции, распределения, метаболизма, выделения, фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений *in silico* с использованием веб-сайтов SwissADME и pkCSM.

Результаты и выводы. Синтезированы новые 8-бензилиденгидразинилзамещенные 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы с хорошими выходами, исследованы их противомикробные свойства. Слабый противомикробный эффект свидетельствует о необходимости модификации структуры для достижения необходимой фармакологической активности. Полученные результаты прогноза *in silico* могут использоваться в дальнейшем изучении 8-бензилиденгидразинилзамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов как потенциальных биологически активных соединений.

Ключевые слова: пурин-2,6-дионы, тиетаны, гидразины, бензилиденгидразины, бензальдегиды, противомикробные свойства, ADMET.

Yu.V. Shabalina

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 8-BENZYLIDENEHYDRAZINYL-SUBSTITUTED 1-BUTYL-3-METHYL-7-(THIETAN-3-YL)-3,7-DIHYDRO-1H-PURINE-2,6-DIONES

Objective: synthesis of new 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 1-butyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones as promising biologically active substances.

Material and methods. Target 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 7-(thietan-3-yl)-, 7-(1-oxothietan-3-yl)- and 7-(1,1-dioxothietan-3-yl)-1-butyl-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones were obtained from the corresponding 8-bromo-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones in two steps. First, 8-hydrazinyl-substituted purine-2,6-diones were synthesized by interaction with hydrazine hydrate. Then condensation with 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde and 4-(dimethylamino)benzaldehyde gave the corresponding 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 7-(thietan-3-yl)-, 7-(1-oxothietan-3-yl)- and 7-(1,1-dioxothietan-3-yl)-1-butyl-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones with 71-94% yield. The structure of the synthesized compounds was confirmed by GC/MS, UV, IR, and ^1H NMR spectra. When determining the antimicrobial activity, it was found that the test compounds exhibit mild antimicrobial properties (the minimum inhibitory concentration is more than 100 mg/ml). Calculation of physicochemical descriptors, prediction of parameters of adsorption, distribution, metabolism, excretion, pharmacokinetic properties, and toxicity of the synthesized compounds *in silico* using the SwissADME and pkCSM websites were carried out.

Results and conclusions. New 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 1-butyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones were synthesized in good yields, their antimicrobial properties were studied. A weak antimicrobial effect indicates the need for modification of the structure to achieve the required pharmacological activity. The results of *in silico* prediction can be used in the further study of 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 1-alkyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones as potential biologically active connections.

Key words: purine-2,6-diones, thietanes, hydrazines, benzylidenhydrazines, benzaldehydes, antimicrobial properties, ADMET.

Синтез новых производных пурин-2,6-диона путем модификации заместителей в положениях 1,3,7 или 8 является перспективным направлением в поиске эффективных веществ, нацеленных на конкретные заболевания человека [1]. Введение гидразинового фрагмента $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ в структуры различных гетероциклов приводит к потенциальным противомикробным агентам [2]. Синтезированы различные 8-бензилиденгидразинилзамещенные 3-метил-7-(2-метоксиэтил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы, некоторые из них проявили высокую противомикробную активность [3]. В наших исследованиях по поиску биологически активных соединений описаны 8-гидразинил- [4], 8-[2-(2-гидроксибензилиден) гидразинил] и 8-[2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразинил]замещенные 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы, обладающие противомикробным действием [5].

В настоящей работе продолжается изучение новых 8-бензилиденгидразинилзамещенных 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-

3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов как потенциальных противомикробных веществ.

Материал и методы

Экспериментальная химическая часть. В работе использованы реактивы производства Sigma-Aldrich (США). Тонкослойная хроматография (ТСХ) проведена на пластинках Silufol, элюент бутанол – уксусная кислота – вода (объемное соотношение 4:1:2), проявитель – йод. Температуры плавления соединений определены на приборе Stuart SMP30 (Великобритания). УФ-спектры 0,001% растворов соединений в этаноле записаны на спектрометре Shimadzu UV-1800 (Япония). ИК-спектры соединений сняты на ИК Фурье-спектрометре ИнфраЛИОМ ФТ-02 (Россия) в дисках KBr. Спектр ЯМР ^1H записан на приборе Bruker AM-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц, растворитель – дейтерированный ДМСО, внутренний стандарт – сигналы растворителя. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре GC/MS Agilent 5977B (США) ионизацией электронным ударом, энергия ионизации 70 эВ.

Соединения **2а-с** синтезированы нами в предыдущей работе [4]. GC/MS соединения **2а** m/z : 294,0 $[M-30]^+$ (54%). GC/MS соединения **2с** m/z : 326,0 $[M-30]^+$ (95%).

Общая методика синтеза соединений **3а-f**.

К раствору соответствующего 8-гидразинил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона **2а-с** в 20 мл этанола добавляли 0,66 г (3,3 ммоль) 5-бром-2-гидроксibenзальдегида (для соединений **3а, с, е**) или 0,49 г (3,3 ммоль) 4-(диметиламино)бензальдегида (для соединений **3b, d, f**), 3 капли концентрированной хлористоводородной кислоты (для соединений **3е, f**) и кипятили 0,5-1 ч. Охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, водой, затем сушили.

8-[2-(5-Бром-2-гидроксibenзилиден)гидразинил]-1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3а). Выход 80%. Т.пл.=232-235°C (бутанол). $C_{20}H_{23}BrN_6O_3S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 225, 321, 350, 402. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3280-3170 (О-Н, N-H), 1691, 1644, 1620, 1607, 1582, 1547 (C=O, C=N, C=C).

1-Бутил-8-{2-[4-(диметиламино)бензилиден]гидразинил}-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3b). Выход 71%. Т.пл.=195-198°C (этанол). $C_{22}H_{29}N_7O_2S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 226, 358. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3220-3100 (N-H), 1694, 1647, 1610, 1579 (C=O, C=N, C=C). ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0,91 (т, 3H, J 7,2 Гц, CH_3), 1,24-1,38 (м, 2H, CH_2), 1,47-1,60 (м, 2H, CH_2), 2,95 [с, 6H, $N(CH_3)_2$], 3,37 (с, 3H, 3- CH_3), 3,24-3,33 [м, 2H, $S(CH_2)_2$], 3,83-3,92 (м, 2H, 1- CH_2), 4,20-4,28 [м, 2H, $S(CH_2)_2$], 6,08-6,22 (м, 1H, 7-CH), 6,72 (д, 2H, J 8,5 Гц, 2CH-м), 7,47 (д, 2H, J 8,5 Гц, 2CH-о), 7,99 (с, 1H, N=CH), 11,14 (с, 1H, NH).

8-[2-(5-Бром-2-гидроксibenзилиден)гидразинил]-1-бутил-3-метил-7-(1-оксотиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3с). Выход 94%. Т.пл.=250-252°C (ДМФА – вода, объемное соотношение 5:1). $C_{20}H_{23}BrN_6O_4S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 226, 320, 352, 403. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3220-3150 (О-Н, N-H), 1696, 1647, 1624, 1579, 1548 (C=O, C=N, C=C), 1036 (S=O).

1-Бутил-8-{2-[4-(диметиламино)бензилиден]гидразинил}-3-метил-7-(1-оксотиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3d). Выход 93%. Т.пл.=253-255°C (бутанол). $C_{22}H_{29}N_7O_3S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 226, 299, 360. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3220-3070 (N-H), 1695, 1646, 1616, 1581 (C=O, C=N, C=C), 1035 (S=O).

8-[2-(5-Бром-2-гидроксibenзилиден)гидразинил]-1-бутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3е). Выход 90%. Т.пл.=261-263°C (бу-

танол). $C_{20}H_{23}BrN_6O_5S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 227, 319, 402. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3300-3200 (О-Н, N-H), 1690, 1646, 1626, 1578, 1551 (C=O, C=N, C=C), 1310, 1121 (SO_2).

1-Бутил-8-{2-[4-(диметиламино)бензилиден]гидразинил}-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3f). Выход 90%. Т.пл. =277-278°C (ДМФА – вода, объемное соотношение 7:1). $C_{22}H_{29}N_7O_4S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 227, 361. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3300-3230 (N-H), 1698, 1645, 1624, 1613, 1584 (C=O, C=N, C=C), 1304, 1126 (SO_2).

Экспериментальная биологическая часть. Противомикробные свойства синтезированных соединений определяли на кафедре микробиологии БГМУ под руководством д.м.н., проф. А.К. Булгакова методом «диффузии в агар» на плотной селективной питательной среде [11]. Предварительно готовили раствор, содержащий 100 мг соединения в 1 мл мясопептонного бульона с последующим разведением до рабочей концентрации 12,5 и 6,25 мг/мл. На чашки с питательной средой вносили тестовые культуры микроорганизмов (микробная нагрузка составляла $2,0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл), в качестве которых использовались клинические штаммы: E. coli, Enterobacter spp., Bacillus spp., St. aureus, Citrobacter spp., Klebsiellae spp., Ps. aeruginosa, Shigellae spp., Vibriion spp. и S. marcescens из музея кафедры микробиологии БГМУ. Посевы инкубировали при 37°C в течение 72 ч и при 25°C – 48 ч. О противомикробной активности соединений судили по отсутствию роста культур через 1, 2, 3 и 5 суток.

Расчет физико-химических дескрипторов, прогноз параметров адсорбции, распределения, метаболизма, выделения, фармакокинетических свойств синтезированных соединений проводили с помощью веб-сервиса SwissADME. Параметры токсичности прогнозировали посредством веб-сервиса pkCSM.

Результаты и обсуждение

Целевые 8-бензилиденгидразинил-замещенные 7-(тиетан-3-ил)-, 7-(1-оксотиетан-3-ил)- и 7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы (**3а-f**) получали, как показано на схеме (рис.1), из соответствующих 8-бром-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов **1а-с** в две стадии. Сначала синтезировали 8-гидразинил-замещенные 1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы, содержащие тиетановый (**2а**), оксотиетановый (**2b**) и диоксотиетановый цикл (**2с**) по методикам, описанным в работе [4]. Взаимодействие

соединений **2a-c** с 5-бром-2-гидрокси-бензальдегидом и 4-(диметиламино) бензальдегидом при кипячении в этаноле в течение 0,5-1 часа приводит к образованию соответствующих 8-бензилиденгидразинил-1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов (**3a-f**) с выходом 71-94%. Соединение **2c** реагировало с бензальдегидами в присутствии каталитических количеств хлористоводородной кислоты.

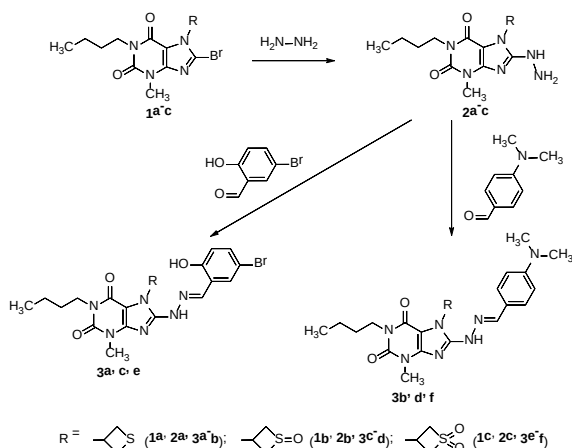


Рис. 1. Схема получения целевых 8-бензилиденгидразинилзамещенные 7-(тиетан-3-ил)-, 7-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дионов

Индивидуальность и строение синтезированных соединений подтверждены тонкослойной хроматографией и спектральными методами. Дополнительным подтверждением структуры промежуточных 8-гидразинил-3,7-дигидро-1H-пури-2,6-дионов **2a, c** было появление в масс-спектрах фрагментных ионов $[M-30]^+$. Ионные пики M^+ при значениях m/z , соответствующих молекулярным массам, не регистрировались в спектрах вследствие их нестабильности.

Образование целевых 8-бензилиденгидразинил-3,7-дигидро-1H-пури-2,6-дионов **3a-f** доказывалось спектром ЯМР 1H соединения **3b**, который содержит сигналы протонов остатка 4-(диметиламино) бензальдегида. В спектре отсутствует сигнал, относящийся к NH_2 группе остатка гидразина, образование $N=CH$ связи подтверждается синглетом при 7,99 м.д. с интенсивностью в 1H. Нерасщепленность синглета NH группы и сигналов остатка 4-(диметиламино) бензальдегида указывает на

образование одного стерически более устойчивого *E*-изомера [6].

Инфракрасные спектры подтверждают структуру синтезированных бензилиденгидразинов: интенсивные полосы валентных колебаний $C=N$, $C=C$ связей бензилиденгидразина и $C=O$, $C=N$, $C=C$ связей пури-2,6-диона находятся в области 1698-1547 cm^{-1} , широкие полосы валентных колебаний O-H и N-H связей заместителей в 8м положении – в области 3300-3070 cm^{-1} .

Спектры оксо-тиетанилпури-2,6-дионов **3c, d** содержат интенсивную полосу поглощения валентных колебаний $S=O$ связи (1036-1035 cm^{-1}), спектры диоксо-тиетанилпури-2,6-дионов **3e, f** – полосы поглощения асимметричных (1310-1304 cm^{-1}) и симметричных (1126-1121 cm^{-1}) валентных колебаний SO_2 группы.

В УФ-спектрах образование 8-бензилиденгидразинилпури-2,6-дионов **3a-f** подтверждается смещением максимума поглощения в длинноволновую область вследствие удлинения сопряжения [7]. При определении противомикробной активности синтезированных 8-бензилиденгидразинов **3a-f** установлено, что исследуемые соединения проявляют слаб выраженные противомикробные свойства (минимально подавляющая концентрация составляет более 100 мг/мл).

Для синтезированных 8-бензилиденгидразинов **3a-f** изучили *in silico* абсорбцию, распределение, метаболизм, выделение (ADME), имеющие решающее значение на ранней стадии разработки лекарств и используемые для изучения фармакокинетических свойств соединений. Анализ ADME проводили с использованием онлайн-сервиса SwissADME, доступного по адресу <http://www.swissadme.ch/> [8]. Синтезированные соединения анализировали на соответствие критериям Druglikeness согласно правилу Липинского. Для его соблюдения не должно нарушаться более 1 параметра: молекулярная масса (MW) не более 500 г/моль, MlogP не более 4,15, доноров водородной связи – NH и/или OH групп (nHBD) не более 5, акцепторов водородной связи – суммарное количество атомов N и O (nHBA) не более 10. Результаты анализа ADME синтезированных соединений *in silico* показаны в табл. 1.

Таблица 1

Результаты анализа ADME синтезированных 8-бензилиденгидразинов 3a-f *in silico* (по данным веб-сервиса SwissADME)

Соединение	MW, г/моль	MlogP	nHBD	nHBA	TPSA, Å ²	GI absorption	Нарушение
3a	507,40	2,68	2	5	131,74	high	1
3b	455,58	2,52	1	4	114,75	high	0
3c	523,40	1,83	2	6	142,72	low	1
3d	471,58	1,68	1	5	125,73	high	0
3e	539,40	1,81	2	7	148,96	low	2
3f	487,58	1,66	1	6	131,97	High ²	1

8-Бензилиденгидразины **3a-d, f** соответствуют правилу Липинского. Значение площади полярной поверхности (TPSA) соединений **3a, b, d, f** оказалось ниже $140 \text{ \AA}^2$, поэтому можно предположить, что эти соединения хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (GI absorption). Радар биодоступности (рис. 1), в котором учитывались такие свойства, как эластичность (FLEX), липофильность (LIPO), насыщенность (INSATU), размер (SIZE), полярность (POLAR) и растворимость (INSOLU) синтезированных соединений **3a-f** (кроме соединений **3c, e** по размеру и полярности), показал, что нахождение значений этих показателей в розовой зоне, т.е. в оптимальном диапазоне для каждого свойства, является благоприятным пространством для пероральной биодоступности данных соединений.



Рис. 1. Радар биодоступности синтезированных 8-бензилиденгидразинов на примере соединения **3b**.

Синтезированные 8-бензилиденгидразины **3a-f** были исследованы с использованием модели BOILED-Egg (рис. 2) [9], позволяющей учитывать пассивное желудочно-кишечное всасывание (HIA) и проникновение в мозг (BBB) в зависимости от положения соединений в эталонной зависимости WlogP от TPSA.

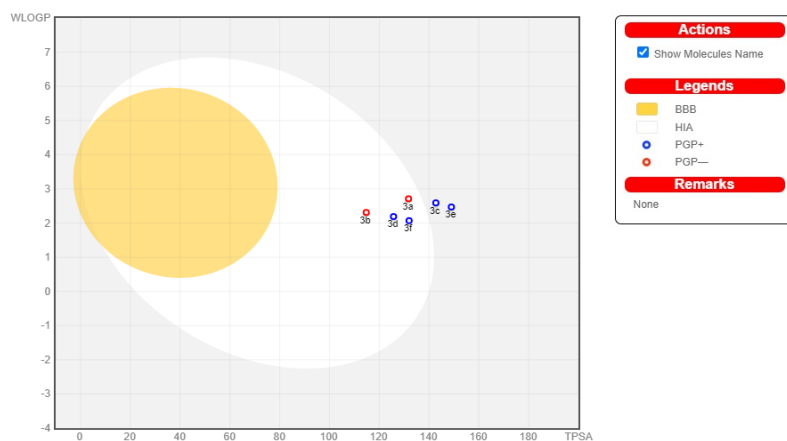


Рис. 2. Результаты анализа синтезированных 8-бензилиденгидразинов **3a-f** в модели BOILED-Egg.

Белая зона указывает на высокую вероятность пассивного всасывания в желудочно-кишечном тракте, а желтая зона (желток) – на высокую вероятность проникновения в головной мозг. По результатам анализа в модели BOILED-Egg все синтезированные 8-бензилиденгидразины не проникают через гематоэнцефалический барьер, соединения **3a, b, d, f** проявляют высокую абсорбцию в желудочно-кишечном тракте.

Прогноз токсичности синтезированных соединений проводили с помощью веб-сервиса pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>) [10], позволяющего прогнозировать фармакокинетические свойства малых молекул, в том числе множество данных по токсичности, таких как значение летальной дозы LD50, токсичность *T. pyriformis*, токсичность по AMES, токсичность Minnow, максимально переносимую дозу для человека, гепатотоксичность, самую низкую дозу соединения, которая приводит к наблюдаемому побочному эффекту (LOAEL), способность к сенсibilизации кожи и ингибированию калиевых каналов hERG I и II.

В результате проведенного прогноза токсичности предсказано, что синтезированные 8-бензилиденгидразины **3a-c, e, f** не обладают токсичностью по AMES, что указывает на отсутствие мутагенных свойств, кроме соединения **3d**, для которого получен положительный тест токсичности по AMES. Все соединения не вызывают сенсibilизацию кожи, однако способны приводить к нарушению нормальной функции печени. Самые низкие дозы синтезированных соединений, которые приводят к наблюдаемому побочному эффекту, составили 0,668-1,651 мг/кг массы тела/сут. Ни одно из соединений не показало положительного результата ингибирования калиевых каналов hERG I, хотя все соединения (кроме **3e**) могут ингибировать hERG II.

Низкое значение максимально переносимой для человека дозы спрогнозировано для соединения **3b** и составило 0,235 мг/кг/сут. Для соединений **3a, c-f** максимально переносимая доза для человека рассчитана с более высокими значениями от 0,616 до 1,044 мг/кг/сут.

Синтезированные 8-бензилиденгидразины **3a-f** продемонстрировали низкую острую токсичность при пероральном приеме у крыс со значениями летальной дозы LD50 от 2,351 до 3,085 моль/кг. Для соединений **3a-f**

прогнозируется plgC50 (отрицательный логарифм концентрации, необходимой для ингибирования 50% роста простейших бактерий *T. Pyriformis*) со значением 0,285 мкг/л, что превышает допустимое -0,5 (соединения считаются токсичными). Для синтезированных 8-бензилиденгидразинов **3a-f** логарифм летальной концентрации LC50 для Flathead Minnows прогнозируется со значениями от -1,079 до -0,135 мМ, что расценивается как высокая острая токсичность соединений по этому показателю (табл. 2).

Таблица 2

Результаты прогнозирования токсичности синтезированных 8-бензилиденгидразинов 3a-f						
Показатели	Соединение					
	3a	3b	3c	3d	3e	3f
Токсичность по AMES	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Максимально переносимая доза для человека, мг/кг/сут	0,616	0,235	1,037	0,882	1,044	1,000
Ингибитор hERG I	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Ингибитор hERG II	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Пероральная острая токсичность для крыс (LD50), моль/кг	3,085	2,980	2,687	2,772	2,351	2,504
Пероральная хроническая токсичность для крыс (LOAEL), log мг/кг массы тела/сут	0,668	1,227	0,689	1,330	1,651	1,213
Гепатотоксичность	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Повышение чувствительности кожи	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Токсичность <i>T.pyriformis</i> , log мкг/л	0,285	0,285	0,285	0,285	0,285	0,285
Токсичность Minnow, log мМ	-0,243	-0,135	-0,378	-0,433	-0,860	-1,079

Выводы

1. Синтезированы новые 8-бензилиденгидразинилзамещенные 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дионы с хорошими выходами, исследованы их противомикробные свойства. Слабый противомикробный эффект свидетельствует о необходимости дальнейшей модификации структуры для достижения необходимой фармакологической активности.

