

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 4. Октябрь – декабрь. 2023

SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 19, № 4. October – December. 2023





СГМУ
имени В. И. Разумовского

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА –
ФГБОУ ВО САРАТОВСКИЙ ГМУ
им. В.И. РАЗУМОВСКОГО
МИНЗДРАВА РОССИИ**

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ
ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА
В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ
И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ.
ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.
ИЗДАЕТСЯ С 2002 г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ – ЕЖЕКВАРТАЛЬНО.

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, утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по группам научных специальностей 3.1 – клиническая медицина, 3.2 – профилактическая медицина, 3.3 – медико-биологические науки (К2).

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования, Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus, EBSCO, Open J-Gate и др.
(подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

**ISSN 1995-0039 (Print)
ISSN 2076-2518 (Online)**

Подписной индекс
в каталоге
«Урал-Пресс» – 41908
www.ural-press.ru

Адрес учредителя, издателя
и редакции:

410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

E-mail: editor@ssmj.ru
Электронная версия журнала – на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.

Свободная цена
16+

Отпечатано в типографии ИП Коваль Ю.В.
410038, г. Саратов, ул. Бакинская, д. 1,
тел. +7-927-223-50-70, 8(845-2) 59-88-82.
Подписано в печать 25.12.2023 г. Дата выхода в свет 29.12.2023 г.
Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Гарнитура «Arial».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 12,56. Уч.-изд. л. 14,87.
Тираж 500 экз. Заказ № 1318.

© Саратовский научно-медицинский журнал, 2023
На обложке – фотография IV корпуса
Саратовского государственного медицинского университета
имени В.И. Разумовского.

САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 19, № 4
Октябрь – декабрь, 2023

SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH

Volume 19, № 4
October – December, 2023

Главный редактор
А. В. Еремин, доцент

Заместитель главного редактора
А. С. Федонников, доцент

Ответственный секретарь
О. А. Фомкина, доцент

Редакционный совет:

Н. Х. Амиров, академик РАН (Россия, Казань)
В. В. Власов, профессор (Россия, Москва)
Н. Н. Володин, академик РАН (Россия, Москва)
И. В. Гайворонский, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
П. В. Глыбочко, академик РАН (Россия, Москва)
Г. П. Колтыльников, академик РАН (Россия, Самара)
Д. В. Крысько, PhD, MD (Бельгия, Гент)
С. Л. Кузнецов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В. А. Куркин, профессор (Россия, Самара)

М. А. Курцер, академик РАН (Россия, Москва)
В. К. Леонтьев, академик РАН (Россия, Москва)
А. Д. Макацария, академик РАН (Россия, Москва)
Е. Л. Насонов, академик РАН (Россия, Москва)
В. А. Парфенов, профессор (Россия, Москва)
А. Тевенбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив)
И. Н. Тюренков, чл.-кор. РАН (Россия, Волгоград)
Р. У. Хабриев, академик РАН (Россия, Москва)
В. О. Шепин, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:

В. Г. Апламуниш, доцент (Россия, Санкт-Петербург)
Е. А. Андриянова, профессор (Россия, Саратов)
И. В. Бабяченко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
С. П. Бажанов, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А. Л. Бакулов, профессор (Россия, Саратов)
В. А. Белязин, профессор (Россия, Ростов-на-Дону)
Б. П. Безручко, профессор (Россия, Саратов)
Н. В. Болотова, профессор (Россия, Саратов)
С. Е. Борисов, профессор (Россия, Москва)
С. А. Буторкова, д-р мед. наук (Россия, Саратов)
А. В. Горелов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
В. И. Гринев, доцент (Россия, Саратов)
М. С. Громов, профессор (Россия, Саратов)
А. В. Губин, профессор (Россия, Курган)
Д. А. Гуляев, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А. Ю. Дробышев, профессор (Россия, Москва)
Д. В. Дуляков, профессор (Россия, Самара)
Ю. Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов)
А. В. Елькин, профессор (Россия, Санкт-Петербург)
А. В. Золотарев, д-р мед. наук (Россия, Самара)
Т. Г. Каменских, доцент (Россия, Саратов)
В. В. Кашталал, д-р мед. наук (Россия, Кемерово)
В. М. Кенис, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
В. Ф. Киричук, профессор (Россия, Саратов)
А. Р. Киселев, доцент (Россия, Саратов)
И. В. Козлова, профессор (Россия, Саратов)
Д. А. Коновалов, д-р мед. наук (Россия, Пенза)
А. В. Концевая, д-р мед. наук (Россия, Москва)
М. М. Кохан, профессор (Россия, Екатеринбург)
В. Н. Красножон, профессор (Россия, Казань)
А. А. Кубанов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Л. А. Кузнецова, д-р биол. наук (Россия, Санкт-Петербург)
А. В. Кузьменко, профессор (Россия, Воронеж)
В. В. Кутьрев, академик РАН (Россия, Саратов)
В. Р. Кучма, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
А. В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов)
О. В. Мареев, профессор (Россия, Саратов)

Г. Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов)
Т. И. Морозова, профессор (Россия, Саратов)
В. В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов)
В. Н. Никитенко, профессор (Россия, Москва)
И. Г. Новокрещенова, профессор (Россия, Саратов)
В. В. Новоцадов, профессор (Россия, Волгоград)
И. А. Норкин, профессор (Россия, Саратов)
А. И. Осколкова, профессор (Россия, Саратов)
А. В. Петраевский, профессор (Россия, Волгоград)
И. М. Петяев, PhD, MD (Великобритания, Кембридж)
И. Е. Повереннова, профессор (Россия, Самара)
В. М. Полков, профессор (Россия, Саратов)
М. Д. Прохоров, д-р физ.-мат. наук (Россия, Саратов)
А. В. Решетников, академик РАН (Россия, Москва)
О. В. Решетько, профессор (Россия, Волгоград)
О. П. Ротарь, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)
И. А. Сапог, профессор (Россия, Саратов)
В. А. Самарцев, профессор (Россия, Пермь)
Н. Н. Седова, профессор (Россия, Волгоград)
О. В. Семьякина-Лушковская, доцент (Россия, Саратов)
В. Н. Серов, академик РАН (Россия, Москва)
Н. П. Сетко, профессор (Россия, Оренбург)
А. Н. Стрижаков, академик РАН (Россия, Москва)
А. С. Федонников, доцент (Россия, Саратов)
Т. А. Федорина, профессор (Россия, Самара)
О. А. Фомкина, доцент (Россия, Саратов)
С. А. Хопмиченко, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)
Е. Ф. Червонников, профессор (Россия, Воронеж)
Ю. В. Черненко, профессор (Россия, Саратов)
Ю. Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов)
А. В. Шахов, д-р мед. наук (Россия, Нижний Новгород)
В. А. Шварц, д-р мед. наук (Россия, Москва)
А. А. Шутьяков, профессор (Россия, Саратов)
А. Д. Эрлих, д-р мед. наук (Россия, Москва)
Р. И. Ягулина, профессор (Россия, Москва)
А. И. Яременко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

Заведующий отделом университетских журналов

О. М. Посенкова, д-р мед. наук

Ответственный выпускающий редактор

Ю. Н. Бирюкова

Компьютерная верстка, дизайн

А. В. Коваль

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции.