2. Проведены расчет физико-химических дескрипторов и прогноз параметров адсорбции, распределения, метаболизма, вы-

деления, фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений. Полученные результаты могут использоваться в дальнейшем изучении 8-бензилиденгидразинилзамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дионов как потенциальных биологически активных соединений.

Исследование выполнено в рамках реализации федеральной программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

Сведения об авторе статьи:

Шабалина Юлия Викторовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-23-16. E-mail: fil-ko@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Xanthine Scaffold: Available Synthesis Routes to Deliver Diversity by Derivatization / R. Petrucci [et al.] // Mini-Rev. Org. Chem. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 27-42.
- Popiolek, Ł. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 / Ł. Popiolek // Med. Chem. Res. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 287-301.
- Синтез и биологическая активность 8-бензилиденгидразино-3-метил-7-β-метоксиэтилксантинов / Н.И. Романенко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2014. – Т. 48, № 7. – С. 26-29.
- Шарафутдинов, Р.М. Синтез 8-гидразинозамещенных 1-н-бутил 3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Р.М. Шарафутдинов, Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин // Башкирский химический журнал – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 131-132.
- Синтез и противомикробная активность 8-арилилиденгидразино-1-н-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Шабалина Ю.В. [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 2. – С. 43-46.
- Ершов Б.А. Спектроскопия ЯМР в органической химии / Б.А. Ершов. – СПб: Издательство С.-Петербургского университета, 1995. – 264 с.
- Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии / О.В. Свердлова. – Л.: Химия, 1985. – 248 с.
- Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 42717.
- Daina, A. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules / A. Daina, V. Zoete // ChemMedChem. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. 1117-1121.

10. Pires, D.E.V. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures / D.E.V. Pires, T.L. Blundell, D.B. Ascher // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58, № 9. – P. 4066-4072.
11. Ведьмина, Е.А. Многотомное руководство по микробиологии и эпидемиологии инфекционных болезней / Е.А. Ведьмина, Н.Ф. Фурер. – М.: Медицина, 1964. – Т. 4. – 322 с.

REFERENCES

1. Petrucci R. [et al.] Xanthine Scaffold: Available Synthesis Routes to Deliver Diversity by Derivatization. Mini-Rev. Org. Chem. 2021;18(1): 27-42. doi 10.2174/1570193X17999200507103141. (in Engl)
2. Popiolek Ł. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. Med. Chem. Res. 2017; 26(2):287-301. doi 10.1007/s00044-016-1756-y. (in Engl)
3. Romanenko N.I. [et al.] Synthesis and Biological Activity of 8-Benzylidenehydrazino-3-Methyl-7-β-Methoxyethylxanthines. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2014; 48(7): 444-447. doi 10.1007/s11094-014-1128-1. (in Engl)
4. Sharafutdinov R.M. Shabalina Yu.V., Khaliullin F.A. Synthesis of 8-hydrazino-substituted 1-n-butyl-3-methylxanthines containing thietane ring. Bashkir Chemical Journal. 2011; 18(1):131-132. (in Russ)
5. Shabalina Yu.V. [et al.] Synthesis and antimicrobial activity of 8-arylidenhydrazino-1-n-butyl-3-methylxanthines containing thietane cycle. Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2014; 2: 43-46. (in Russ)
6. Ershov, B.A. Spektroskopiya YaMR v organicheskoi khimii (NMR spectroscopy in organic chemistry). SPb., izdatel'stvo S.-Peterburgskogo universiteta, 1995: 264. (in Russ)
7. Sverdlova, O.V. Elektronnye spektry v organicheskoi khimii (Electronic spectra in organic chemistry). Leningrad: Khimiya, 1985:248. (in Russ)
8. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci. Rep. 2017;7(1): 42717. doi 10.1038/srep42717. (in Engl)
9. Daina A., Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. ChemMedChem. 2016; 11(11):1117-1121. doi 10.1002/cmdc.201600182. (in Engl)
10. Pires, D.E.V., Blundell T.L., Ascher D.B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. J. Med. Chem. 2015;58(9):4066-4072. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00104. (in Engl)
11. Ved'mina E.A., Furer N.F. Mnogotomnoe rukovodstvo po mikrobiologii i epidemiologii infektsionnykh boleznei (Multi-volume guide to microbiology and epidemiology of infectious diseases). Moscow: Meditsina, 1964; 4:322. (in Russ)

УДК 615.074

© Коллектив авторов, 2023

Э.Х. Галияхметова¹, З.И. Игзакова¹, А.А. Низамова¹,
Н.В. Кудашкина¹, И.А. Галияхметова², И.Ю. Галияхметов²
**ИЗУЧЕНИЕ ВНЕШНИХ ПРИЗНАКОВ И АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ
ТРАВЫ, КОРНЕЙ И ПЛОДОВ CRAMBE ABYSSINICA HOCHST, КОРНЕВИЩ
GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM THUNB
И НЕКОТОРЫХ ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ООО НПК «Крамбис», г. Уфа

Цель исследования – изучение внешнего вида и анатомической характеристики различных морфологических групп сырья *Crambe abyssinica* (листья, цветков, плодов и корней) и корневищ *Gynostemma pentaphyllum* химического состава посредством макро- и микроскопического и фитохимического исследований.

Материал и методы. Были определены основные диагностические признаки изучаемых объектов и частота их проявляемости (%), которые могут служить показателем качества сырья. Также представлены данные количественного определения некоторых групп биологически активных веществ: полисахаридов (гравиметрическим методом), аскорбиновой кислоты (титриметрическим методом), дубильных веществ (титриметрическим методом) и сапонинов (спектрофотометрическим методом).

Результаты. По результатам количественного определения биологических соединений выявлено, что в траве *C. abyssinica*, заготовленной в фазу цветения, происходит наибольшее их накопление. В корневищах *G. pentaphyllum* преобладающим биологическим соединением явились сапонины тритерпенового ряда в пересчете на β-эсцин. Полученные результаты исследования внешнего вида и анатомической структуры, а также количественного содержания биологических соединений *C. abyssinica* и *G. pentaphyllum* в дальнейшем могут быть применены в выборе лекарственного сырья из изучаемых морфологических групп и их стандартизации с целью использования в медицинской практике.

Ключевые слова: крамбе абиссинская, *Crambe abyssinica*, гиностемма пятилистная, *Gynostemma pentaphyllum*, макро-скопический анализ, микроскопический анализ, диагностические признаки, биологически активные вещества, стандартизация, фитохимический анализ.

E.Kh. Galiakhmetova, Z.I. Igzakova, A.A. Nizamova,
N.V. Kudashkina, I.A. Galiakhmetova, I.Yu. Galiakhmetov
**STUDY OF EXTERNAL SIGNS AND ANATOMICAL STRUCTURE
OF HERBS, ROOTS, AND FRUITS OF CRAMBE ABYSSINICA HOCHST.,
RHIZOMES OF GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM THUNB. AND SOME GROUPS
OF BIOLOGICAL COMPOUNDS**

The objective of the research is studying the appearance and anatomical characteristics of various morphological groups of *Crambe abyssinica* (leaves, flowers, fruits and roots) and rhizomes of *Gynostemma pentaphyllum*, and chemical composition using macro-, microscopic and phytochemical methods.

Material and methods. The main diagnostic signs of the studied objects and their frequency of manifestation (%) were determined, the results of which can serve as an indicator of the quality of raw materials. The data of quantitative determination of some biologically active substances are also presented: polysaccharides (gravimetric method), ascorbic acid (titrimetric method), tannins (titrimetric method) and saponins (spectrophotometric method).

Results. According to the results of quantitative determination of biological compounds, it turned out that in the herb of *C. abyssinica* harvested during the flowering phase, their greatest accumulation occurs. In the rhizomes of *G. pentaphyllum*, the predominant biological compound was saponins of the triterpene series in terms of β -escin. The obtained results of the study of the appearance and anatomical structure, as well as the quantitative content of biological compounds of *C. abyssinica* and *G. pentaphyllum*, can later be used in the selection of medicinal raw materials from the studied morphological groups and their standardization for the purpose of their introduction into medical practice.

Key words: *Crambe abyssinica*, *Gynostemma pentaphyllum*, macroscopic analysis, microscopic analysis, diagnostic features, biologically active substances, standardization, phytochemical analysis.

В настоящее время фармацевтические компании расширяют ассортимент лекарственных средств на основе растительного сырья за счет внедрения новых лекарственных растений или новых морфологических групп растения, ранее не являвшихся сырьем. Значительный интерес представляют крестовидные (Brassicaceae) и гиностемма пятилистная (*Gynostemma pentaphyllum* Thunb.) из семейства тыквенные (Cucurbitaceae) (рис. 1).



Рис. 1. Крамбе абиссинская (*Crambe abyssinica* Hochst.) (слева) и гиностемма пятилистная (*Gynostemma pentaphyllum* Thunb.) (справа)

Крамбе абиссинская (*Crambe abyssinica*) (другое наименование – катран, горчица абиссинская) – ценная масличная культура, которая в естественных условиях встречается в странах Средиземноморья, в Северной Африке и в горах Эфиопии [4]. На территории Российской Федерации крамбе встречается на Дальнем Востоке, в Воронежской, Свердловской и других областях, а также в Приморском и Краснодарском краях, в Чувашской Республике и Республике Башкортостан [1].

Gynostemma pentaphyllum (южный женьшень) – ценная, широко используемая культура в традиционной китайской медицине, распространенная в Индии, Корее и Японии; в Российской Федерации встречается в диком виде только на территории острова Кунашир [5].

C. abyssinica ценится тем, что в состав семян входит большое количество полувысыхающего масла с низким значением показателя «йодное число» (до 97%) и высоким содержанием одноосновной

карбоновой кислоты – эруковой кислоты – до 60% (рис. 2) [4]. Жирное масло *C. abyssinica*, обладающее заживляющим, питательным и увлажняющим действием, характеризуется высоким содержанием уровня β -ситостерола, растительного станола (кампестанола), брассикастерола и токоферолов (a-, c- и d-), используется в разных отраслях, в частности в медицине, косметологии и парфюмерии [4,7].

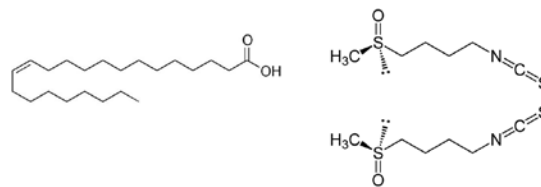


Рис. 2. Химические формулы эруковой кислоты (слева) и сульфорафана (справа)

Многие представители крестоцветных в составе растительных масел содержат серосодержащие соединения – глюкозинолаты, которые распадаются на индолы и изотиоцианаты, обладающие противоопухолевыми и противовоспалительными свойствами. Индол способен блокировать оксид азота, участвующий в процессе воспаления [6].

Еще одно соединение, содержащееся в представителях семейства Brassicaceae, в частности в капусте, – это сульфорафан (рис. 2), обладающий антиоксидантным свойством, участвующий в нормализации кровяного давления, укреплении стенок сосудов, поэтому он используется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Индол-3-карбинол – биологически активное вещество, образующееся при расщеплении глюкозинолата глукобрассицина, способно влиять на метаболизм эстрогена в организме человека. В аптечном ассортименте можно встретить биологически активные добавки к пище растительного происхождения «Индол-брокколи» и «Индол-3-карбинол», используемые для поддержания женского здоровья, для регулирования уровня сахара в крови и как антиоксидант, препятствующий раннему старению [6].

Из *G. pentaphyllum* выделены сапонины – гипенозиды (рис. 3), которые в комплексе с другими биологически активными веществами

ми обуславливают антиоксидантные, гипохолестеринемические свойства, способны повышать выносливость организма, а также оказывать адаптогенное воздействие [5].

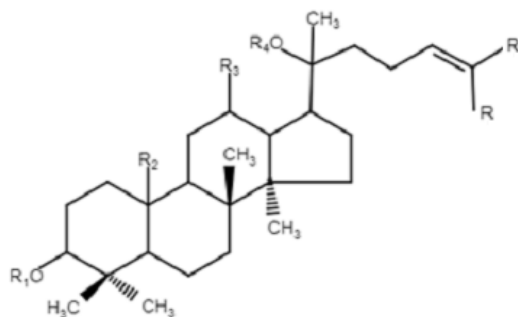


Рис. 3. Структура гипенозида

В связи с вышесказанным изучение крамбе абиссинской и гиностеммы пятилистной как источников ценных биологических соединений является актуальным.

Целью исследования явились изучение внешних признаков и анатомического строения различных органов *Crambe abyssinica* Hochst. и корневищ *Gynostemma pentaphyllum* Thunb., а также определение содержания в них биологически активных веществ.

Материал и методы

Объектом исследования явились образцы различных органов *Crambe abyssinica* (листьев, стеблей, цветков, плодов и корней) и *Gynostemma pentaphyllum* (корневищ), культивируемых в Республике Башкортостан.

Изучение внешнего вида (выявление морфолого-диагностических признаков) проводили с использованием макроскопического метода анализа [2]. Анатомиодиагностические признаки объектов исследовали посредством микроскопического анализа свежего и высушенного материала путем приготовления плоскостных, «давленных» микропрепаратов, а также поперечных срезов [3]. Просветление растительных объектов из высушенных проб проводили кипячением в 5% растворе натрия гидроксида в течение 1-2 мин или в растворе хлоралгидрата в течение 5-10 мин. Исследование механической ткани проводили посредством гистохимической реакции с раствором флороглюцина в присутствии соляной кислоты [3]. Для изучения анатомических признаков использовали микроскопы модели Микромед Р-1. Фотосъемку объектов проводили на широкоугольную камеру мобильного телефона марки iPhone 13 с увеличением 2,6 мм 12 Мпикс. Количественное определение полисахаридов в исследуемом сырье

проводили гравиметрическим методом путем их осаждения из водного извлечения этиловым спиртом; аскорбиновой кислоты и дубильных веществ с использованием окислительно-восстановительного титрования; сапонинов – спектрофотометрическим методом согласно фармакопейным методикам [8-11].

Результаты и обсуждение

При проведении макроскопического анализа (МА) было выявлено, что *C. abyssinica* имеет стержневую корневую систему. Корень – цилиндрической формы, обычно вертикальный, без ветвления, морщинистый, на изломе наблюдается широкая сердцевина. Цвет корней с поверхности бурый, на изломе – светло-коричневый, запах специфический (рис. 4).



Рис. 4. Внешний вид *C. abyssinica*

Стебель крамбе – прямостоячий, ребристый, облиственный, имеет опушение; эмбриональные листья – цельные, округлой (почковидной) формы, основание – клиновидное, с выемчатой верхушкой, с перистым жилкованием (рис. 5).



Рис. 5. Стадии морфогенеза листьев *C. abyssinica*

Настоящие нижние листья в начале своего развития простые, цельные, округлой или округло-яйцевидной формы, основание округло-клиновидное, верхушка округлая, форма края листа – неравномерно тупозубчатая, жилкование – перистое, листья черешковые, листорасположение очередное,

листовая пластинка имеет опушение. В процессе морфогенеза, листовая пластинка приобретает перистое рассечение (струговидное) в нижнем отделе и перисто-сетчатое жилкование. Запах специфический, вкус горьковатый. К середине созревания плодов листья опадают, но во влажные годы могут сохраняться до созревания плодов.

Небольшие цветки *C. abyssinica* собраны в верхушечные соцветия – рыхлые кисти. Периантий – двойной, четырехчленный, венчик белого цвета, достигающий 3,5 мм; чашелистики – светло-зеленого цвета, раздельно-листные, до 2 мм длиной (рис. 6 слева).



Рис. 6. Генеративные органы *C. Abyssinica*: слева – цветки, справа – плоды

Генеративные органы (плоды) – односемянные орешки (редуцированные стручочки) в форме шара с небольшим носиком на верхушке, на длинных (до 1,5 см) плодоножках (рис. 6 справа), $D_{\text{плода}}=4,5$ мм. Цвет плодов соломенно-желтый. Внутри плода находится семя шаровидной формы, $D_{\text{семени}}=2,5$ мм. Окраска семени – зеленовато-бурая или бурая. Оболочка семени очень тонкая. Нижние плоды, образующиеся первыми, более крупные; плоды, находящиеся на концах цветonoсных побегов, значительно мельче остальных.

При изучении внешнего вида корневищ *G. pentaphyllum* было выявлено, что они имеют горизонтальный рост, ветвящиеся, шнуровидные, различной длины от 5 до 10-15 см, диаметр 3,0 мм; поверхность корневищ продольно-морщинистая, от светло-коричневого до зеленоватого цвета и светло-желтого – на изломе (рис. 7).



Рис. 7. Корневища *G. pentaphyllum*

Верхушки ответвлений выходят на поверхность почвы, зеленеют, дают начало новым побегам. Расстояние междоузлий от 0,6 до 2,5 см. Запах корневищ при растирании специфический, вкус горьковатый.

При микроскопическом исследовании (МИ) листа установлено, что клетки верхнего и нижнего эпидермисов равномерно разрастаются по всем трем направлениям (изодиаметричные) с извилистыми стенками (рис. 8). Устьица крупные, овальной формы, расположены с обеих сторон листа (амфистоматический тип листовой пластинки), на нижней стороне их больше. Замыкающие клетки окружены тремя околоустьичными клетками, одна из которых значительно меньше двух других – устьичный аппарат анизоцитного типа. Согласно литературным источникам устьичный аппарат для представителей семейства крестоцветных имеет анизоцитный тип [4].

На обеих сторонах и по краю листа встречаются многочисленные одноклеточные простые крупные волоски конической формы с широким основанием и узким заостренным концом. По всей листовой поверхности наблюдаются включения с содержанием эфирного масла (при проведении гистохимической реакции с раствором судана III проявляются в виде желто-оранжевых округлых образований) (рис. 8).

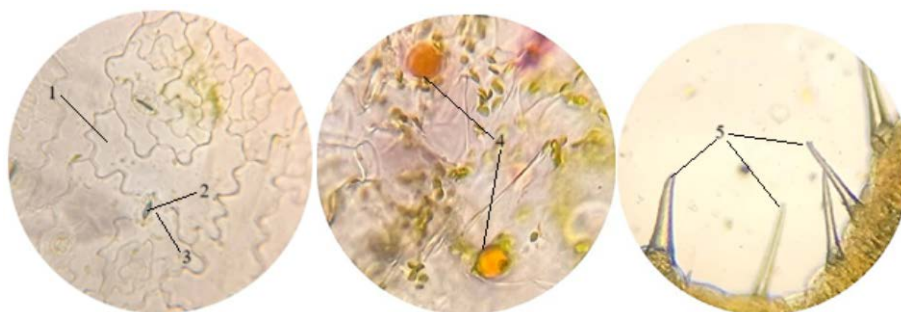


Рис. 8. Микропрепараты листа *C. abyssinica* (ув. 40X): 1 – клетки нижнего эпидермиса листа; 2 – устьичная щель; 3 – замыкающие клетки; 4 – эфирно-масличные включения; 5 – простые волоски

При микроскопическом исследовании цветков *C. abyssinica* были выявлены изодиаметричные клетки эпидермиса чашелистиков с множеством устьиц округлой формы, устьичный аппарат – анизоцитного типа (рис. 9 слева); проводящие сосуды и клетки эпидермиса лепестков венчика с сосочковидными выростами (рис. 9 справа).

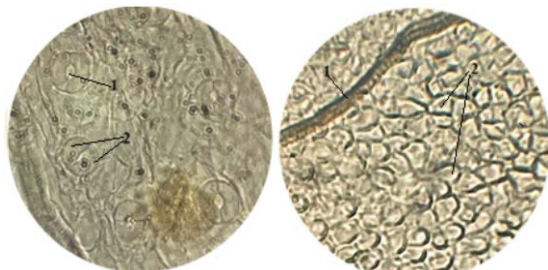


Рис. 9. Микропрепараты околоцветника *C. abyssinica* (ув. 40X): слева – чашелистик (1 – устьичная щель; 3 – замыкающие клетки); справа – венчик (1 – проводящие сосуды; 2 – эпидермис с сосочковидными выростами)

При исследовании поперечных срезов стебля (рис. 10) *C. abyssinica* выявили проводящие пучки (открытые коллатеральные) в количестве до 12, расположенные упорядоченно по кругу; пучковый и межпучковый камбий в виде сплошного кольца. Покровная ткань – эпидермис, на котором наблюдаются простые одноклеточные волоски. Под эпидермисом находится многослойная первичная механическая ткань – колленхима. Склеренхима расположена тяжами над проводящими пучками. По центру расположена сердцевинная крупноклеточная паренхима.

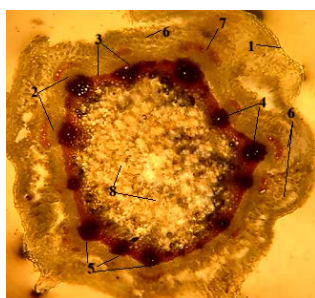


Рис. 10. Поперечный срез стебля *C. abyssinica* (ув. 10X): 1 – эпидермис; 2 – флоэма; 3 – камбий (пучковый и межпучковый); 4 – ксилема; 5 – сосудисто-волокнистые пучки; 6 – колленхима; 7 – склеренхима; 8 – паренхима сердцевины

Исследования анатомических признаков корня в поперечном срезе (рис. 11) показали, что покровной тканью корня при первичном строении является эпиблема (рис. 11 слева), при вторичном строении – перидерма (рис. 11 справа). Кора состоит из паренхимных клеток, проводящий пучок радиального типа; при вторичном строении центральный цилиндр шире первичной коры, сосуды вторичной ксилемы образуют лучи, в центре наблюдается остаток радиального пучка.



Рис. 11. Поперечные срезы корней *C. abyssinica* (ув. 10X): слева – корень первичного строения (1 – эндодерма; 2 – паренхима; 3 – сосуды первичной ксилемы); справа – корень вторичного строения (1 – перидерма; 2 – паренхима; 3 – камбий; 4 – сосуды ксилемы)

При микроскопическом исследовании поверхности плодов *C. abyssinica* были обнаружены клетки эпидермиса полигональной формы с толстыми стенками; устьичный аппарат – анизоцитного типа; устьица мелкие, встречаются редко (рис. 12 слева). На поперечном срезе перикарпия обнаруживаются клетки эпидермиса в 1 слой, под которым залегают широкий механический слой и слой из клеток с включениями (рис. 12 справа).

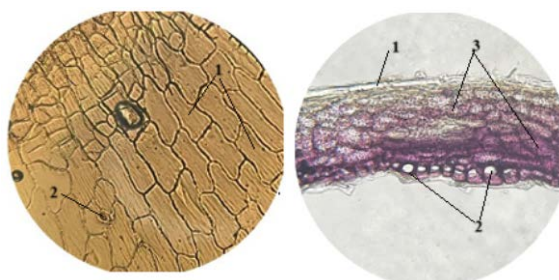


Рис. 12. Микропрепараты плода *C. abyssinica* (ув. 40X): слева – с поверхности (1 – клетки эпидермиса; 2 – устьичный аппарат); справа – поперечный срез (1 – клетки эпидермиса; 2 – включения; 3 – механические клетки)

При рассмотрении поперечного среза корневища *G. pentaphyllum* выявлено, что покровной тканью является эпидерма, механическая ткань – склеренхима, расположенная сплошным кольцом в несколько слоёв в области центрального цилиндра. Коллатеральные сосудисто-волокнистые пучки (8-10) располагаются по кругу. Центральную часть корневища занимает сердцевина, состоящая из крупной запасающей паренхимы (рис. 13).

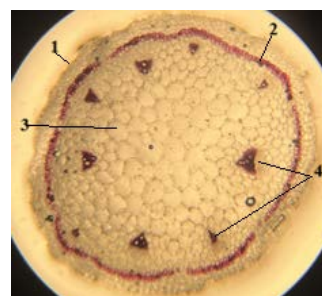


Рис. 13. Микропрепарат среза корневища *G. pentaphyllum* (ув. 10/0,25): 1 – эпидермис; 2 – склеренхима; 3 – паренхимные клетки; 4 – коллатеральные сосудисто-волокнистые пучки (флоэма, ксилема)

Нами также были проведены предварительные исследования количественного содержания некоторых групп биологически активных веществ известными фармакопейны-

ми методами в различных морфологических группах сырья *C. abyssinica* и корневищах *G. pentaphyllum*. Результаты анализа представлены в таблице.

Таблица

Показатели содержания биологически активных веществ в *C. abyssinica* и *G. pentaphyllum*

Объекты исследования	<i>C. abyssinica</i>				<i>G. pentaphyllum</i>
	трава (фаза цветения)	трава (фаза плодоношения)	корни	плоды	корневища
Дубильные вещества, % титриметрический метод	1,35±0,05	1,25±0,03	1,04±0,03	1,27±0,04	2,18±0,06
Полисахариды, % гравиметрический метод	16,02±0,03	9,60±0,03	7,02±0,20	6,20±0,15	3,03±0,04
Аскорбиновая кислота, % титриметрический метод	0,028±0,008	0,025±0,009	0,022±0,002	0,603±0,012	0,011±0,005
Сапонины, % спектрофотометрический метод	в пересчете на Rg ₁				в пересчете на β-эсцин
	14,33±0,43	2,36±0,05	4,97±0,09	15,66±0,34	12,27±0,41

Из данных, представленных в таблице, можно сделать вывод о том, что трава *C. abyssinica*, заготовленная в фазу цветения, наиболее богата по содержанию биологически активных веществ по сравнению с травой, заготовленной в фазу плодоношения. Исследование количественного содержания тритерпеновых сапонинов (в пересчете на Rg₁) в траве *C. abyssinica* показывает, что время вегетации значительно влияет на их накопление в сырье. И трава, собранная во время цветения, практически в 7 раз по накоплению сапонинов превосходит траву, заготовленную в период плодоношения. А в сравнении с плодами их накопление происходит почти в равных количествах (14,33±0,43% и 15,66±0,34% соответственно). Содержание дубильных веществ в морфологических группах сырья *C. abyssinica* варьирует примерно в равных количествах.

В корневищах *G. pentaphyllum* преобладающим биологическим соединением являются тритерпеновые сапонины (в пересчете на β-эсцин), содержание которых составляет 12,27±0,41%.

Выводы

1. Проведены макро- и микроскопический анализы морфологических органов *C. abyssinica* (листьев, стеблей, цветков, плодов и корней) и корневищ *G. pentaphyllum*.

2. Установлены основные морфологические и анатомические диагностические признаки *C. abyssinica* и *G. pentaphyllum*.

3. Определено количественное содержание дубильных веществ (в пересчете на танин), аскорбиновой кислоты, полисахаридов и сапонинов (в пересчете на Rg₁ и β-эсцин) в разных морфологических органах, крамбе абиссинской и корневищах гиностеммы пятилистной.

4. На основании проведенных исследований различных морфологических групп сырья *C. abyssinica* наиболее целесообразным является исследование наземной части растения.

Проведенные исследования по изучению внешнего вида и анатомической структуры, а также количественного содержания групп биологически активных веществ в дальнейшем могут быть использованы в выборе лекарственного сырья и его стандартизации с целью введения в медицинскую практику.

Сведения об авторах статьи:

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

Исхакова Зарема Илфатовна – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: yumaguzhina_99@mail.ru.

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

Кудашкина Наталья Владимировна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: phytoart@mail.ru.

Галияхметова Ида Александровна – генеральный директор ООО НПК «Крамбис». Адрес: 450052, г. Уфа, ул. Аскакова, 56. E-mail: mail@sansmots.com.

Галияхметов Ильдар Юмпилович – технический директор ООО НПК «Крамбис» Адрес: 450052, г. Уфа, ул. Аскакова, 56. E-mail: mail@sansmots.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Амирханов, Н.А. Катран (*Crambe* (Tourn.) L.) в Узбекистане (вопросы систематики, распространения, биологии, интродукции, биохимии): автореф. дис. на соиск. учен. степени д-ра биол. наук/ Н.А. Амирханов. – Ташкент, 1974. – 41 с.
- Государственная фармакопея Российской Федерации XIV [Электронный ресурс]. – М.: Научный центр экспертизы медицинского применения, 2018. – 399-464 С. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/>. (дата обращения 22.07.2023)
- Государственная фармакопея Российской Федерации XIV [Электронный ресурс]. – М.: Научный центр экспертизы медицинского применения, 2018. – С. 513-534. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/>. (дата обращения 22.07.2023)
- Кучеров, Е.В. Крамбе новая масличная культура в Башкирии / Е.В. Кучеров – Уфа: Башгосиздат, 1951. – 60 с.

5. Низамова А.А. Фармакогностическое изучение травы гиностеммы пятилистной (*Gynostemma pentaphyllum* Thunb.): дис...канд. фарм. наук: 3.4.2 / Низамова А. А. – Пермь, 2022. – 168 с.
6. Польза крестоцветных [Электронный ресурс]. URL: <https://onco.rehab/publikacii/stati/poleznye-materialy/krestotsvetnye-ubivayut-rak-ili-shchitovidnuyu-zhelezu/> (дата обращения 22.07.2023).
7. Full Characterisation of *Crambe abyssinica* Hochst. Seed Oil / Stavros Lalas, Olga Gortzi, Vassilis Athanasiadis [et al.] // August Journal of the American Oil Chemists' Society. – 2012. – Vol. 89, № 12. – P. 2253-2258. DOI:10.1007/s11746-012-2122-y.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV IV том [Электронный ресурс]. – М.: Научный центр экспертизы медицинского применения, 2018. – С. 6341 – 6342. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1159/> (дата обращения 22.07.2023).
9. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV II том [Электронный ресурс]. – М.: Научный центр экспертизы медицинского применения, 2018. – С. 2365 – 2369. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/551/> (дата обращения 22.07.2023).
10. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV II том [Электронный ресурс]. – М.: Научный центр экспертизы медицинского применения, 2018. – С. 6628 – 6630. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1445/> (дата обращения 22.07.2023).
11. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV IV том [Электронный ресурс]. – М.: Научный центр экспертизы медицинского применения, 2018. – С. 6064 – 6066. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/883/> (дата обращения 22.07.2023).

REFERENCES

1. Amirkhanov N.A. Katran (*Crambe* (Tourn.) L.) v Uzbekistane (voprosy sistematiki, rasprostraneniya, biologii, introduksii, biokhimii) (Katran (*Krambe* (Turn) L.) in Uzbekistan (questions of statistics, placement, biology, informatics, biochemistry): avtoref. dis. na soisk. uchen. stepeni d-ra biol. nauk. Tashkent, 1974: 41. (In Russ)
2. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV (The State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV century) [Electronic resource]. Moscow: Nauchnyi tsentr ekspertizy meditsinskogo primeneniya, 2018: 399-464 URL: [www.femb.ru http://193.232.7.120](http://193.232.7.120) (In Russ) (accessed 22.07.2023)
3. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV (The State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV century) [Electronic resource]. M.: Nauchnyi tsentr ekspertizy meditsinskogo primeneniya, 2018:513-534. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/> (In Russ)
4. Kuchеров E.V. Krambe novaya maslichnaya kul'tura v Bashkirii (Krambe is a new oilseed crop in Bashkiria). Ufa, 1951:60. (In Russ) (accessed 22.07.2023)
5. Nizamova, A.A. Farmakognosticheskoe izuchenie travy ginostemmy pyatilistnoi (*Gynostemma pentaphyllum* Thunb.) (Pharmacognostic study of the herb *Gynostemma pentaphyllum* (*Gynostemma pentaphyllum* Thunb.)): dis...kand. farm. nauk: 3.4.2. Perm', 2022:168. (In Russ)
6. Pol'za krestotsvetnykh. (The use of cruciferous) [Electronic resource]. URL: <https://onco.rehab/publikacii/stati/poleznye-materialy/krestotsvetnye-ubivayut-rak-ili-shchitovidnuyu-zhelezu/> (data obrashcheniya 22.07.2023). (In Russ)
7. Stavros Lalas, Olga Gortzi, Vassilis Athanasiadis et al. Full Characterisation of *Crambe abyssinica* Hochst. Seed Oil. Journal of the American Oil Chemists' Society. 2012;89(12):2253-2258. (in Engl) DOI:10.1007/s11746-012-2122-y.
8. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV IV tom (The State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV century) [Electronic resource]. M.: Nauchnyi tsentr ekspertizy meditsinskogo primeneniya, 2018: 6341-6342. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/> (In Russ)
9. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV II tom (The State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV century) [Electronic resource]. M.: Nauchnyi tsentr ekspertizy meditsinskogo primeneniya, 2018:2365 – 2369. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/> (In Russ)
10. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV IV tom (The State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV century) [Electronic resource]. M.: Nauchnyi tsentr ekspertizy meditsinskogo primeneniya, 2018:6628-6630. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/1445/> (In Russ)
11. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV IV tom (The State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIV century) [Electronic resource]. M.: Nauchnyi tsentr ekspertizy meditsinskogo primeneniya, 2018:6064-6066. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/> (In Russ)

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.19+661.12

© Коллектив авторов, 2023

Е.В. Казакова^{1,3}, В.П. Трухин^{1,3}, И.А. Наркевич³, О. Марин², И.И. Басакина³ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ГОТОВНОСТИ ПЕРСОНАЛА К ИННОВАЦИОННЫМ ПРОЦЕССАМ НА ПРИМЕРЕ ЭКСПОРТНО- ОРИЕНТИРОВАННОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

¹ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов»

ФМБА России, г. Санкт-Петербург

²Латиноамериканский институт биотехнологии MECNIIKOV,
г. Манагуа, Республика Никарагуа

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель. Оценка готовности персонала к нововведениям на примере Федерального государственного унитарного предприятия «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства (материнская компания) и зарубежного предприятия – Латиноамериканского института биотехнологии MECNIIKOV (Республика Никарагуа).

Материал и методы. Первичная информация была собрана методом анкетирования 727 респондентов. Методика прошла психометрическую проверку с применением коэффициента Альфа Кронбаха. Дополнительно был проведен сравнительный анализ ответов руководящего звена и рядового персонала с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Разработаны организационно-методические подходы оценки готовности персонала к инновационным процессам. Они включают диагностические мероприятия в форме анкетирования, позволяющего реализовать оценку готовности персонала к нововведениям и разработку методического сопровождения в форме бланка беседы по развитию персонала, позволяющего выявить потенциал и определить перспективы продвижения действующих работников, а также установить потребности в обучении и развитии персонала в условиях реализации технологических новшеств данной организации.

Заключение. Полученные результаты позволяют определить требуемые управленческие цели и функции и разработать стратегию управления персоналом в условиях трансфера знаний, технологий при реализации экспортной политики фармацевтического предприятия.

Ключевые слова: управление персоналом, биотехнологическая компания, экспорт, инновации.

E.V. Kazakova, V.P. Trukhin, I.A. Narkevich, O. Marin, I.I. Basakina METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESS PERSONNEL READINESS FOR INNOVATIVE PROCESSES BY THE EXAMPLE OF EXPORT-ORIENTED BIOTECHNOLOGICAL ENTERPRISE

Objective. The personnel's readiness for innovations by the example of Saint Petersburg Research Institute of Vaccines and Sera and Manufacturer of Bacterial Preparations (parent company) and a foreign enterprise - the Latin American Institute of Biotechnology MECNIIKOV (Republic of Nicaragua) was assessed.

Material and methods. The source information was collected from 727 respondents through a questionnaire survey. The method was passed by psychometric test using Cronbach's Alpha coefficient. Additionally, a comparative analysis of the responses of management and ordinary personnel was implemented using Student's t-test.

Results. Organizational and methodological approaches to assessing the readiness of personnel for innovative processes have been developed. The approaches include diagnostic measures in the form of a questionnaire which allows to assess the readiness of personnel for innovations, and development of methodological support in the form of conversation on personnel development to identify the potential and determine the prospects for the promotion of existing employees, as well as to establish the needs for training and development of personnel in the context of the implementation of innovations in the organization.

Conclusion. The results obtained make it possible to determine the required management goals and functions, and to develop a strategy for managing personnel in the context of knowledge and technologies transfer in the implementation of the pharmaceutical enterprise export policy.

Key words: personnel management, biotechnological enterprise, export, innovations.

В последние десятилетия развивающиеся страны активно следуют рекомендациям ВОЗ в вопросах иммунизации, применения иммунобиологических и биофармацевтических препаратов, активно поддерживая трансферы знаний и технологий, что подчеркивает ключевую роль обладателя технологии создания компетенций в биотехнологической сфере. Уже сегодня ряд зарубежных компаний, таких как Sanofi, совместно с компанией

Birmex (Мексика) и Instituto Butantan (Бразилия), Novartis с Sinergium Biotech (Аргентина), а также Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России) с Латиноамериканским институтом биотехнологии MECNIIKOV (Ни-

карагуа) принимают активное участие в обеспечении потребности региона Центральной и Латинской Америки в вакцинах [1].

На сегодняшний день в результате многочисленных изменений в экономике и технологического развития одним из важнейших условий результативности деятельности компании становится человеческий капитал, вследствие чего возникает необходимость разработки новых технологий управления именно человеческими ресурсами, направленных на раскрытие потенциала работника и его вовлеченность в дела компании [2,3].

Происходящие изменения также затрагивают и фармацевтическую отрасль. Они касаются, прежде всего, системы обеспечения качества фармацевтических продуктов и услуг в связи с внедрением международных стандартов. Их соблюдение невозможно без профессиональных кадров, без внедрения современных технологий управления человеческими ресурсами, а также без инвестиций в человеческий капитал.

Управление персоналом в условиях международного трансфера знаний и технологий на примере ФГУП СПБНИИВС ФМБА России (материнская компания) и зарубежного предприятия – Латиноамериканского института биотехнологии МЕСНИКОВ (Республика Никарагуа) актуализирует задачу изучения новых подходов к управлению человеческими ресурсами, которые включали бы в себя учет мировых тенденций в HR-менеджменте, потребности именно фармацевтических компаний, а также особенности российского менталитета и социальных установок [4,5].

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что любая компания может успешно функционировать только при условии эффективного управления человеческими ресурсами и наличии кадрового потенциала. С этой целью руководство компании должно разработать определенную модель HR-менеджмента, которая соответствовала бы общей системе управления компанией (общие принципы менеджмента, организационная структура, миссия и пр.). Однако построение такой модели зависит не только от внутренних, но и внешних факторов, таких как экономические, социально-политические, юридические и культурные [6].

Таким образом, разработка организационно-методических подходов к оценке готовности персонала к инновационным процессам является важнейшим и актуальным этапом внедрения инноваций в экспортно ориентированной биотехнологической компании, что и составило цель исследования.

Материал и методы

Первичная информация собрана методом анкетирования 588 сотрудников материнской компании – ФГУП СПБНИИВС ФМБА России и 139 сотрудников дочерней компании – Латиноамериканского института биотехнологии МЕСНИКОВ, представляющих генеральную совокупность.

Анализ организационной готовности к изменениям проводился по методике Wayne E. K. Lehman, Jack M. Greener, D. Dwayne Simpson. Анкета включала 106 вопросов с применением 5-балльной шкалы Лайкерта, которая позволила изучить 20 факторов, определяющих готовность к изменениям, сгруппированных в 4 области: организационная готовность, ресурсы организации, личностная готовность, социально-психологический климат организации [7,8].

Данная методика прошла психометрическую проверку. Дополнительно был проведен сравнительный анализ ответов руководящего звена и рядового персонала – были исследованы средние расхождения между двумя группами.

В работе были проанализированы основные организационные характеристики, которые оказывают влияние на отношение к изменениям: организационная и личностная готовность (ресурсы и мотивация), динамика организации, включая психологический климат, и личные характеристики персонала (профессиональный рост, эффективность, влияние, умение адаптироваться и др.). Факторы психологического климата включали в себя прозрачность миссии и целей, сплоченность коллектива, коммуникации, открытость к изменениям. Также были проанализированы материальные ресурсы, образовательные возможности, использование современных технологий.

Сравнение центральных тенденций двух независимых выборок с использованием критерия Стьюдента (t-критерия) показало в большинстве случаев значение $p < 0,05$, что свидетельствует о наличии достоверных различий между распределениями в соответствующих выборках (специалист, руководитель, рабочий).

С целью проверки теста на внутреннюю консистентность была реализована оценка надежности с использованием коэффициента альфа Кронбаха, базирующаяся на гомогенности шкалы и вычисляемая как сумма корреляций между ответами испытуемых на вопросы внутри одной и той же тестовой формы. Коэффициент альфа Кронбаха является наиболее популярным показателем для оценки внутренней согласованности однородных шкал.

Четкого критерия для значений Альфы Кронбаха нет, но в большинстве случаев придерживаются следующих рекомендаций по статистике надежности внутренней согласованности: отличная – больше 0,9, хорошая – больше 0,8, приемлемая – больше 0,7, сомнительная – больше 0,6, малопригодная – больше 0,5 и недопустимая – меньше 0,5 [9,10].

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день ключевым источником информации о готовности организации к изменениям являются теории управления изменениями. Так, анализируя подходы к управлению нововведениями, в каждом из них можно выделить и соответствующие подходы к оценке готовности предприятия, которые позволяют управлять инновациями посредством изменения убеждений сотрудников, повышения уровня квалификации, грамотного применения их способностей. В рациональном подходе важно оценить рациональные составляющие готовности организации и наличие плана внедрения изменений [11].

В настоящее время разработано большое количество методик анализа организационной готовности, однако у многих из них отсутствует достаточное теоретическое обоснование. Также следует отметить, что существующие методики не позволяют проводить сравнительный анализ исследований, изучение динамики, а также отражают в большей степени психологический климат в организации, а не степень готовности [12-15].

Внедрение изменений в организациях требует от сотрудников значительной психологической и профессиональной подготовки, что в свою очередь доказывает необходимость предварительной оценки готовности персонала к нововведениям, разработки методических подходов адаптации сотрудников к вводимым изменениям, управления инновационными процессами [16-17].

Исследование организационной готовности к изменениям показало, что все категории сотрудников отмечают потребность в совершенствовании каждого оцениваемого показателя (значения были представлены в пределах 28-35 из 50 возможных) (табл. 1).

Следует обратить внимание, что коэффициент внутренней согласованности альфа Кронбаха по ряду показателей показал не высокие значения, что отражает низкую внутреннюю согласованность опросника и говорит о потребности в дополнительном пересмотре ряда вопросов. Последнее в свою очередь в последующем позволило сократить применимый опросник до 40 вопросов, отражающих

допустимую внутреннюю согласованность. Однако важно отметить, что по критериям улучшение организационной структуры, совершенствование профессиональных навыков, давление со стороны руководства, авторитет и эмоциональные перегрузки имеют высокий уровень согласованности при ответах рабочих и специалистов и свидетельствуют о надежности указанных параметров.

С целью определения степени соответствия компетенций персонала, востребованных при реализации экспортно ориентированной политики, а также соответствия сотрудников требованиям предполагаемой или занимаемой должности, с последующим выявлением перспектив продвижения, а также потребностей в обучении и развитии, на следующем этапе исследования была разработана структура бланка беседы по развитию персонала (табл. 2) [18].

Проведение оценочных бесед по развитию позволяет решать следующие задачи: оценка достижения целей (задач) за оцениваемый период;

- получение обратной связи руководитель/подчиненный по выполнению задач;
- определение причин (зависящих и не зависящих от сотрудника) невыполнения или некачественного выполнения поставленных задач;
- оценка уровня развития компетенций;
- формулирование задач к выполнению в следующем отчетном периоде;
- определение направления дальнейшего развития работника: в том числе учитывать пожелания работника в собственном развитии.

В первой части беседы оценивается результативность деятельности руководителя по развитию подразделения в соответствии с задачами за прошедший период. Каждой цели присваивается удельный вес в соответствии со значимостью выполненной задачи. Оценка выполнения целей производится как количественно, так и качественно, т.е. оценивается не только факт достижения цели, но и результативность ее достижения в соответствии со следующей шкалой:

- выдающийся уровень выполнения задач, при котором поставленная задача выполнена уникальным способом,кратно увеличивающим ценность полученного результата, или задача выполнена таким образом, что способ ее выполнения может быть тиражирован/масштабирован для получения стабильно хорошего результата при решении схожих задач;
- выше ожидаемого уровень выполнения задач, при котором хотя бы один из пара-

метров (сроки, ресурсы, качество) ощутимо улучшился за счет усилий сотрудника, выполнявшего соответствующую задачу;

- ожидаемо стандартный уровень выполнения поставленных задач, при котором задача выполнена с соблюдением сроков при оптимальном использовании ресурсов и с соблюдением установленных стандартов качества;

- ниже ожидаемого уровень выполнения задачи, при котором не соблюден хотя бы один из параметров (сроки, ресурсы, качество);

- не приемлемый уровень, на котором задача не выполнена или выполнена таким

образом, что полученный результат не оправдывает затраченного времени и ресурсов.

После проведения оценки результативности работника проводится оценка компетенций в соответствии с принятой всеми участниками моделью оценки компетенций – самим работником (самооценка); непосредственным руководителем; членами экспертной комиссии. Оценка комиссией компетенций работников проводится в форме собеседования в соответствии с инструментарием (кейсы, ситуационные задачи, проективные вопросы). Результаты фиксируются в бланке оценки работника.

Таблица 1

Анализ организационной готовности персонала к изменениям

Характеристики		n	Рабочий				Специалист				Руководитель			
			X _c /p _t	α	X _m /p _t	α	X _c /p _t	α	X _m /p _t	α	X _c /p _t	α	X _m /p _t	α
Организационная готовность	Улучшение организационной структуры	9	30,5	0.86	39,7	0.90	30,8	0.89	39,7	0.84	29,9	0.85	36,9	0.90
	Совершенствование профессиональных навыков	5	34,4**/***	0.79	41,3***	0.76	33,3*	0.76	39,9	0.82	29,6*	0.76	36,0*	0.52
	Давление со стороны руководства	5	30,9***	0.81	32,6	0.77	30,5	0.70	30,2	0.70	29,3*	0.67	33,6	0.05
Ресурсы организации	Рабочее место	4	32,2**/***	0.54	36,3**	0.62	32,5*	0.57	33,2*	0.54	32,5*	0.47	35,3	0.21
	Персонал	5	30,8**/***	-0.42	33,7	0.16	32,4*	-0.54	33,5	-1.11	33,2*	-0.35	33,9	0.34
	Обучение	5	32,4**/***	0.47	35,5	0.13	30,8*	0.45	36,1***	0.09	29,7*	0.44	33,3* *	0.21
	Оборудование	7	31,6**/***	0.11	34,1**	0.40	31,1*	0.20	30,5*/***	0.39	31,4*	-0.10	33,7* *	0.34
	Источники информации	4	34,2**/***	0.52	36,5**	0.50	32,9*	-0.02	39,8*	0.29	28,2*	-0.14	38,8	0.63
Личностная готовность	Профессиональный рост	5	34,3***	0.51	36,4	0.66	33,0	0.55	37,5	0.58	31,2*	0.51	37,0	0.73
	Эффективность работы	5	35,1	0.71	40,5	0.62	34,9	0.63	41,8	0.43	32,4	0.65	40,3	0.16
	Авторитет	6	35,4**/***	0.74	35,1**/*	0.66	32,6*/***	0.80	38,5*	0.72	30,0*/*	0.81	39,3*	0.53
	Адаптивность	4	35,0**/***	0.05	37,3	-0.05	25,7*	-0.06	36,8	0.26	31,0*	0.10	37,1	0.33
	Удовлетворенность и вовлеченность в процесс производства	6	36,4***	-0.01	37,7	0.40	35,2	0.14	37,2	0.45	32,3*	0.26	36,9	-1.18
Социально-психологический климат	Миссия	5	32,3**	0.30	36,9	0.34	32,8*	0.35	35,5	0.41	31,6	0.47	37,3	0.42
	Сплоченность	6	32,3**/***	0.04	33,9**	0.47	26,6*	0.08	31,2*	0.20	32,1*	-0.27	32,4	0.36
	Автономность	5	31,1	0.13	34,1	0.30	24,6	-0.32	33,3	0.25	29,7	-0.52	34,5	-0.07
	Коммуникации	4	32,6***	0.37	34,5	0.47	31,0	0.40	35,5	0.31	29,6*	0.32	37,3	0.11
	Эмоциональные перегрузки	5	28,3	0.63	28,5	0.71	29,3	0.773	28,8	0.74	29,1	0.68	30,4	0.75
	Готовность к изменениям	4	34,1**	-0.21	36,1	0.47	25,9*	0.11	36,2	-0.30	31,2	-0.19	35,4	0.02
	Лидерство	7	34,4	0.32	34,5**	0.41	26,9	0.15	32,3*	0.54	32,4	0.13	34,5	0.20

Примечание. n – количество наблюдений; X_c – среднее арифметическое оценки ФГУП СПбНИИВС; X_m – среднее арифметическое оценки МЕСННИКОВ; p_t – t-критерий Стьюдента (*<0,05 в сравнении с рабочим; **<0,05 в сравнении со специалистом; ***<0,05 в сравнении с руководителем); α – коэффициент альфа Кронбаха.

Бланк беседы по развитию персонала

Часть 1. Оценка результатов 20__ года

1.1. Оценка результативности	Планируемый результат	Полученный результат	% достижения	Вес задачи	Оценка руководителем достижения результатов работы за 20... год	Комментарии по выполнению задачи
Итоговая оценка результативности						
1.2. Оценка компетенций						
Группа компетенций	Компетенция	Самооценка сотрудника	Оценка руководителя	Итоговая оценка после беседы по развитию	Уровень по группе компетенций	
Корпоративные	1. Сотрудничество и командная работа	М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
	2. Ориентация на развитие	М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
	3. Инициативность и инновативность	М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
	4. Ориентация на результат	М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
Профессиональные		М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
Управленческие	1. Лидерство и оказание влияния	М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
	2. Управление изменениями	М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
	3. Понимание бизнеса	М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
	4. Стратегическое мышление	М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
Клиентоориентированность		М Э К Р Б	М Э К Р Б	М Э К Р Б		
Итоговая оценка компетенций						
Часть 2. Цели сотрудника на 20__ год						
Цели сотрудника на следующий, 20__ год (заполняется руководителем)		Вес цели			Планируемый результат	
Часть 3. Развитие сотрудника						
Цель обучения		Навык, требующий развития/компетенция			Комментарии	
1. Повышение профессионального уровня в рамках текущей должности						
2. Поддержание профессионального уровня в рамках текущей должности						
3. Развитие дополнительных навыков						
4. Переквалификация						
5. Другое						

Согласно корпоративной модели компетенций биотехнологического предприятия была предложена оценка следующих групп компетенций:

- корпоративные компетенции (сотрудничество и командная работа, ориентация на развитие и результат, инициативность);
- профессиональные компетенции;
- лидерские (управленческие) компетенции (лидерство и оказание влияния, управление изменениями, понимание бизнеса, стратегическое мышление);
- клиентоориентированность.

Уровень владения компетенциями устанавливается согласно следующей шкале:

- базовый (Б) – работник понимает и принимает установленные стандарты поведения, обладает минимально необходимой частью знаний и навыков при достаточном сопровождении в состоянии следовать необходимым стандартам поведения;
- развитие (Р) – работник обладает большинством необходимых знаний и навыков, осознает необходимость развития и его направления, чаще всего выполняет необходимые стандарты поведения, но требует постоянного и/или регулярного контроля;

- компетентность (К) – работник обладает всеми необходимыми знаниями и навыками, определенными конкретной компетенцией, легко выполняет стандарты поведения и не требует постоянного контроля выполнения;

- экспертиза (Э) – выполняя необходимые стандарты поведения, работник является носителем стандартов, он способен улучшать заданные стандарты через накопление и систематизацию знаний и навыков, может быть вовлечен в процесс обучения в части формирования программ, а также для наставничества;

- мастерство (М) – работник может не только обобщать и систематизировать знания/навыки и способы их применения, но и передавать их, занимает проактивную позицию в вопросах обучения и передачи опыта.

В завершающем блоке беседы по развитию руководителем подразделения, рассматривается определение целей и задач работнику на предстоящий период. Непосредственный руководитель формулирует цели в количестве не более 5-ти, прописывает ожидаемый результат их достижения, ранжирует и устанавливает вес в соответствии со значимостью.

Исходя из результатов оценки по компетенциям, респонденту предлагается план

индивидуального развития, который включает в себя комплексный подход по развитию недостающего уровня владения компетенцией, а также траекторию карьерного роста.

При условии следования предлагаемому плану индивидуального развития и при промежуточном измерении компетенций, а также при экстраполировании их на достигнутые результаты можно достаточно точно заметить, какие компетенции при достижении цели способствовали достижению того или иного результата.

Выводы

На примере экспортно-ориентированной биотехнологической компании разработаны организационно-методические подходы оценки готовности персонала к иннова-

ционным процессам. Подходы включают диагностические мероприятия в форме анкетирования, позволяющего реализовать оценку готовности персонала к нововведениям и разработку методического сопровождения в форме бланка беседы по развитию персонала, позволяющего выявить потенциал и определить перспективы продвижения действующих работников, а также установить потребности в обучении и развитии персонала в условиях реализации нововведений в данной организации. Полученные результаты в дальнейшем могут быть применимы при реализации внедрения адаптивной модели управления персоналом экспортно-ориентированного биотехнологического предприятия.

Сведения об авторах статьи:

Казакова Елена Владимировна – заместитель директора по управлению персоналом и организационному проектированию ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, ассистент научно-образовательного центра иммунобиотехнологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 198320, Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, 52. E-mail: e.v.kazakova@sbniiivs.ru.

Трухин Виктор Павлович – к.ю.н., директор ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, профессор научно-образовательного центра иммунобиотехнологии, ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 198320, Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, 52. E-mail: truhin64@gmail.com.

Наркевич Игорь Анатольевич – д. фарм. н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, ректор ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. E-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com.

Марин Ольга – зам. генерального директора Латиноамериканского института биотехнологий Мечников. Адрес: Республика Никарагуа, г. Манагуа, бй км Северного Шоссе. E-mail: o.marin@technikov.org.

Басакина Ирина Ивановна – к. фарм. н., доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. E-mail: irina.basakina@pharminnotech.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потенциал Российской Федерации в экспорте противогриппозных вакцин в страны Латиноамериканского региона / В.П. Трухин [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 2 (23). – С. 156-162.
2. Оценка перспектив экспорта отечественных противогриппозных вакцин в страны Латинской Америки и Карибского бассейна / В.П. Трухин [и др.] // Ремедиум. – 2018. – № 11. – С. 49-54.
3. Анализ факторов неопределенности и оценка рисков создания совместного российско-никарагуанского биотехнологического предприятия / Трухин В.П. [и др.] // Фармация. – 2020. – Т. 69, №4. – С. 26-31.
4. Анализ системной готовности персонала к изменениям на примере экспортно ориентированного биотехнологического предприятия / Казакова Е.В. [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – Т.9, № 6. – С. 495-505.
5. Оценка рисков в системе управления персоналом и поиск путей их минимизации на примере российско-никарагуанского биотехнологического предприятия / Трухин В.П. [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, №2 (86). – С. 47-52.
6. Ответственность за ненадлежащее выполнение профессиональных обязанностей фармацевтическими работниками / Наркевич И.А. [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2022. – № 3. – С. 91-98.
7. Holten A-L, Brenner SO. Leadership style and the process of organizational change. Leadership and Organization Development Journal. 2015;36(1):2-16. (in English).
8. Lehman WE, Greener JM, Simpson D. Assessing organizational readiness for change. Journal of Substance Abuse Treatment. 2002;22:197-209. (in English).
9. Вергунов, Е.Г. К вопросу о психометрической надежности некоторых психологических методик / Е.Г. Вергунов, Е.И. Николаева, Ю.В. Боброва // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2019. – Т. 12, №1. – С. 61-68.
10. Фомина, Е.Е. Обзор методов оценки надежности измерительной шкалы в социологических исследованиях / Е.Е. Фомина // Научный журнал «Экономика. Социология. Право». – 2018. – №4(12). – С. 63-70.
11. Халитова, И.В. Организационная готовность к изменениям: обзор методологии и практических методик оценки готовности. Государственное управление / Халитова И.В. // Государственное управление. Электронный вестник. – 2013. – № 39. – С. 152-162.
12. Иванов, С.Ю. Организационная готовность к изменениям: социально-управленческие аспекты и технология управления / С.Ю. Иванов, В.Н. Тренев, И.В. Халитова // Государственное управление. Электронный вестник. – 2015. – №49. – С. 91-104.
13. Наумцева, Е.А. Психологическая готовность к организационным изменениям: подходы, понятия, методики / Е.А. Наумцева // Организационная психология. – 2016. – Т.6, №2. – С. 55-74.
14. Aitken K, Treuer K. Leadership behaviours that foster organisational identification during change. Journal of Organizational Change Management. 2021;34(2):311-326. DOI: 10.1108/JOCM-01-2020-0029.
15. Castillo C, Fernandez V, Sallan JM. The six emotional stages of organizational change. Journal of Organizational Change Management. 2018;31(3):468-493. DOI: 10.1108/JOCM-05-2016-0084.
16. Conrado JG-J. Organizational Change: Effect of Motivational Interviewing on Readiness to Change. Journal of Change Management. 2018;18(1):54-69. DOI: 10.1080/14697017.2017.1349162.
17. Flovik L, Knardahl S, Christensen JO. The Effect of Organizational Changes on the Psychosocial Work Environment: Changes in Psychological and Social Working Conditions Following Organizational Changes. Front. Psychol. 2019;10:28-45. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02845.

18. Захарова, А.А. Профиль должности как инструмент подбора персонала и фактор конкурентоспособности современной организации / А.А. Захаров, Ю.В. Саланова, Р.М. Камалтдинова // Вестник Ульяновского государственного технического университета. – 2013. – №4. – С. 70-72.

REFERENCES

1. Trukhin V.P., Narkevich I.A., Nacharova E.P. [et al.] Potential of the Russian Federation in exports of anti-influenza vaccines in Latin American countries. Drug development & registration. 2018;2(23):156-162. (In Russ)
2. Trukhin V.P., Narkevich I.A., Nacharova E.P. [et al.] Characterization of export prospect of domestic anti-influenza vaccines in Latin American countries and Carribeans. Remedium. 2018;11:49-54. (In Russ)
3. Trukhin V.P., Narkevich I.A., Nacharova E.P. [et al.] Uncertainty analysis and risk assessment of the creation of a joint Russian-Nicaraguan biotechnology enterprise. Farmaciya. 2020;69(4):26-31. (In Russ)
4. Kazakova E.V., Trukhin V.P., Narkevich I.A. [et al.] Analysis of the personnel's consistent readiness for changes as illustrated by the example of an export-oriented biotechnological enterprise. Pharmacy & Pharmacology. 2021;9(6):495-505. (In Russ)
5. Trukhin V.P., Narkevich I.A., Kazakova E.V., [et al.] The risk evaluation of personnel management system and search for ways to minimize using example of russian-nicaraguan biotechnology enterprise. Bashkortostan Medical Journal. 2020;2(86):47-52. (In Russ)
6. Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Puhakainen I.U. [et al.] Liability for improper performance of professional duties by pharmaceutical specialists. Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. 2022;3:91-98. (In Russ)
7. Holten A-L, Brenner SO. Leadership style and the process of organizational change. Leadership and Organization Development Journal. 2015;36(1):2-16. (in English).
8. Lehman WE, Greener JM, D. Simpson D. Assessing organizational readiness for change. Journal of Substance Abuse Treatment. 2002;22:197-209. (in English)
9. Vergunov E.G., Nikolaeva E.L., Bobrova Yu.V. K voprosu o psikhometricheskoi nadezhnosti nekotorykh psikhologicheskikh metodik. Teoreticheskaya i eksperimental'naya psikhologiya. 2019;(12):1:61-68. (In Russ)
10. Fomina E.E. Review of methods of assessing the reliability of measurement scales in sociological research. Economy. Sociology. Law. 2018;4(12):63-70. (In Russ).
11. Khalitova I.V. Organizatsionnaya gotovnost' k izmeneniyam: obzor metodologii i prakticheskikh metodik otsenki gotovnosti. Gosudarstvennoe upravlenie. Elektronnyi vestnik. 2013;39:152-162. (In Russ)
12. Ivanov S.Y., Trenev V.N., Halitova I.V. Organizational readiness for change: social and administrative aspects and management technology. Public Administration. 2015;49:91-104. (In Russ).
13. Naumtseva E. Psychological readiness for organizational change: approaches, concepts, methods. Organizational Psychology. 2016;6(2): 55-74. (In Russ).
14. Aitken K, Treuer K. Leadership behaviours that foster organisational identification during change. Journal of Organizational Change Management. 2021;34(2):311-326. DOI: 10.1108/JOCM-01-2020-0029. (in English).
15. Castillo C, Fernandez V, Sallan JM. The six emotional stages of organizational change. Journal of Organizational Change Management. 2018;31(3):468-493. DOI: 10.1108/JOCM-05-2016-0084. (in English).
16. Conrado JG-J. Organizational Change: Effect of Motivational Interviewing on Readiness to Change. Journal of Change Management. 2018;18(1):54-69. DOI: 10.1080/14697017.2017.1349162. (in English).
17. Flovik L, Knardahl S, Christensen JO. The Effect of Organizational Changes on the Psychosocial Work Environment: Changes in Psychological and Social Working Conditions Following Organizational Changes. Front. Psychol. 2019;10:28-45. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02845. (in English).
18. Zakharova A.A., Salanova Yu.V., Kamaltdinova R.M. Job profile as a staff recruitment instrument and a competitiveness factor of modern organization Bulletin of Ulyanovsk State Technical University. 2013;4:70-72. (In Russ).

УДК 615.12:314.44

© А.Р. Ишкинина, А.Х. Гайсаров, Г.Я. Ибрагимова, 2023

А.Р. Ишкинина, А.Х. Гайсаров, Г.Я. Ибрагимова АНАЛИЗ ПРАВОВЫХ АСПЕКТОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОСТУПНОЙ СРЕДЫ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ДЛЯ ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования. Провести анализ основных правовых аспектов, регламентирующих обеспечение доступной среды в аптечных организациях лиц с ограниченными возможностями здоровья.

Материал и методы. Исходными материалами служили тексты нормативных правовых актов Российской Федерации и судебных решений. В процессе исследования применялись системный, сравнительный и логический способы толкования нормативных правовых актов.

Результаты и обсуждение. На основе контент-анализа нормативных правовых актов выявлены основные правовые нормы, регламентирующие обеспечение доступной среды в аптечных организациях. Доказано, что сфера регулирования действующего приказа Минздрава России от 12.11.2015 № 802н включает в себя в том числе и аптечные организации независимо от их формы собственности. Выявлено, что соблюдение аптечными организациями правовых норм по обеспечению доступности для инвалидов осуществляется посредством федерального государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств, осуществляемого Росздравнадзором и его территориальными органами.

Заключение. Показано, что действующие правовые нормы допускают для аптечных организаций возможность обеспечения входа и выхода для маломобильных лиц, а также их передвижения внутри организации с помощью сотрудников данных организаций. Выявлено, что в отношении обеспечения аптечной организацией доступной среды для лиц с инвалидностью, к лицензионным требованиям относится необходимость наличия кнопки вызова фармацевтического работника при входе на объект. Невыполнение иных правовых норм, регламентирующих обеспечение доступности, может образовывать состав административного правонарушения, предусмотренный статьей 9.13 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях.

Ключевые слова: лица с ограниченными возможностями здоровья, правовые аспекты, аптечные организации, доступная среда.

ANALYSIS OF LEGAL ASPECTS OF PROVIDING AN ACCESSIBLE ENVIRONMENT IN PHARMACIES FOR PERSONS WITH DISABILITIES

Objective: to analyze the main legal aspects regulating the providing of an accessible environment for persons with disabilities in pharmacies.

Material and methods. The source materials were the texts of legislation of the Russian Federation and court decisions. During the research process, systematic, comparative, and logical methods of interpretation of legislation were used.

Results and discussion. Based on a content analysis of legislation, the main legal norms regulating the providing of an accessible environment in pharmacies have been identified. It has been proven that the scope of regulation of the current order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation dated November 12, 2015, № 802n also includes pharmacies, regardless of their form of ownership. It has been revealed that compliance by pharmacies with legal norms to ensure their accessibility for people with disabilities is carried out through federal state control (supervision) in the field of drug commerce, carried out by Federal Service of Supervision in Healthcare (Roszdravnadzor) and its territorial departments.

Conclusions. It has been shown that the current legal norms allow pharmacies to provide entry and exit for people with limited mobility, as well as their movement within pharmacies with the help of employees of these organizations. It has been revealed that in relation to providing a pharmacy with an accessible environment for persons with disabilities, licensing requirements include the need to have a button to call a pharmacist at the entrance to the facility. At the same time, failure to comply with other legal norms regulating accessibility may constitute an administrative offense under Article 9.13 of the Code of the Russian Federation on Administrative Offences.

Key words: persons with disabilities, legal aspects, pharmacies, accessible environment.

В настоящее время имеются данные о том, что 650 миллионов человек в мире имеют инвалидность, что составляет около 10% населения земного шара [1]. В соответствии с информацией из федерального реестра инвалидов, в Приволжском федеральном округе на сегодняшний день насчитывается более двух миллионов лиц с ограниченными возможностями здоровья. Среди социальных объектов для лиц с инвалидностью особую роль занимают аптечные организации, в которых они могут получить необходимые им фармацевтические услуги, в том числе и по фармацевтическому консультированию и информированию [2,3]. Как правило, в аптечные организации за получением фармацевтических услуг преимущественно обращаются лица старше 18 лет.

Согласно официальной статистической информации Росстата [4], в 2019–2023 гг. в Российской Федерации в целом и в Республике Башкортостан в частности имеется общая тенденция к снижению численности инвалидов (рис. 1). При этом необходимо отметить, что в Республике Башкортостан за эти годы наблюдается некоторое увеличение доли инвалидов I группы старше 18 лет с 9,8 до 11,4% (рис. 2). Лица с данной группой инвалидности нуждаются в посторонней помощи, что особо подчеркивает необходимость готовности фармацевтических работников аптечных организаций обеспечить для них стабильный и качественный уровень оказания фармацевтических услуг. Это также обусловливается тем фактом, что, как правило, подавляющее большинство инвалидов приходится на население старше трудоспособного возраста (рис. 3).

Среди заболеваний, по которым чаще всего лица старше 18 лет впервые признавались инвалидами в Российской Федерации в 2022 г., преобладают злокачественные ново-

образования, на втором месте находятся болезни системы кровообращения.

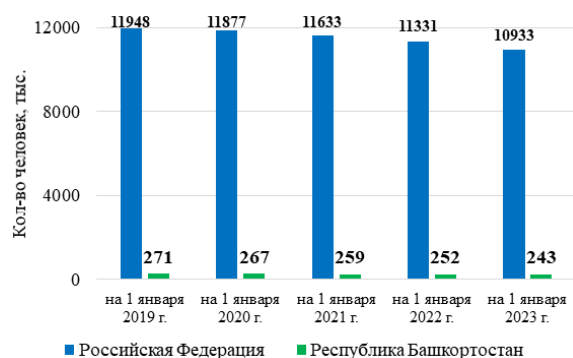


Рис. 1. Динамика общей численности инвалидов в Российской Федерации и в Республике Башкортостан на 1 января 2019–2023 гг., тыс. человек

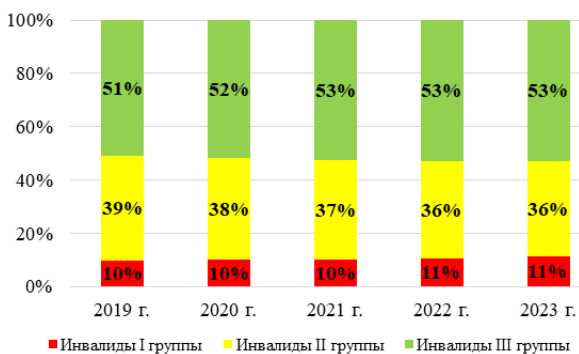


Рис. 2. Динамика доли численности инвалидов различных групп в Республике Башкортостан на 1 января 2019–2023 гг. (без учета детей-инвалидов)

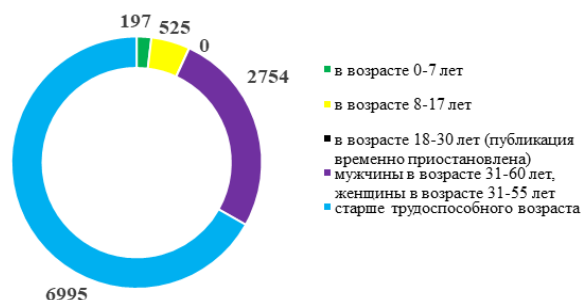


Рис. 3. Соотношение инвалидов по возрасту на 1 января 2023 г. в Российской Федерации, тыс. человек

В первую пятерку заболеваний входят болезни костно-мышечной системы, психические расстройства и расстройства поведения, а также болезни нервной системы (рис. 4).

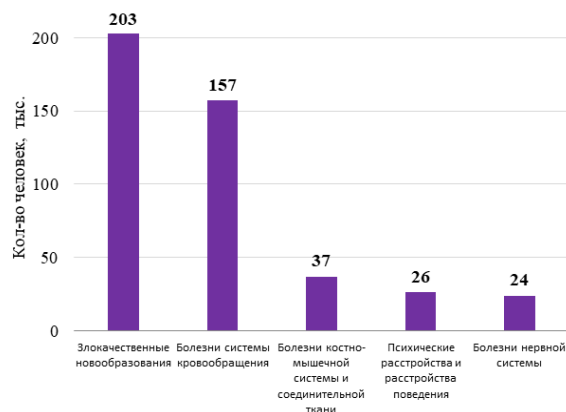


Рис. 4. Ведущие причины инвалидности среди лиц в возрасте 18 лет и старше, впервые признанных инвалидами в 2022 г. в Российской Федерации, тыс. человек

В то же время важно отметить, что на протяжении 2020–2022 гг. увеличилось число инвалидов с нарушениями сенсорных функций (+14%) и с нарушениями, вызывающими необходимость использования при передвижении кресла-коляски (+15%) (рис. 5). В связи с вышеуказанным вопросы обеспечения для лиц с ограниченными возможностями доступной среды в аптечных организациях высоко актуальны.

Цель исследования – провести анализ основных правовых аспектов, регламентирующих обеспечение доступной среды в аптечных организациях для лиц с ограниченными возможностями здоровья.

Материал и методы. Исходными материалами служили тексты нормативных правовых актов Российской Федерации и судебных решений. В процессе исследования применялись системный, сравнительный и логический способы толкования нормативных правовых актов.

Результаты и обсуждение

Статья 15 Федерального закона от 24.11.1995 № 181-ФЗ [5] (далее ФЗ № 181) устанавливает общее правило – все организации должны обеспечивать условия для беспрепятственного доступа инвалидов к объектам социальной инфраструктуры, в том числе и возможность самостоятельного передвижения по таким объектам. При этом уточняется, что более подробные порядки обеспечения такой доступности определенных объектов должны устанавливаться соответствующими отраслевыми федеральными подзаконными нормативными правовыми актами.

Действующий в настоящее время профильный приказ Минздрава России от 12.11.2015 № 802н [6] (далее – приказ МЗ РФ № 802н) рассматривает обеспечение доступности для инвалидов различных инфраструктурных объектов, используемых организациями, относящимися ко всем системам здравоохранения. К данным объектам относятся соответствующие здания, а также помещения, находящиеся в них.

В свою очередь проведенный нами анализ правовых норм, утвержденных Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ [7], а именно 3-5 частей статьи 29, показал, что фармацевтические организации также являются составляющими соответствующих систем здравоохранения. Детализация термина «фармацевтические организации» приводится в статье 2 данного закона, из которой следует, что в качестве таковых должны рассматриваться все виды аптечных организаций. В связи с этим, исходя из системного толкования вышеуказанных норм, следует, что в сферу регулирования приказа МЗ РФ № 802н также входят и аптечные организации.

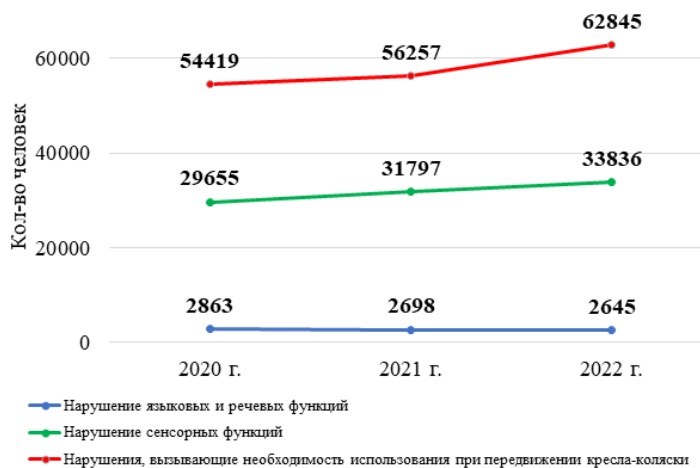


Рис. 5. Динамика числа инвалидов в возрасте 18 лет и старше по некоторым преимущественно основным видам стойких нарушений функций организма человека в Российской Федерации в 2020–2022 гг.

Статья 15 ФЗ № 181 устанавливает широкий перечень требований, предъявляемых в том числе и к аптечным организациям, по обеспечению доступности объектов для инвалидов, использующих кресла-коляски, и услуг в них оказываемых.

Аптечные организации должны обеспечивать:

1) беспрепятственный доступ к зданиям, в которых расположены аптеки, и ко всем услугам, которые в них предоставляются;

2) возможность самостоятельного перемещения по территории аптеки, входа в нее и выхода из нее;

3) сопровождение по территории аптеки инвалидов с нарушениями функции зрения и возможность их самостоятельного передвижения;

4) необходимое оборудование с носителями информации для доступа инвалидов к услугам, предоставляемым аптекой;

5) применение дублирующей информации, в том числе различных надписей, знаков с использованием шрифта Брайля;

6) допуск в аптеку собаки-проводника при наличии соответствующих документов;

7) непосредственную помощь инвалидам со стороны работников аптеки.

Данные требования по доступности инфраструктурных объектов во многом дублируются в профильном приказе МЗ РФ № 802н. Сравнительный анализ общих требований по обеспечению доступности объектов для инвалидов ко всем организациям, утвержденных статьей 15 ФЗ № 181, и приказом МЗ РФ № 802н показал, что основные отличия для последнего заключаются в уточнении возможности его применения.

Так, в отношении обеспечения возможности самостоятельного передвижения инвалидов по территории объектов, а также входа в них и выхода из них, приказ МЗ РФ № 802н дополняет, что для организаций в сфере здравоохранения также допускается возможность такого передвижения с помощью сотрудников данных организаций. Это уточнение является довольно значимым для аптек, поскольку в настоящее время их площади и планировка торговых залов не во всех случаях доступны именно для самостоятельного перемещения инвалидов.

Кроме этого, приказ МЗ РФ № 802н в отношении допуска на инфраструктурные объекты специального переводчика содержит отсылочную правовую норму к порядку предоставления инвалидам услуг по сурдо- или тифлосурдопереводу [6]. Однако важно

подчеркнуть, что для обеспечения беспербойной доступности аптечных организаций для инвалидов, как минимум в рамках обеспечения реализации им товаров аптечного ассортимента, рекомендуется предусмотреть возможность базового обучения фармацевтических работников основам русского жестового языка.

Дальнейший анализ отраслевых нормативных правовых актов в сфере фармации показал, что ряд рассматриваемых правовых норм об обеспечении доступной среды для инвалидов в аптечных организациях, содержится в Правилах надлежащей аптечной практики [8]. Так, пункт 21 данных Правил повторяет вышерассмотренное общее положение о том, что от аптечной организации требуется обеспечить возможность входа и выхода лиц с ограниченными возможностями здоровья без каких-либо препятствий. При этом особо подчеркивается, что если из-за особенностей конструкции здания, в котором располагается аптека, данное требование выполнить невозможно, то в таком случае на первый план выходит обеспечение возможности вызова фармацевтического работника для помощи данным лицам с помощью специальной кнопки, размещенной снаружи аптеки.

Также необходимо отметить, что соблюдение требований нормативных правовых актов Российской Федерации, изданных в целях обеспечения доступности для инвалидов аптечных организаций, а также оказания им при этом необходимой помощи, обеспечивается посредством осуществления федерального государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств, осуществляемого Росздравнадзором. Так, в соответствии с частью 1 статьи 23.81 Кодекса об административных правонарушениях (далее – КоАП РФ), Росздравнадзор и его территориальные органы уполномочены к рассмотрению дел об административных правонарушениях, предусмотренных статьей 9.13 КоАП РФ в случаях, если организации системы здравоохранения, в том числе осуществляющие фармацевтическую деятельность, не выполняют требования по обеспечению их доступности для инвалидов.

При этом проведенный нами анализ отраслевых нормативных правовых актов показал, что невыполнение требований приказа МЗ РФ № 802н по обеспечению доступной среды не образует грубые нарушения лицензионных требований в области фармацевтической деятельности. Это обусловлено тем, что данный нормативный правовой акт напрямую

не упомянут в положении о лицензировании данного вида деятельности [9]: из рассмотренных выше актов в нем указаны лишь Правила надлежащей аптечной практики [8], а, значит, в данном случае имеют значение только правовые нормы, перечисленные в последнем документе.

Другими словами, аптечная организация может получить более суровое административное наказание за грубое нарушение лицензионных требований только при отсутствии или неадекватности вышеуказанной кнопки вызова персонала. Тем не менее, уклонение аптечной организации от выполнения требований приказа МЗ РФ № 802н может привести к привлечению к административной ответственности по статье 9.13 КоАП РФ в виде административного штрафа [10].

Так, нами с использованием государственной автоматизированной системы «Правосудие» был проведен контент-анализ судебных решений, в которых рассматривалось привлечение аптечных организаций к административной ответственности за нарушение требований к доступной среде. Было выявлено, что в ряде случаев прокуратура и суды рассматривают отсутствие в аптечной организации пандуса как нарушение статьи 9.13 КоАП РФ – например, проверяется соответствие нормативам ширины и уклона наружного пандуса, ширины наружных входных дверей и другие факторы [11].

Кроме этого, при анализе судебных решений нами были обнаружены факты привлечения аптечных организаций за невыполнение других требований, предусмотренных приказом МЗ РФ № 802н. Так, выявлен случай, когда аптеке был назначен административный штраф в размере более двадцати тысяч рублей за отсутствие вывески с информацией об аптеке с использованием шрифта Брайля и за неустановку полос контрастного цвета на лестнице [12].

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. С использованием способов грамматического и системного толкования нормативных правовых актов доказано, что сфера регулирования действующего приказа Минздрава России от 12.11.2015 № 802н включает в себя в том числе и аптечные организации независимо от их формы собственности.

2. На основании сравнительного анализа правовых норм по обеспечению доступной среды, установленных Федеральным законом от 24.11.1995 № 181-ФЗ и приказом Минздрава России от 12.11.2015 № 802н, выявлено, что в соответствии с последним нормативным правовым актом для аптечных организаций допускается обеспечение возможности входа и выхода для маломобильных лиц, а также их передвижения силами сотрудников данных организаций. Требования приказа МЗ РФ № 802н по этому аспекту являются более лояльными, чем требования вышеуказанного федерального закона.

3. По результатам проведенного контент-анализа отраслевых нормативных правовых актов и судебных решений показано, что в отношении обеспечения аптечной организацией доступной среды для лиц с инвалидностью к лицензионным требованиям относится необходимость наличия кнопки вызова фармацевтического работника при входе на объект. Невыполнение иных правовых норм, регламентирующих обеспечение доступности, может образовывать состав административного правонарушения, предусмотренного статьей 9.13 КоАП РФ. При этом в настоящее время в отношении аптечных организаций данные административные дела уполномочен рассматривать Росздравнадзор и его территориальные органы.

Сведения об авторах статьи:

Ишкинина Азалия Расулевна – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: azvliya.kinzyabaeva@mail.ru.

Гайсаров Артур Халыфович – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gaisarov@list.ru.

Ибрагимова Гузель Ярулловна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фактологический бюллетень по вопросам инвалидов [Электронный ресурс] / Организация Объединенных Наций. URL: https://www.un.org/ru/rights/disabilities/background_7.shtml (дата обращения 01.10.2023).
2. Гайсаров, А.Х. Правовой статус фармацевтического консультирования как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях / А.Х. Гайсаров // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 117-120.
3. Гайсаров, А.Х. Правовой статус информирования покупателей как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях / А.Х. Гайсаров // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 140-143.
4. Положение инвалидов. Уровень инвалидизации в Российской Федерации [Электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (дата обращения 01.10.2023).

5. Федеральный закон от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2015 № 802н «Об утверждении Порядка обеспечения условий доступности для инвалидов объектов инфраструктуры государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения и предоставляемых услуг в сфере охраны здоровья, а также оказания им при этом необходимой помощи».
7. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2022 № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности».
10. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 № 195-ФЗ.
11. Решение Ершовского районного суда Саратовской области от 20.03.2023. Дело № 2-2-79/2023 ~ М-2-54/2023 [Электронный ресурс]. Доступ из государственной автоматизированной системы «Правосудие» (дата обращения 01.10.2023).
12. Решение Биробиджанского районного суда Еврейской автономной области от 10.06.2020. Дело № 12-374/2020 [Электронный ресурс]. Доступ из государственной автоматизированной системы «Правосудие» (дата обращения 01.10.2023).

REFERENCES

1. Fact Sheet on Disability Issues [Electronic resource]. United Nations. URL: https://www.un.org/ru/rights/disabilities/back-ground_7.shtml (accessed 01.10.2023). (in Russ.).
2. Gaisarov A.Kh. The legal status of customer counseling as the pharmaceutical service provided at the pharmacies. Health & Education Millennium. 2018;20(5):117-120. (in Russ.). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-117-120.
3. Gaisarov A.Kh. The legal status of the informing of customers as the pharmaceutical service provided at the pharmacies. Health & Education Millennium. 2018;20(4):140-143. (in Russ.). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-140-143.
4. Polozhenie invalidov. Uroven' invalidizatsii v Rossiiskoi Federatsii. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki (The situation of disabled people. Level of disability in the Russian Federation. Federal State Statistics Service) [Electronic resource]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13964> (accessed 01.10.2023). (in Russ.)
5. Federal'nyi zakon ot 24.11.1995 № 181-FZ «O sotsial'noi zashchite invalidov v Rossiiskoi Federatsii» (Federal Law of November 24, 1995 № 181-FL «On the social protection of disabled people in the Russian Federation»). (in Russ.)
6. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 12.11.2015 № 802n «Ob utverzhdenii Poryadka obespecheniya uslovii dostupnosti dlya invalidov ob'ektov infrastruktury gosudarstvennoi, munitsipal'noi i chastnoi sistem zdravookhraneniya i predostavly-aemykh uslug v sfere okhrany zdorov'ya, a takzhe okazaniya im pri etom neobkhodimoi pomoshchi» (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 12, 2015 № 802n «On approval of the Procedure for ensuring conditions of accessibility for disabled people of infrastructure facilities of the state, municipal and private healthcare systems and services provided in the field of health care, as well as providing them with the necessary assistance»). (in Russ.)
7. Federal'nyi zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii» (Federal Law of November 21, 2011 № 323-FL «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation»). (in Russ.)
8. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 31.08.2016 № 647n «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei aptechnoi praktiki lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya» (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 31, 2016 № 647n «On approval of the Rules for Good Pharmacy Practice of Medicines for Medical Use»). (in Russ.)
9. Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 31.03.2022 № 547 «Ob utverzhdenii Polozheniya o litsenzirovani farmatsevtich-eskoi deyatel'nosti» (Decree of the Government of the Russian Federation dated March 31, 2022 № 547 «On approval of the Regulations on licensing of pharmaceutical activities»). (in Russ.)
10. Kodeks Rossiiskoi Federatsii ob administrativnykh pravonarusheniyakh ot 30.12.2001 № 195-FZ (Code of the Russian Federation on Administrative Offenses dated December 30, 2001 № 195-FL). (in Russ.)
11. Reshenie Ershovskogo raionnogo suda Saratovskoi oblasti ot 20.03.2023. Delo № 2-2-79/2023 ~ М-2-54/2023 (Decision of the Ershovsky District Court of the Saratov Region dated March 20, 2023. Case № 2-2-79/2023 ~ М-2-54/2023) [Electronic resource]. Access from the state automated system «Justice» (accessed 01.10.2023). (in Russ.)
12. Reshenie Birobidzhanskogo raionnogo suda Evreiskoi avtonomnoi oblasti ot 10.06.2020. Delo № 12-374/2020 (Decision of the Birobidzhan District Court of the Jewish Autonomous Region dated June 10, 2020. Case № 12-374/2020) [Electronic resource]. Access from the state automated system «Justice» (access 01.10.2023). (in Russ.)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.34-089

© Коллектив авторов, 2023

А.Г. Хасанов¹, А.М. Меньшиков¹, Р.Р. Фаязов¹, А.И. Сендик²,
Д.Г. Шайбаков¹, А.Ф. Бадретдинов¹, Ю.Р. Сагадатова¹

МЕСТНЫЙ ГЕМОСИДРОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Уфы», г. Уфа

Избыточное накопление железосодержащего пигмента гемосидерина в тканях организма обозначается как гемосидероз, который приводит к развитию заболеваний группы пигментных дистрофий. При этом он может быть местным (кожный и легочный гемосидероз) и общим, т.е. генерализованным (с отложением гемосидерина в органах грудной и брюшной полости и забрюшинного пространства). В литературе описаны клинические наблюдения гемосидероза обозначенных органов, но нет данных о гемосидерозе толстой кишки. Поэтому авторы данной статьи представили клинический случай гемосидероза толстой кишки у женщины 47 лет, оперированной по поводу острой странгуляционной кишечной непроходимости в сочетании с заворотом мобильной слепой кишки, осложненной гангреной правого фланга ободочной кишки и перитонитом. Было проведено оперативное лечение в экстренном порядке – диагностическая лапароскопия, конверсия на лапаротомию. Выполнены правосторонняя гемиколэктомия и илеостомия. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Спустя 2 месяца выполнена операция в плановом порядке: восстановление непрерывности кишечника путем наложения термино-латерального илеотрансверзоанастомоза. При наложении межкишечного анастомоза хирурги обратили внимание на темно-черную окраску слизистой оболочки ободочной кишки на всем ее протяжении и предположили гемосидероз органа. Срочно выполнена толстокишечная биопсия слизистой оболочки. При этом окраска слизистой тонкой кишки была без видимых изменений. Межкишечный анастомоз был наложен, несмотря на наличие указанных изменений слизистой. В послеоперационном периоде несостоятельность не развилась. Течение послеоперационного периода гладкое, без осложнений. Пациентка выписана с выздоровлением. Патолого-анатомическое исследование биопсийного материала подтвердило наличие редкой патологии – гемосидероз толстой кишки.

Авторы заключают, что гемосидероз кишечника в данном случае явился находкой, а диагноз был выставлен на основе морфологических исследований биоптата органа. Следует предположить, что гемосидероз кишечника встречается часто, однако в большинстве случаев не диагностируется при клиническом и патоморфологическом исследовании ввиду изменений в органе ишемического и воспалительного характера.

Ключевые слова: клинический случай, гемосидерин, гемосидероз, толстая кишка, кишечная непроходимость, лапаротомия, гемиколэктомия, илеостомия, илеотрансверзоанастомоз, биопсия, послеоперационный период.

A.G. Khasanov, A.M. Menshikov, R.R. Fayazov, A.I. Sendik,
D.G. Shaibakov, A.F. Badretdinov, Yu.R. Sagadatova

LOCAL HEMOSIDEROSIS OF THE COLON IN SURGICAL PRACTICE: CLINICAL CASE

Hemosiderosis can lead to the development of pigment dystrophies characterized by excessive accumulation of iron-containing pigment hemosiderin in the tissues of the body. There are local forms of the disease (cutaneous and pulmonary hemosiderosis) and generalized ones (with the deposition of hemosiderin in the organs of the thorax, abdomen and retroperitoneum). The literature describes clinical observations of hemosiderosis of these organs, but there is no data on hemosiderosis of the colon. Therefore, the authors in the article present a clinical case of colon hemosiderosis in a 47-year-old surgical patient operated for acute constrictive intestinal obstruction in combination with a mobile caecum inversion complicated by gangrene of the right flank of the colon and peritonitis. Emergency surgical treatment was performed – diagnostic laparoscopy, conversion to laparotomy, also right-sided hemicolectomy and ileostomy were performed. The postoperative period was smooth sailing, without complications. The patient underwent planned surgery after 2 months: restoration of intestinal continuity by applying a term-lateral ileotransverse anastomosis. When applying an inter-intestinal anastomosis, surgeons paid attention to the dark black color throughout the colon mucosa, and assumed hemosiderosis. Mucous membrane biopsy was taken. At the same time, the color of the mucosa of the small intestine was normal, not changed. An inter-intestinal anastomosis was imposed, despite the presence of these mucosal changes, and in the postoperative period the insolubility did not develop. The course of the postoperative period was normal, without complications. The patient was discharged with recovery. Pathologic and anatomical examination of the biopsy material confirmed the presence of a rare pathology – hemosiderosis of the colon.

The authors conclude that intestinal hemosiderosis in this case was an accidental finding, and the diagnosis was made on the basis of morphological investigation of organ biopsate. It can be assumed that intestinal hemosiderosis is more common, but in most cases it is not diagnosed during clinical and pathomorphological studies, due to the inflammatory and ischemic changes of an organ.

Key words: clinical case, hemosiderin, hemosiderosis, colon, intestinal obstruction, laparotomy, hemicolectomy, ileostomy, ileotransverse anastomosis, biopsy, postoperative period.

Гемосидерозом принято называть состояние тканей с патологически повышенным содержанием темно-желтого или коричневатого пигмента гемосидерина, откладывающегося в толще цитоплазмы аморфными, сильно преломляющими свет зёрнами. Его молекула представляет собой гидроксид железа, обра-

зующуюся в процессе распада гемоглобина (железосодержащего белка, переносящего кислород). Затем происходит денатурация и депротеинизация ферритина сложного белкового комплекса, являющегося основным депо железа в организме [1,4,7].

Гемосидероз означает патологический

избыток гемосидерина. Такое состояние впервые описал выдающийся немецкий ученый и врач Рудольф Вирхов в 1864 году, ему также принадлежит определение «бурая индурация легких» [2,6,7,10].

Наличие оксида азота в значительном количестве в пигменте гемосидерин, придает депонирующим его тканям характерный ржаво-бурый оттенок [4-7].

Наибольшее значение в возникновении гемосидероза имеет усиленный распад эритроцитов, нарушение процесса утилизации гемосидерина, усиленное всасывание его в желудочно-кишечном тракте, нарушение метаболизма пигментов, содержащих железо, различные заболевания, например ацерулоплазмения, а также развитие патологии может быть связано с приемом повышенных доз препаратов железа [1,4,8,7,10].

Синтезировать молекулы гемосидерина способны макрофаги, а также гистиоциты, эпителиоциты, эндотелиоциты при помощи своих сидеробластов. Они есть в селезенке, печени, лимфоузлах, костном мозге и других органах. Самый простой пример местного накопления пигмента – это обычная гематома [1,4,7]. Обычно запускают процесс местного гемосидеролиза массивное кровоизлияние или множество диапедезных, где происходит внесосудистый (экстравазальный) гемолиз в присутствии молекул кислорода. При обширных кровоизлияниях в центральной области нет кислорода и поэтому происходит образование гематоидина, а гемосидерин образуется только на периферии примерно на 2-е - 3-и сутки. Его присутствие в тканях означает, что кровоизлияние «старое». В норме накопленный в клетках пигмент не имеет повреждающего действия на ткани или структуру и работу органов, но если гемосидерин накапливается на фоне склеротических процессов, то это может привести к функциональным нарушениям и последствиям, таким как, образование кисты в головном мозге: так как гемосидерин откладывается между здоровыми тканями и сгустками крови в очаге кровоизлияния, то повторная геморрагия приводит к образованию кисты, имеющей края бурого цвета [4- 8].

Гемосидероз встречается чаще у мужчин и манифестирует преимущественно в детском и юношеском возрасте [1,2,7,8].

Гемосидероз легких (идиопатический гемосидероз легких, синдром Целена-Геллерстедта) – это патология, характеризующаяся усиленным отложением гемосидерина в альвеолах и строме легких, возникающим вследствие повторяющихся легочных крово-

излияний и обширного гемолиза эритроцитов. Гемосидероз легких наблюдается преимущественно у детей и пациентов молодого возраста, чаще женского пола [1,2,3,8,9].

Непосредственной причиной гемосидероза является проникновение и накопление эритроцитов в паренхиме органа (с последующим высвобождением гемосидерина) вследствие частых капиллярных кровотечений. Однако причина несостоятельности сосудистых стенок и повышенной их проницаемости, которые приводят к избирательному депонированию именно оксида железа, остается неизвестной. Ряд авторов считают доказанной этиопатогенетическую роль инфекций, в первую очередь вирусных [5,6,9,10].

Течение идиопатического гемосидероза легких, как правило, волнообразное, хроническое, с чередованием ремиссий и обострений, выраженных в той или иной степени, с типичными симптомами дыхательной недостаточности, гипохромной анемии, кровохарканья, в наиболее тяжелых случаях происходят массивные легочные геморрагии. Заболевание постепенно прогрессирует, и при отсутствии этиопатогенетической и адекватной терапии развивается сердечно-легочная недостаточность, присоединяется пневмоторакс, происходит закупорка бронхов свернувшейся кровью, развивается инфаркт легких, что, в конечном счете, приводит к летальному исходу [5-8].

Гемосидероз бывает местный – очаговый (при гемолизе внесосудистом) и общий – генерализованный (гемолиз внутрисосудистый). Местное накопление гемосидерина может происходить в тканях легких и эпителии. Общему гемосидерозу чаще всего предшествует массивный гемолиз, при этом он затрагивает гепатоциты, макрофаги селезенки, костного мозга и других органов [1,8,9,10].

Избыточное отложение гемосидерина в печени наблюдается при общем гемосидерозе, когда патологические изменения затрагивают ретикулоэндотелиальную систему в балках по линии синусов и гепатоциты, непосредственно паренхиме. При процессах незначительного характера своевременная терапия может дать полное выздоровление, но при большой выраженности и прогрессировании склероза может развиваться пигментозный цирроз [4].

Гемосидероз органов и систем является очень сложным в диагностике заболеванием, поэтому необходимо самое тщательное изучение анамнеза, клиники, динамики, наследственности, иммуноаллергического статуса, ряда биохимических показателей, рентгенографических данных, результатов функциональных ды-

хательных проб. Поэтому дифференцировать идиопатический сидероз приходится с множеством клинически сходных заболеваний [1,2,5].

Стандартом терапевтического лечения больных гемосидерозом легких и других органов являются кортикостероидные гормональные средства. В комплексное лечение также включают препараты, применяемые при лечении железодефицитных анемий; производят переливания препаратов крови. Многие авторы считают более эффективным сочетание гормональной терапии с удалением селезенки [5,6,9,10].

Научно-исследовательские работы в доступной литературе в основном направлены на изучение результатов лечения гемосидероза легких, печени и кожи. Работы, посвященные гемосидерозу толстой кишки в литературе отсутствуют, клинические случаи в хирургической практике не приводятся. Учитывая вышеописанные обстоятельства, в качестве примера приводим собственное наблюдение.

Клинический случай. Пациентка Ф. 47 лет обратилась в приемный покой МБУЗ МЗ РБ ГKB №8 г. Уфы 12.06.2022 г. в 13 ч. 00 мин. с жалобами на боли в животе, вздутие живота, тошноту, рвоту, слабость, сухость во рту. Больной себя считает в течение 4-х часов, когда возникли сильные боли в животе. Дома принимала таблетки – оmez, мезим, панкреатин, но состояние не улучшалось. В анамнезе – аппендектомия в 2008 г. из доступа по Волковичу–Дьяконова. Осмотрена хирургом приемного покоя, старшим хирургом, заведующим хирургическим отделением. Установлен диагноз: спаечная болезнь брюшины, спаечная кишечная непроходимость. Пациентка госпитализирована в хирургическое отделение. В отделении проведены клиническое, лабораторное и инструментальное исследования, что подтвердило наличие спаечной кишечной непроходимости. В условиях клиники также проводились инфузионно-спазмолитическое, дезинтоксикационное лечение, стимуляция кишечника, очистительные клизмы. В ходе интенсивной консервативной терапии общее состояние оставалось тяжелым, клиника кишечной непроходимости нарастала, появилось вздутие живота, боли усилились, газы не отходили, появились перитонеальные знаки. Учитывая отрицательную динамику, было решено выполнить диагностическую лапароскопию с возможным переходом на лапаротомию.

Пациентке в 20 ч. 40 мин. под наркозом была выполнена диагностическая лапароскопия, при которой в брюшной полости визуализировался вздутый участок толстой кишки синюшно-багрового цвета. В брюшной полости

обнаружен серозно-геморрагический выпот (300 мл) со зловонным запахом. Выставлен диагноз перекрут толстой кишки, гангрена правого отдела толстой кишки, перитонит. Под наркозом выполнена средне-нижнесрединная лапаротомия, при которой эвакуировано 300 мл серозно-геморрагического выпота. При ревизии органов брюшной полости выявлено, что правый фланг ободочной кишки (слепая кишка, восходящая ободочная кишка) находится в состоянии выраженной пневматизации, местами до 15 см в диаметре, имеет черную окраску, видны тромбированные сосуды. Другие отделы кишки спавшиеся (рис. 1). Кроме того, выявлена грубоволокнистая шнуровидная спайка, идущая от париетальной брюшины и брыжейки слепой кишки к висцеральной брюшине правой подвздошной области. При этом обнаружен перекрут брыжейки мобилированной слепой кишки вокруг описанной спайки. Произведены рассечение спаек и деторсия слепой и восходящей ободочной кишок. Произведена мобилизация илеоцекального угла, слепой кишки, восходящей ободочной кишки, печеночного изгиба ободочной кишки, выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Слизистая оболочка поперечно-ободочной кишки имела черную окраску, что вызвало сомнение в жизнеспособности органа. По этой причине данный сегмент кишки был ушит послойно, погружен в брюшную полость. Петля тонкой кишки выведена в правую подвздошную область и сформирована илеостомы по Бруку. Брюшная полость промыта раствором хлоргексидина, осушена, а дренажные трубки были подведены в малый таз, правый и левый боковые каналы. Затем накладывались послойные швы на рану и асептическая повязка. Макропрепарат направлен на гистологическое исследование.

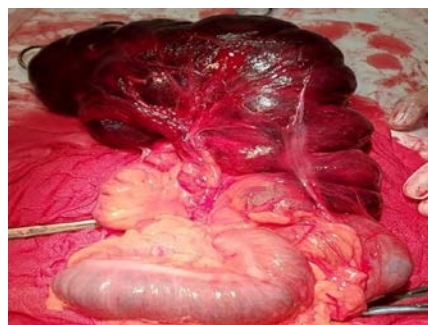


Рис. 1. Общий вид ущемленной и некротизированной слепой кишки и восходящего отдела ободочной кишки и илеоцекального угла во время первой операции

Течение послеоперационного периода обычное, без особенностей, проводились инфузионное, спазмолитическое, дезинтоксикационное, антибактериальное и симптоматическое лечение, профилактика тромбозмембличе-

ских осложнений, местно – перевязки. Дренажные трубки были удалены на 4-е сутки, швы сняты на 7-е сутки после операции.

27.06.2022 г. пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана под наблюдение хирурга поликлиники. В выписном эпикризе указан диагноз спаечная болезнь брюшины. Осложнения: острая странгуляционная толстокишечная непроходимость. Гангрена слепой и восходящей ободочной кишки. Распространенный серозно-геморрагический перитонит.

Через 2 месяца (29.08.2022 г.) пациентка Ф. в плановом порядке поступила во 2-е хирургическое отделение МБУЗ МЗ РБ ГКБ№8 с диагнозом сформированный губовидный свищ тонкой кишки. Сопутствующие: спаечная болезнь брюшины. Больная была направлена хирургом поликлиники на плановое оперативное лечение – устранение илеостомы после тщательного обследования. При поступлении жалобы на наличие кишечного свища, свищ сформированный. Парастомальных осложнений нет.

Анализы при поступлении: ОАК – лейкоциты – $14,8 \times 10^9$; эр. – $3,94 \times 10^{12}$; гемоглобин – 89 г/л; гематокрит – 28,1%; тромбоциты – 287×10^9 ; СОЭ – 46 мм/ч.; ОАМ – без особенностей; б/х крови: белок – 52 г/л; билирубин – 12 ммоль/л; сахар – 5,4 ммоль/л; калий – 3,66 ммоль/л; натрий – 142 ммоль/л; мочевины – 3,63 ммоль/л; креатинин – 49,9 ед/л; ферритин – 29,6 нг/мл; железо – 2,6 мкмоль/л; холестерин – 4,67 ммоль/л; коагулограмма – ПТИ – 94%; МНО – 1,07; ЭКГ – ритм синусовый; рентгенография легких – признаки хронического бронхита; ФГДС – данные за гастродуоденит. УЗИ органов брюшной полости – хронический панкреатит.

Пациентке Ф. 30.08.2022 под наркозом выполнено иссечение послеоперационного рубца вокруг илеостомы, петля кишки мобилизована, освобождена от рубцово-спаечного процесса. Проведена лапаротомия с иссечением послеоперационного рубца. В брюшной полости – спаечный процесс, путем висцеролиза тупо и остро мобилизованы приводящая петля подвздошной кишки и отводящий сегмент поперечно-ободочной кишки, подготовлены к формированию межкишечного соустья (рис. 2). При мобилизации и подготовки к наложению анастомоза выявлено, что слизистая оболочка поперечно-ободочной кишки черной окраски по всей окружности и на всем протяжении, при этом отмечается нормальная кровоточивость сосудов кишки, а слизистая подвздошной кишки обычной окраски (рис. 3).



Рис. 2. Приводящая петля подвздошной кишки и отводящая петля поперечно-ободочной кишки подготовлены к наложению терминалоатерального межкишечного соустья при повторной восстановительной операции



Рис. 3. Слизистая оболочка (черной окраски) поперечно-ободочной кишки перед восстановительной операцией, при этом отмечается активное кровотечение из сосудов кишки. Слизистая оболочка на всем протяжении поражена гемосидерозом, причем в мышечной и серозной оболочках гемосидероз не выявлен.

Решено выполнить биопсию слизистой оболочки ободочной кишки из двух участков. Наложен двухрядный анастомоз «конец в бок» узловым швом, кетгутом №3. Брюшная полость санирована, осушена, дренирована трубчатым и перчаточными дренажами, выведены через контрапелтуры. Затем наложены послойные швы на рану и асептическая повязка. В послеоперационном периоде проводились инфузионное, спазмолитическое, антибактериальное и симптоматическое лечение и профилактика тромбоэмболических осложнений. Местно – перевязки. Течение послеоперационного периода гладкое, без осложнений. Дренажи удалены на 3-и, швы сняты на 7-е сутки после операции. Пациентка выписана на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга поликлиники.

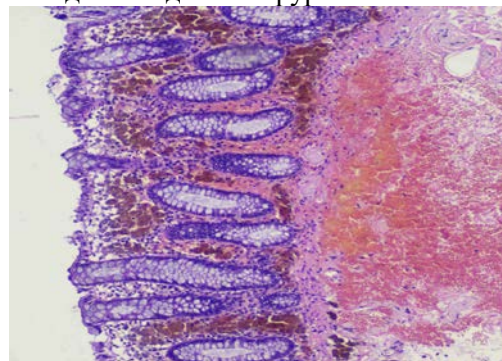


Рис. 4. Гемосидероз ободочной кишки. Микрофото. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$. Прослеживаются неизменная слизистая оболочка, подслизистая основа и серозная оболочка. В слизистой оболочке определяются отложения гемосидерина

Результат патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала третьей категории сложности от 31.08.2022 – Заключение: хронический атрофический колит. Гемосидероз толстой кишки. (см. рис. 4).

Заключение

В литературе описаны клинические наблюдения гемосидероза легких, печени, почек, но нет данных о гемосидерозе в плановой и неотложной хирургической практике, а также о гемосидерозе толстой кишки. Поэтому авторы данной статьи представили клинический случай гемосидероза толстой кишки у женщины 47 лет, оперированной по поводу острой странгуляционной кишечной непроходимости в сочетании с заворотом мобильной слепой кишки, осложненным гангреной правого фланга ободочной кишки и перитонитом. Гемосидероз кишечника в данном случае

явился находкой, и диагноз был выставлен после морфологических исследований биоптата, полученного при повторной операции. Исходя из этого, можно предположить, что гемосидероз кишечника встречается часто, однако в большинстве случаев не диагностируется при клиническом и патоморфологическом исследованиях, ввиду изменений в органе ишемического, воспалительного и некротического характера. Поэтому в случаях гангрены кишки по причине странгуляции при выборе границ резекции хирургам необходимо знать о существовании такого заболевания, как гемосидероз кишечника, и проводить экспресс-биопсию для уточнения диагноза, а при его подтверждении наложить межкишечное соустье. Клинический случай показал, что гемосидероз слизистой оболочки толстой кишки не является противопоказанием к формированию межкишечного анастомоза.

Сведения об авторах статьи:

Хасанов Анвар Гиниятович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Меньшиков Алексей Михайлович – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Фаязов Радик Радифович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Сендик Александр Иванович – заместитель главного врача по медицинской части ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Уфы». Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71/1.

Шайбаков Данис Габдинурович – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Бадретдинов Азамат Фуатович – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Сагадатова Юлия Рязовна – аспирант кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г. Идиопатический гемосидероз легких // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2002. – № 6. – С. 189-193.
2. Богорад А.Е., Розина Н.Н., Сухоруков В.С. [и др.]. Идиопатический гемосидероз легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 4. – С. 29-35.
3. Давыдова В.М. Интерстициальные болезни легких // Практическая медицина. Педиатрия. – 2010. – № 45. – С. 22-28.
4. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клиническая онкогематология. – 2015. – №4. – С.355-361.
5. Фадеева М.Л., Гингольд А.М., Щеголева Т.П. [и др.]. Идиопатический гемосидероз легких у детей // Вопросы охраны материнства и детства. – 1976. – № 4. – С. 37-42.
6. Яценко Е.А., Плахута Т.Г., Гужеедова Е.А. Железодефицитная анемия как проявление изолированного гемосидероза легких // Педиатрия. – 1991. – № 6. – 87 с.
7. Adams PC. Hemochromatosis. Clin Liver Dis 8: 735-753, 2004.
8. Cohen S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis // Am. J. Med. Sci. – 1999. – Vol. 317. – P. 67-74.
9. Ogha S., Takahashi K., Miyazaki S. [et. al.] Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire // Eur. J. Pediatr. – 1995. – Vol. 154. – P. 994-995.
10. Saeed M.M., Woo M.S., MagLaughlin E.F. [et. al.] Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis // Chest. – 1999. – Vol. 116. – P. 712-725.

REFERENCES

1. Artamonov R.G. Idiopathic hemosiderosis of the lungs // Medical scientific and educational-methodical journal. – 2002. – No. 6. – pp. 189-193.
2. Bogorad A.E., Rozinova N.N., Sukhorukov V.S., etc. Idiopathic hemosiderosis of the lungs in children // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2003. – No. 4. – pp. 29-35.
3. Davydova V.M. Interstitial lung diseases // Practical medicine. Pediatrics. – 2010. – No. 45. – pp. 22-28.
4. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in normal and pathological conditions // Clinical oncohematology. – 2015. – No. 4. – P.355-361
5. Fadeeva M.L., Gingold A. M., Shchegoleva T.P., etc. Idiopathic hemosiderosis of the lungs in children // Issues of maternity and childhood protection. – 1976. – No. 4. – pp. 37-42.
6. Yatsenko E.A., Plakhuta T.G., Guzheedova E.A. Iron deficiency anemia as a manifestation of isolated hemosiderosis of the lungs // Pediatrics. – 1991. – No. 6. – 87 p.
7. Adams PC. Hemochromatosis. Clin Iecoris Dis 8: 735-753, 2004.
8. Cohen S. Idiopathic pulmonis hemosiderosis // Am. J. Med. Sci. – 1999. – Vol. 317. – P. 67-74.
9. Ogha S., Takahashi K., Miyazaki S. [et. al.] Idiopathic pulmonis hemosiderosis in Japan: 39 fieri potest in casibus a aliquet quaequestionario // Eur. J. Pediatr. – 1995. – Vol. 154. – P. 994-995.
10. Saeed M. M., Woo M. S., MagLaughlin E. F. [et. al.] Deploratae in pediatric idiopathic pulmonis hemosiderosis // Pectore. – 1999. – Vol. 116. – P. 712-725.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.62-006
© Коллектив авторов, 2023

В.Н. Дубровин^{1,2}, Г.М. Хасанова³, Р.Т. Мурзабаева³,
А.М. Мухаметзянов³, Г.А. Мавзютова³, А.М. Пушкарёв³, А.В. Тутельян^{4,5}
**ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ РЕЗЕКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
ЕДИНЫМ БЛОКОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО
РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

¹ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Казань

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

⁴ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

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

Рак мочевого пузыря – это распространенное заболевание в мире и Российской Федерации. Наиболее часто встречается его мышечно-неинвазивная форма, основным методом лечения которой является трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующей внутрипузырной химиотерапией. Особенностью данной операции является поэтапное удаление опухоли, в результате чего препарат для гистологии получается фрагментированным, что вызывает различные осложнения в послеоперационном периоде. Трансуретральное удаление опухоли мочевого пузыря методом единого блока не уступает традиционной операции и имеет некоторые преимущества перед ней, которые заключаются в уменьшении количества интра- и послеоперационных осложнений и получении качественного препарата для гистологического исследования. Применение гольмиевого и тулиевого лазеров для удаления опухоли мочевого пузыря единым блоком дает дополнительные преимущества в результатах лечения.

В обзоре представлены мировые данные о возможностях применения метода операции и использования современных лазеров при трансуретральной резекции мочевого пузыря единым блоком.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция единым блоком, гольмиевый лазер, тулиевый лазер.

V.N. Dubrovin, G.M. Khasanova, R.T. Murzabaeva,
A.M. Mukhametzyanov, G.A. Mavzyutova, A.M. Pushkarev, A.V. Tutelyan
**TRANSURETHRAL LASER EN BLOC RESECTION OF THE BLADDER
IN THE TREATMENT OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER**

Bladder cancer is a common disease in the world and the Russian Federation. The most common is its non-muscle invasive form, the main treatment of which is transurethral resection of the bladder followed by intravesical chemotherapy. The peculiarity of this operation is the gradual removal of the tumor, which leads to a fragmented histological specimen and various complications in the postoperative period. Transurethral removal of a bladder tumor using an en-bloc method, is not inferior to traditional surgery in terms of results and has some advantages over traditional surgery, namely in reducing intra- and postoperative complications, obtaining a high-quality specimen for histological examination. The use of holmium and thulium lasers for the en-bloc removal of a bladder tumor provides additional advantages in treatment outcomes.

The review presents world data on the possibilities of using the surgical method and the use of modern lasers in transurethral resection of the bladder using the en-bloc method.

Key words: non-muscle invasive bladder cancer, en-bloc transurethral resection, holmium laser, thulium laser.

Рак мочевого пузыря является актуальной проблемой современной онкоурологии во всем мире. По распространенности среди всех онкологических заболеваний в РФ данная патология у мужчин занимает 9-е место и 16-е – среди женщин. В 2020 г. заболеваемость составила 10,44 на 100 тысяч населения [1]. Среди форм развития рака мочевого пузыря мышечно-неинвазивная опухоль встречается до 75%, основным методом лечения которой является трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУРМП) с последующей внутрипузырной химиотерапией. Она является лечебным, диагностическим и стадияющим меро-

приятием, поскольку опухоль не только непосредственно удаляется, но полученный гистологический материал позволяет установить стадию заболевания, а от этого зависит тактика дальнейшего лечения. Однако при относительной простоте выполнения данной операции частота рецидивов составляет до 70%, а также имеются случаи остаточной опухоли в месте резекции и прогрессирования в мышечно-инвазивную форму рака мочевого пузыря. При проведении стандартной ТУРМП производятся фрагментация опухоли (начиная от ее верхушки) и удаление основания опухоли с мышечным слоем. Наличие мышечного слоя в

препарате для гистологического исследования является критерием правильно выполненной операции. Это связано с требованием проведения гистологической градации опухоли. Для этого необходимо определить, имеется ли инвазия в мышечный слой мочевого пузыря, что определяет лечебную тактику у конкретного пациента [2,3].

Недостатком стандартной ТУРМП является фрагментация опухоли, что не соответствует современным требованиям к удалению онкологического новообразования и приводит к возможности имплантации опухолевых клеток на слизистую мочевого пузыря. При поэтапной резекции мочевого пузыря с опухолью увеличивается опасность кровотечения при повторном пересечении кровеносных сосудов, питающих опухоль. Наличие большого количества фрагментов, из которых трудно выделить те, которые относятся к основанию опухоли, затрудняет гистологическое исследование удаленного материала [4,5].

Для того, чтобы улучшить результаты лечения больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, был предложен метод трансуретрального удаления опухоли единым блоком, при котором применяют различные виды энергии, среди которых наиболее популярны монополярная и биполярная электрическая, гольмиевая и тулиевая лазерная.

Операция ТУРМП единым блоком проводится в обычном для трансуретральных операций положении пациента. Мочевой пузырь должен быть достаточно расправлен иригационным раствором, но без чрезмерного растяжения, чтобы уменьшить риск перфорации во время процедуры [6]. Перед началом резекции рекомендуется выполнять разрез слизистой оболочки вокруг опухоли, на расстоянии не менее 5 мм от любого видимого участка опухоли. Круговой разрез перед удалением массива опухоли позволяет ориентироваться в границах резекции при отсечении части стенки мочевого пузыря с опухолью, когда большая ее часть свободно флотирует в полости мочевого пузыря. После выполнения кругового разреза слизистой оболочки начинают рассечение тканей в глубину ретроградными движениями режущего элемента, поднимая клювом тубуса резектоскопа стенку мочевого пузыря с опухолью, при возникновении кровотечения, сосуды немедленно коагулируют. Слои стенки мочевого пузыря хорошо видны, их рассекают до мышечного слоя, с которым удаляют часть мочевого пузыря, пораженную опухолью. В том случае, когда несколько опухолей прилегают друг к

другу, возможно удаление скопления нескольких опухолей единым блоком. В результате препарат для гистологического исследования представлен опухолью с частью окружающей стенки и с мышечным слоем мочевого пузыря [7,8,9].

Впервые метод резекции мочевого пузыря единым блоком описан в 1987 г. Kawada Т. с соавт., которые предложили использовать для этой операции специальный монополярный электрод. Как преимуществом нового метода авторы считают лучшую визуализацию основания опухоли при ретроградных движениях эндоскопического инструмента с электродом, что позволяет произвести качественный гемостаз [10].

Последующее применение монополярной и биполярной энергий для трансуретральной резекции методом единого блока показало уменьшение количества интраоперационных осложнений при сохранении опасностей применения электрического тока при эндоурологических операциях. Мартов А.Г. с соавт. в 2015 г. провели у 292 больных удаление опухоли мочевого пузыря единым блоком с использованием различных энергий – монополярной, биполярной и гольмиевой лазерной – и отметили, что при преимуществах хорошей визуализации, характерной для удаления опухоли единым блоком, применение монополярной энергии для этой цели опасно развитием стимуляции запирающего нерва и перфорации стенки мочевого пузыря [11].

К общим недостаткам применения электрической энергии при ТУРМП относится возникновение значительного коагуляционного некроза тканей, возможность развития обтураторного рефлекса при воздействии электрической энергии на определенные участки стенки мочевого пузыря, при этом считается, что действие монополярной энергии вызывает наибольшее воздействие, а применение биполярной энергии не исключает стимуляции обтураторного нерва. Наиболее опасным при этом является неконтролируемое резкое движение ногой пациента, при котором может произойти перфорация стенки мочевого пузыря электродом резектоскопа [12,13].

Отмеченные недостатки применения трансуретральной резекции с использованием электрического тока требовали поиска новых возможностей для эндоскопического удаления неинвазивных опухолей мочевого пузыря, что и привело к использованию для этой цели лазеров. В урологии использовали различные типы лазеров, например неодимовый лазер с длиной волны 1,064 мкм, лазеры на основе

титанил-фосфата калия и бората лития, диодные лазеры. Однако наибольшую популярность для эндоурологических операций получили гольмиевый и тулиевый лазеры [14].

Пионерами применения твердотельного гольмиевого лазера (Ho:YAG) в эндоурологии были Р. Gilling с соавт. которые в 1998 г. предложили лазерную энуклеацию простаты. Особенностью гольмиевого лазера является длина волны 2,1 мкм, что близко к пику поглощения лазерного излучения водой, которая для этого диапазона излучения является основным хромофором. Это приводит к тому, что глубина проникновения в ткань излучения и зона повреждения тканей небольшие около 0,4 мм, что благоприятно сказывается на послеоперационном регенеративном процессе. Гольмиевый лазер работает в импульсном режиме, механизм его действия на мягкие ткани заключается в образовании на конце лазерного волокна пузырьков перегретого газа, которые создают эффект диссекции и разрыва ткани от импульсного излучения [15]. В 1998 г. Das A. с соавт. использовали гольмиевый лазер длиной волны 2,1 мкм для резекции мочевого пузыря единым блоком. Они успешно провели операцию 23 пациентам, причем у 22 из них уретральный катетер был удален через 24 часа после операции. Авторы отметили хорошее качество разреза при использовании гольмиевого лазера и назвали альтернативой стандартной электрокоагуляции [16].

Применение тулиевого твердотельного лазера было основано на том, что его длина волны 2,0 мкм еще ближе к пику поглощения водой лазерной энергии. Это дает дополнительные преимущества при его использовании при эндоскопических операциях. Тулиевый лазер имеет меньшую глубину проникновения в ткани и может работать в импульсном и в непрерывном режимах, что предпочтительнее при операциях, связанных с разрезом мягких тканей [17]. Тулиевый лазер, примененный для ТУРМП впервые в 2008 г. Gao X., позволяет точно рассекать ткани стенки мочевого пузыря при резекции единым блоком, соблюдая нужную глубину проникновения и дает отличный гемостаз [18].

Независимо от применяемого вида энергии считается, что любой метод удаления части мочевого пузыря с опухолью целиком можно считать трансуретральной резекцией опухоли мочевого пузыря единым блоком. Данное оперативное вмешательство имеет потенциальные преимущества, такие как получение качественного гистологического препарата с наличием мышечного слоя и визу-

альный контроль слоя резекции, уменьшающие количество осложнений: периоперационное кровотечение, перфорация стенки мочевого пузыря, предотвращение фрагментации опухоли, позволяющие ожидать лучшие онкологические результаты.

При определении количества опухолей, подлежащих удалению методом единого блока, большинство исследователей указали, что они проводили операцию ТУРМП единым блоком при наличии четырех и менее опухолей мочевого пузыря, считая, что для большего количества опухолей требуется существенно большее время. Однако и при большем количестве опухолей небольшого размера выбор такого метода операции возможен в том случае, если это существенно не увеличивает время операции [8,13].

Определяя наиболее удобные участки мочевого пузыря для трансуретрального удаления единым блоком, нами указано, что операция выполнима при локализации опухоли мочевого пузыря на задней, передней и боковых стенках мочевого пузыря, а наиболее труднодоступной зоной является купол мочевого пузыря. Однако большинство исследователей считают, что и при такой локализации удаление опухоли методом единого блока возможно. Навыки для трудных случаев приобретаются с опытом [3,14].

Размер опухоли мочевого пузыря является основным ограничением для проведения операции методом единого блока. Большинство исследований считают размер опухоли 3 см как максимальный для выполнения операции. Причиной таких ограничений стало отсутствие возможности извлечения опухоли без внутривезикулярной фрагментации, которая уменьшает преимущества метода, хотя операцию иссечения опухоли единым блоком выполнить было возможно и при больших размерах опухоли [19,20]. В таких случаях авторы предлагают проводить предварительную вапоризацию поверхностной части опухоли, а затем проводить удаление ее основания методом единого блока. Еникеев Д.В. с соавт. (2020) предложили производить в первую очередь резекцию экзофитной части опухоли, ее морцелляцию и эвакуацию фрагментов через тубус резектоскопа при помощи активной аспирации, затем проводить удаление основания опухоли [21]. Для удаления уже отсеченной от стенки мочевого пузыря опухоли применяют эндоскопические щипцы, петли-экстракторы, которыми фиксируется свободно расположенная в полости мочевого пузыря опухоль и удаляется через тубус резектоскопа

или вместе с извлечением инструмента из уретры [22,23]. В некоторых работах указано, что удаление опухоли размером до 5 см с использованием различных приспособлений возможно. Однако, учитывая, что фрагментация опухоли может служить источником для распространения опухолевых клеток и метастазирования, размер опухоли мочевого пузыря 3 см признан как предельный для применения метода удаления опухоли мочевого пузыря единым блоком [24,25].

Одним из наиболее значительных осложнений трансуретральной хирургии мочевого пузыря является перфорация стенки мочевого пузыря, которая приводит к увеличению сроков катетеризации, и возможной лапаротомии при внутрибрюшинной перфорации, а также имеется опасность распространения опухолевых клеток в брюшную полость и забрюшинное пространство, что приводит к отказу от немедленной химиотерапии и, как следствие, к высокому риску рецидива опухоли. При проведении удаления опухоли мочевого пузыря единым блоком с использованием любых энергий перфораций стенки мочевого пузыря отмечено достоверно меньше ($p=0,02$), что объясняется хорошей визуализацией при ретроградном рассечении тканей [27,28].

Наличие мышечного слоя в удаленной части мочевого пузыря с опухолью считается важным критерием качества проведенной резекции, позволяет проводить правильное стадирование заболевания и определять тактику дальнейшего лечения. Для дополнительного контроля традиционной трансуретральной операции применяется повторная ТУРМП через 2-6 недель с исследованием качества первоначальной резекции и обнаружения оставшихся опухолевых клеток, которые встречаются до 75% у больных со стадией Ta и T1 [29,30]. В мультицентровом исследовании Kramer M. С соавт. (2015 г.) у 221 больного после операции, выполненной методом единого блока с применением разных энергий, мышечная ткань в препарате обнаружена в 97,3% [31]. Zhang D. с соавт. (2020) при изучении наличия мышечной ткани в препарате у 2651 больного определил, что при традиционной трансуретральной резекции она была обнаружена в 86,9% случаев, а при ТУРМП единым блоком – в 94%. Авторы отметили, что операция методом единого блока требует меньшее время ирригации после операции, но нет достоверных различий во времени катетеризации, госпитализации и в частоте рецидива в сроки до 36 месяцев после операции. Проведение немедленной химиотерапии различ-

ными препаратами не показало каких-либо отличий ТУРМП единым блоком от традиционной ТУРМП [32].

В метаанализе, проведенном Henglong Hu с соавт. (2022 г.), изучавшими на примере лечения 539 больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря необходимость повторной ТУРМП, было выявлено, что после трансуретральной операции единым блоком остаточная опухоль обнаружена в 5,9% случаев, причем без изменения стадии заболевания. Безрецидивная выживаемость через 1,2,3 и 5 лет была сопоставима между пациентами, которые перенесли повторную ТУРМП и только ТУРМП единым блоком без повторной резекции. Авторы делают вывод о том, что после ТУРМП единым блоком наблюдается относительно низкая вероятность обнаружения остаточной опухоли и у таких больных повторная операция не улучшает прогноз, однако дальнейшие исследования необходимы [32,33].

В 2020 г. был проведен международный консенсус по применению метода операции единым блоком, который установил, что трансуретральная резекция единым блоком является вариантом лечения больных с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря. Операцию желательно проводить при размере опухоли до 3 см, однако она выполнима и при большем размере опухоли, однако при этом возникают трудности с извлечением опухоли из мочевого пузыря. Резекция в пределах 5 мм от видимой опухоли достаточна, биопсия края и основания опухоли не должна выполняться рутинно, только при стадии T1 количество и расположение опухоли не являются серьезными ограничениями для применения данного метода. Назначение внутрипузырной химиотерапии и иммунотерапии безопасно. Однако метод трансуретральной резекции мочевого пузыря единым блоком требует дальнейших исследований [34].

В последние годы сохраняется повышенный интерес к лазерной технике, применяемой в эндouroлогии, предложен тулиевый волоконный лазер длиной волны 1,94 мкм, что ближе к пику поглощения водой лазерного излучения в сравнении с гольмиевым лазером. Особенностью аппарата является отсутствие лампы накачки со стандартными кристаллами, характерными для твердотельных лазеров, лазерное излучение формируется в специальном волокне, легированном тулием. В результате этих технических особенностей аппарат не требует водяного охлаждения, имеет значительно меньшие размеры и удобен в работе. Характер излучения позволяют уменьшить

диаметр лазерного светопроводящего волокна, которое менее подвержено выгоранию и устойчиво к поломкам. Преимуществом тулиевого волоконного лазера является непрерывность его излучения, что позволяет разрез ткани делать ровным, без разрыва, характерного для гольмиевого лазера. Кроме того, глубина проникновения тулиевого лазера меньше, чем у гольмиевого, что позволяет получить более точный разрез, лучше контролировать глубину резекции, получать меньшее повреждение окружающих тканей, мгновенно коагулированный слой ткани и делает гемостаз более эффективным. В результате авторы отмечают получение качественного препарата для гистологического исследования, уменьшение интраоперационных осложнений [35,36].

P. Diana с соавт. (2022) провели рандомизированное сравнение применения тулиевого лазера для резекции мочевого пузыря единым блоком и традиционной монополярной и биполярной резекций. Оказалось, что все методы предоставили качественный гистологический препарат для исследования. Однако при использовании тулиевого лазера было обнаружено меньше случаев интраоперационных осложнений, таких как обтураторный рефлекс, который не встречался ни в одном из случаев, тогда как при монополярной резекции он наблюдался в 10,2% случаев, а при биполярной – в 22,2% [37].

Преимущество в предотвращении обтураторного рефлекса, характерное для лазерных технологий, обусловлено тем, что при воздействии лазерной энергии отсутствует электрическая стимуляция нерва. Для купирования обтураторного рефлекса ранее применяли блокаду запирательного нерва, но эта процедура является сложной и трудоемкой, требует ультразвуковой навигации, в то время, как при использовании лазера этого осложнения можно полностью избежать. При метаанализе результатов лечения 1662 пациентов в случае применения тулиевого лазера для удаления опухоли мочевого пузыря обтураторный рефлекс наблюдался в 0,1% случаев, при традиционной трансуретральной резекции – в 12,7% случаях, а перфорация стенки мочевого пузыря наблюдалась в 5% и 8,9% случаев соответственно [38,39].

Niall J. С соавт. (2023) провели метанализ 20 исследований, в которых изучены результаты лечения 2621 пациента, которому

была проведена операция по поводу мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с применением традиционной трансуретральной резекции с гольмиевым или тулиевым лазерами, которая показала достоверное преимущество перед ТУРМП в уменьшении количества перфораций мочевого пузыря ($p < 0,0001$) и случаев возникновения обтураторного рефлекса ($p < 0,0001$), наличия мышечного слоя в гистологическом препарате ($p = 0,01$), длительности катетеризации мочевого пузыря после операции ($p < 0,00001$) и сроков госпитализации ($p = 0,0001$) без ухудшения онкологических результатов до 24 месяцев после операции. Преимуществами лазеров являются также возможность проводить операции пожилым больным с большим количеством сопутствующих заболеваний, которым назначен постоянный прием антикоагулянтов и при наличии кардиостимулятора у пациента [40].

В настоящее время гольмиевый и тулиевый лазеры наиболее часто используются при операции по поводу опухоли мочевого пузыря. Большинство исследований указывают на более низкую частоту осложнений и более быстрое послеоперационное восстановление пациентов, оперированных с использованием лазеров. Авторы рассматривают применение лазерной энергии для ТУРМП единым блоком как альтернативный метод традиционной ТУРМП [41-43]. Однако ни один из типов лазеров не показал значительного превосходства в сравнении с другим особенно при оценке отдаленных результатов лечения больных раком мочевого пузыря [44,45].

Заключение

Трансуретральная резекция мочевого пузыря единым блоком является методом, не уступающим традиционной трансуретральной резекции в лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Применение данного метода позволяет уменьшить некоторые осложнения после операции, такие как обтураторный синдром, перфорация мочевого пузыря. Имеются сведения о сокращении сроков катетеризации мочевого пузыря после операции и времени госпитализации, особенно при применении современных аппаратов, таких как гольмиевый и тулиевый лазеры. Требуются дальнейшие наблюдения за периоперационными и отдаленными результатами лечения больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Сведения об авторах статьи:

Дубровин Василий Николаевич – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУ РМЭ РКБ. Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33. E-mail: vndubrovin@mail.ru.

Хасанова Гузель Миргасимовна – д.м.н., профессор кафедры и инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Human-Ecology@yandex.ru.

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

Мухаметзянов Азат Мунирович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)235-94-18. E-mail: MukhametzyanovAM@doctortb.ru.

Мавзютова Гузель Анваровна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gam61@mail.ru.

Пушкарёв Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий отделением урологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Тутельян Алексей Викторович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: bio-tav@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 239 с.
2. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) / M. Babjuk [et al.] // Eur. Urol. – 2022 – 81. – P. 75-94.
3. Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer / Kramer M. [et al.] // Eur. Urol. Focus. – 2017. – 3. – P. 567-576.
4. Short term complications from transurethral resection of bladder tumor / J. Gregg [et al.] // The Canadian Journal of Urology. – 2016. – 23. – P. 8198-8203.
5. Mariappan, H. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience // H. Mariappan, P. Zachou A., K.Grigor // European Urology. – 2010. – 57. – P. 843-849.
6. Novel green-light KTP laser en bloc enucleation for nonmuscle invasive bladder cancer: Technique and initial clinical experience / D. He [et al.] // Journal of Endourology. – 2014. – Vol. 28, №8. – P. 975-979.
7. Kim L. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT) / L. Kim, M. Patel // Transl Androl Urol. – 2020. – Vol. 9, №6. – P. 3056-3072.
8. "En bloc" resection of nonmuscle invasive bladder cancer: a prospective single-center study / R. Hurler [et al.] // Urology. – 2016. – Vol. 90. – P. 126-130.
9. Visualizing the muscularis propria via narrow band imaging during transurethral en bloc dissection for non-muscle-invasive bladder cancer / Y. Okada [et al.] European Urology, Supplements. – 2016. – Vol. 15, №3. – P. 204 - 213.
10. Kawada, T. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode / T. Kawada, K. Ebihara, N. Yamanaka // J Urol. – 1997. – Vol. 157. – P. 2225-2226. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64724-4.
11. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком / А.Г. Мартов [и др.] // Онкоурология. – 2015. – №1. – С. 41-49.
12. Daniel, G. En bloc bipolar resection to optimize TURB samples for organotypic culture and development of targeted treatments in non-muscle invasive bladder cancer / G. Daniel, M. Roumiguie, P. Fons // European Urology. – 2016. – Vol.15, №3. – P. 1039-1047.
13. Long-term follow-up in high risk non muscle invasive bladder cancer (NMIBC) «en-bloc» resection / R. Hurler [et al.] // European Urology Supplements. – 2018. – Vol. 17, №2. – P. 1063-1071.
14. Technical aspects of lasers in urology / H. Teichmann [et al.] // World J Urol. 2007. – Vol. 25, №3. – P. 221-225. doi: 10.1007/s00345-007-0184-5.
15. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years / P. Gillgill [et al.] // BJU Int. – 2012. – Vol. 109, №3. – P. 408-411. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10359.
16. Das, A. Holmium laser resection of bladder tumors (HoLRBT) / A. Das, P.Gillgill, M. Fraundorfer // Tech Urol. – 1998. – Vol. 4, №1. – P. 12-14.
17. Современные лазерные технологии в хирургическом лечении гиперплазии простаты / Д.В. Еникеев [и др.] // Урология. – 2017. – №1. – С. 108-113. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/uro.2017.1.108-113
18. Thulium laser resection via a flexible cystoscope for recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: Initial clinical experience // X. Gao [et al.] // BJU Int. – 2008. – Vol. 102, №9. – P. 1115-1118.
19. Medium size bladder tumors' en-bloc bipolar ablation put to the test-a long term, prospective, randomized-controlled clinical comparison to standard resection / B. Geavlete [et al.] // Journal of Urology. – 2018. – Vol.199, №4. – P. 93-98.
20. En bloc transurethral resection of bladder lesions: a trick to retrieve specimens up to 4.5 cm / A. Naselli [et al.] // BJU Int. – 2012. – Vol. 109, №6. – P. 960-963.
21. The changing role of lasers in urologic surgery / D. Enikeev [и др.] // Current Opinion in Urology. – 2020. – №30. – P. 24-29.
22. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors-results of a prospective, randomized comparison to the standard approach / B. Geavlete [et al.] // Urology. – 2012. – Vol. 79, №4. – P. 846-851. https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.081.
23. Clinical benefits of combined technique transurethral en-BLOC + endoscopic mucosal resection for non-muscle invasive bladder cancer, especially in large tumor / Y. Hayashida, [et al.] // Journal of Urology. – 2017. – Vol. 197, №4. – P. 902-908.
24. En bloc resection of bladder tumour: the rebirth of past through reminiscence / J. Teoh [et al.] // World Journal of Urology. – 2023. – №2. – P. 1-9. https://doi.org/10.1007/s00345-023-04547-0.
25. En bloc transurethral resection of bladder lesions: a trick to retrieve specimens up to 4.5 cm / A. Naselli [et al.] // BJU Int. – 2012. – Vol.109, №6. – P. 960-963.
26. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors / A. Collado [et al.] // The Journal of Urology. – 2000. – № 164. – P. 1529-1532.
27. Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: results of a small series and a review of the literature / J. Mydlo [et al.] // The Journal of Urology. – 1999. – №161. – P. 1128-1132.
28. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ) / M. Babjuk [et al.] // Eur Urol. – 2022. – Vol. 8, №1. – P. 75-94. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010.
29. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review // M. Cumberbatch [et al.] // Eur Urol. – Vol.73, №6. – P. 925-933.
30. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Naselli [et al.] // Eur Urol Focus. – 2018. – Vol. 4, №4. – P. 558-567.
31. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor / M. Kramer [et al.] // World J Urol. – 2015. – Vol. 33, №12. – P. 1937-1943. doi: 10.1007/s00345-015-1568-6.

32. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis / D. Zhang. [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – №18. – P. 1776-1784. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1776-4>
33. A Systematic Review on the Role of Repeat Transurethral Resection after Initial en Bloc Resection for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer / H. Henglong [et al.] // *J.Clin.Med.* – 2022. – № 11. – P. e1-17. <https://doi.org/10.3390/jcm11175049>.
34. An international collaborative consensus statement on en bloc resection of bladder tumour incorporating two systematic reviews, a two-round delphi survey, and a consensus meeting / J. Teoh [et al.] // *Eur Urol.* – 2020. – Vol.78, №4. – P. 546-569.
35. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулевого волоконного лазера «Уролаз» / Н.И. Сорокин [и др.] // *Онкоурология*. – 2018. – Т.14, №1. – С. 144–151.
36. Safety and Short-Term Oncological Outcomes of Thulium Fiber Laser En bloc Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Non-Randomized Phase II Trial / D. Enikeev [et al.] // *Bladder cancer*. – 2020. – Vol. 6, №9. – P. 201-210. DOI 10.3233/BLC-200275.
37. Energy source comparison in en-bloc resection of bladder tumors: subanalysis of a single-center prospective randomized study / P. Diana [et al.] // *World J. Urol.* - 2022. – №2. – P. 1-7. doi.org/10.1007/s00345-022-04042.
38. Efficacy and safety of transurethral laser surgery versus transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis and systematic review / J. Xu [et al.] // *Urol Int.* – 2020. – Vol.104, №9. – P. 810-823.
39. The efficacy and safety of thulium laser resection of bladder tumor versus standard transurethral resection in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Chai [et al.] // *JOMN*. – 2021. – Vol. 17, №2. – P. 32-42. DOI: 10.31083/jomh.2021.023.
40. Standard transurethral resection versus transurethral laser surgery for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis comparing clinical outcomes and complications / J. Niall [et al.] // *J. endour.* – 2023. – 37. – P. 1-13. <https://www.researchgate.net/publication/365330422>.
41. A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non-muscle invasive bladder cancer / K. Li [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2019. №34. – P. 85-92.
42. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis / D. Zhang [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 18, №4. – P. 1-12.
43. Efficacy and safety of transurethral laser surgery versus transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis and systematic review / J. Xu [et al.] // *Urologia Internationalis*. – 2020. – №104. – P. 810-823.
44. Holmium laser en-bloc resection versus conventional transurethral resection of bladder tumors for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: A randomized clinical trial / A. Hashem [et al.] // *Eur Urol Focus*. – 2021. – Vol. 7, №5. – P. 1035-1043.
45. Safety and efficacy of thulium laser resection of bladder tumors versus transurethral resection of bladder tumors: A systematic review and meta-analysis / G. Long [et al.] // *Lasers Med Sci.* – 2021. – Vol.36, №9. – P. 1807-1816.

REFERENCES

1. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2020 godu (State of oncological care in Russia in 2020). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj. - M.: MNIOI im. P.A. Gercena, filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2021:239. (in Russ).
2. Babjuk M. [et al.] European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ)/*Eur. Urol.* 2022;81: 75–94.(in Engl)
3. Kramer M. [et al.] Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Eur. Urol. Focus*. 2017; 3:567–576. (in Engl)
4. Gregg J. [et al.] Short term complications from transurethral resection of bladder tumor. *The Canadian Journal of Urology*. 2016;23:8198-8203. (in Engl)
5. Mariappan H., Zachou P. A., Grigor K. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *European Urology*. 2010; 57:843-849. (in Engl)
6. He D. [et al.] Novel green-light KTP laser en bloc enucleation for nonmuscle invasive bladder cancer: Technique and initial clinical experience. *Journal of Endourology*. 2014; 28(8):975-979. (in Engl)
7. Kim L., Patel M. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT). *Transl Androl Urol*. 2020; 9(6):3056–3072. (in Engl)
8. Hurle R. [et al.] “En bloc” resection of nonmuscle invasive bladder cancer: a prospective single-center study. *Urology*. 2016; 90:126-130. (in Engl)
9. Okada Y. [et al.] Visualizing the muscularis propria via narrow band imaging during transurethral en bloc dissection for non-muscle-invasive bladder cancer. *European Urology, Supplements*.2016;15(3):204 - 213. (in Engl)
10. Kawada T., Ebihara K., Yamanaka H. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol*. 1997;157: 2225–2226. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64724-4. (in Engl)
11. Мартов А.Г. [и др.] Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком. *Онкоурология*. 2015;1:41-49. (in Engl)
12. Daniel G., Roumiguie M., Fons P. En bloc bipolar resection to optimize TURB samples for organotypic culture and development of targeted treatments in non-muscle invasive bladder cancer. *European Urology*. 2016;15(3):1039-1047. (in Engl)
13. Hurle R. [et al.] Long-term follow-up in high risk non muscle invasive bladder cancer (NMIBC) «en-bloc» resection. *European Urology Supplements*. 2018; 17(2): 1063-1071.
14. Teichmann H. [et al.] Technical aspects of lasers in urology. *World J Urol*. 2007;25(3):221–225. doi: 10.1007/s00345- 007-0184-5. (in Engl)
15. Gilling P. [et al.] Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int*. 2012;109(3):408–411. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10359. (in Engl)
16. Das A., Gilling P., Fraundorfer M. Holmium laser resection of bladder tumors (HoLRBT). *Tech Urol*. 1998; 4(1):12-14. (in Engl)
17. Enikeev D.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Rapoport L.M., Vinarov A.Z., Enikeev M.E., Sorokin N.I., Spivak L.G., Sukhanov R.B., Dymov A.M., O.Kh. Khamraev, Taratkin M.S., Davydov D.S., Vinnichenko V.A. Current laser technologies for the surgical treatment of prostatic hyperplasia. *Urologiia*. 2017(1):108-113. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.108-113> (in Russ)
18. Gao X. [et al.] Thulium laser resection via a flexible cystoscope for recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: Initial clinical experience. *BJU Int*. 2008; 102(9):1115–1118. (in Engl)
19. Geavlete B. [et al.] Medium size bladder tumors' en-bloc bipolar ablation put to the test-a long term, prospective, randomized-controlled clinical comparison to standard resection. *Journal of Urology*. 2018;199(4):93-98. (in Engl)
20. Naselli A. [et al.] En bloc transurethral resection of bladder lesions: a trick to retrieve specimens up to 4.5 cm. *BJU Int*. 2012;109(6):960-963. (in Engl)
21. Enikeev D. [et al.] The changing role of lasers in urologic surgery. *Current Opinion in Urology*. 2020;30:24-29. (in Engl)
22. Geavlete B. [et al.] Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors- results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology*. 2012;79(4):846–851. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.081>. (in Engl)

23. Hayashida Y. [et al.] Clinical benefits of combined technique transurethral en-BLOC + endoscopic mucosal resection for non-muscle invasive bladder cancer, especially in large tumor. *Journal of Urology*. 2017;197(4):902-908. (in Engl)
24. Teoh J. [et al.] En bloc resection of bladder tumour: the rebirth of past through reminiscence. *World Journal of Urology*. 2023;2: 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04547-0>. (in Engl)
25. Naselli A. [et al.] En bloc transurethral resection of bladder lesions: a trick to retrieve specimens up to 4.5 cm. *BJU Int*. 2012;109(6):960-963. (in Engl)
26. Collado A. [et al.] Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *The Journal of Urology*. 2000;164:1532. (in Engl)
27. Mydlo J. [et al.] Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: results of a small series and a review of the literature. *The Journal of Urology*. 1999;161:1128-1132. (in Engl)
28. Babjuk M. [et al.] European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022; 8(1):75–94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>. (in Engl)
29. Cumberbatch M. [et al.] Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*.;73(6):925-933. (in Engl)
30. Naselli A. [et al.] Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018; 4(4):558-567. (in Engl)
31. Kramer M. [et al.] En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*. 2015; 33(12):1937-1943. doi: 10.1007/s00345-015-1568-6. (in Engl)
32. Zhang D. [et al.] Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2020;18:1776-1784. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1776-4>(in Engl)
33. Henglong H. [et al.] A Systematic Review on the Role of Repeat Transurethral Resection after Initial en Bloc Resection for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *J.Clin.Med*. 2022;11: e1-17. <https://doi.org/10.3390/jcm11175049>. (in Engl)
34. Teoh J. [et al.] An international collaborative consensus statement on en bloc resection of bladder tumour incorporating two systematic reviews, a two-round delphi survey, and a consensus meeting. *Eur Urol*. 2020;78(4):546-569. (in Engl)
35. Sorokin N. I., Enikeev D. V., Dymov A. M., Tsarichenko D. G., Kislyakov D. A., Gololobov G. Yu., Severgina L. O., Rapoport L. M. Safety and efficacy of thulium transurethral en block resection with fiber laser “Urolaz” for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer urology*. 2018;14(1):144–151. (in Engl)
36. D. Enikeev [et al.] Safety and Short-Term Oncological Outcomes of Thulium Fiber Laser En bloc Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Non-Randomized Phase II Trial. *Bladder cancer*. 2020;6(9):201-210. DOI 10.3233/BLC-200275. (in Engl)
37. Diana P. [et al.] Energy source comparison in en-bloc resection of bladder tumors: subanalysis of a single-center prospective randomized study. *World J. Urol*. 2022;2: 1-7. doi.org/10.1007/s00345-022-04042. (in Engl)
38. Xu J. [et al.] Efficacy and safety of transurethral laser surgery versus transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis and systematic review. *Urol Int*. 2020;104(9):810–823. (in Engl)
39. Chai Y. [et al.] The efficacy and safety of thulium laser resection of bladder tumor versus standard transurethral resection in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *JOMN*. 2021;17(2):32-42. DOI: 10.31083/jomh.2021.023. (in Engl)
40. Niall J. [et al.] Standard transurethral resection versus transurethral laser surgery for bladder cancer: A systematic review and meta-analysis comparing clinical outcomes and complications. *J. endour*. 2023;37(1-13). <https://www.researchgate.net/publication/365330422>.
41. Li K. [et al.] A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non-muscle invasive bladder cancer. *Lasers Med. Sci*. 2019;34:85–92. (in Engl)
42. Zhang D. [et al.] Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis. *World J. Surg. Oncol*. 2020;18(4):1-12. (in Engl)
43. Xu J. [et al.] Efficacy and safety of transurethral laser surgery versus transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis and systematic review. *Urologia Internationalis*. 2020;104:810-823. (in Engl)
44. Hashem A. [et al.] Holmium laser en-bloc resection versus conventional transurethral resection of bladder tumors for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: A randomized clinical trial. *Eur Urol Focus*. 2021;7(5):1035–1043. (in Engl)
45. Long G. [et al.] Safety and efficacy of thulium laser resection of bladder tumors versus transurethral resection of bladder tumors: A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2021;36(9):1807–1816. (in Engl)

НЕКРОЛОГ

ВАСИЛИЙ АГЕЕВИЧ КУЛАВСКИЙ



1 сентября 2023 года ушел из жизни известный врач акушер-гинеколог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Башкортостан, Заслуженный врач Российской Федерации, академик РАЕН Василий Агеевич Кулавский.

Василий Агеевич Кулавский родился 3 декабря 1938 года в селе Шугурово Больше-Березниковского района Мордовской АССР. После окончания средней школы в 1955 году поступил на первый курс Башкирского государственного медицинского института, который закончил с отличием в 1961 г., за годы учебы неоднократно становился Ленинским стипендиатом. В 1961 году после окончания института был направлен врачом онкологом-хирургом в Республиканский онкологический диспансер Мордовской АССР, где в период с 1962 по 1964 гг. работал главным врачом Республиканского онкологического диспансера Мордовской АССР.

С 1964 по 1967 гг. прошел очную аспирантуру на кафедре акушерства и гинекологии Башкирского государственного медицинского института. После окончания аспирантуры защитил диссертацию на тему «Болеутоление родов местным вакуумом». В 1967 году Кулавскому В.А. присуждена учёная степень кандидата медицинских наук, и он принят на должность ассистента кафедры акушерства и гинекологии. В 1974 году защитил докторскую диссертацию на тему «Хронические рецидивирующие сальпингоофориты и функциональное состояние почек», в 1978 году присвоено учёное звание профессора. С 1977 по 1978 гг. Кулавский В.А. работал в должности профессора кафедры акушерства и гинекологии, с 1979 по 1982 гг. – заведующего кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей. С 1982 по 1988 гг. работал в должности заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, с 1988 по 2017 год заведовал кафедрой акушерства и гинекологии ИДПО.

В.А. Кулавским опубликовано 15 монографий, более 400 научных статей, 12 патентов изобретений. Подготовил 15 кандидатов и 3 докторов медицинских наук.

Награждён нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (1982), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2004). Имеет звания «Заслуженный врач Республики Башкортостан» (1993), «Заслуженный врач Российской Федерации» (1998), академик РАЕН (2003), награжден орденом за заслуги перед Отечеством II ст. (2011).

Память о нем навсегда сохранится в сердцах его учеников, коллег, врачей акушер-гинекологов и спасенных пациентов.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета,
редакция научно-практического журнала «Медицинский вестник Башкортостана»,
ученики и коллеги*

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата A4. 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 31.10.2023 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.

Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 9,42. Тираж 500 экз. Заказ № 67.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России