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- Хворостухина Н. Ф., Чупахин Р. В., Трушина О. В., Однокозова О. С., Колесникова Е. А.*
 ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОАГУЛОГРАММЫ
 И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТАВА КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ
 С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ 329

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

- Файзрахманов Р. Р., Ваганова Е. Е., Сехина О. Л., Клев В. С., Ларина Е. А., Дубинина С. А.*
 ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕТЧАТКИ ПАЦИЕНТОВ
 ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ
 МАКУЛЯРНЫМ РАЗРЫВОМ В РАННИЙ
 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД 335

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

- Галашина Е. А., Гладкова Е. В., Ульянов В. Ю., Кауц О. А.*
 МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И МАРКЕРЫ ЕЕ МЕТАБОЛИЗМА
 ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ, СОПРОВОЖДАЮЩЕМСЯ ОСТЕОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ (ОБЗОР) 339
- Митрошин А. Н., Ксенофонтов М. А., Космынин Д. А.*
 МАТЕРИАЛЫ ПАРЫ ТРЕНИЯ ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (ОБЗОР) 345
- Ульянов В. Ю., Пичхидзе С. Я., Рожкова Ю. Ю., Горякин М. В.*
 АНТИБИОПЛЕНОЧНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТОТИПОВ ТОНКОПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ
 ДЛЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ ТИТАНА И ЕГО СПЛАВОВ,
 СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА МЕДИ:
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 351

ХИРУРГИЯ

- Бояджян Г. А., Донаканян С. А., Шварц В. А., Петросян А. Д., Коасари А. К., Санакоев М. К.,
 Испирян А. Ю., Айгумов Р. Н., Бокерия Л. А.*
 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА
 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОАРТЕРИАЛЬНЫХ И АУТОВЕНОЗНЫХ КОНДУИТОВ У ПАЦИЕНТОВ
 С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 358
- Потахин С. Н., Рехен Д. Г., Наволокин Н. А., Трещев М. Ю.*
 ИНВАГИНАЦИЯ С ЧАСТИЧНЫМ НАРУШЕНИЕМ ПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА КАК РЕДКОЕ
 ОСЛОЖНЕНИЕ ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 365

КАРДИОЛОГИЯ

- Симонян М. А., Ключков В. А., Гордеев И. А., Калюта Т. Ю., Киселев А. Р., Гриднев В. И.,
 Посненкова О. М.*
 КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ
 БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНЫЕ
 КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) 370

ДЕРМАТОЛОГИЯ

- Сормолотова И. Н., Рашевская Т. А., Рыбак И. П., Белоусова Е. И.*
 НЕВУС ЯДАССОНА У РЕБЕНКА 8 ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 378

ГИГИЕНА

- Миклис Н. И., Бурак И. И., Железняк Н. В.*
 ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЛУЧАТЕЛЯ
 УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО СВЕТОДИОДНОГО ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ И ВОЗДУХА
 ПОМЕЩЕНИЙ 382

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

Калмин О. В., Лукьяненко Д. А., Галкина Т. Н., Фрунзе Е. М., Калмин О. О.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ 390

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

[Бонь Е. И., Максимович Н. Е., Смирнов В. Ю., Дорошенко Е. М., Разводовский Ю. Е., Мороз Е. В., Вишневская Е. И., Кохан Н. В.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПУЛА АМИНОКИСЛОТ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ] 395

Быков Ю. В.

НАРУШЕНИЕ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ОБЗОР) 399

Романова Т. П., Бугаева И. О., Уварова И. А., Перевозникова Т. В., Шаповал О. Г.

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) 404

Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Степанова Т. В., Иванов А. Н.

ВЛИЯНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА, ЗАГРУЖЕННОГО В МИКРОКАПСУЛЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА, НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬГИНАТНОГО ГЕЛЯ В КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО АППАРАТА ЗУБА У КРЫС С ПАРОДОНТИТОМ 409

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Завьялов А. И., Петров В. В., Ищенко Ю. В., Карапетян В. Д.

ВКЛАД ПРОФЕССОРА М. И. РАЙСКОГО В РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ СУДЕБНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ И МЕДИЦИНЫ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) (ОБЗОР) 414

Толстокоров А. С., Попова Т. Н., Борисов В. А., Дорошенко С. А., Курочкина Е. Н.

КАФЕДРЕ ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ – 40 ЛЕТ 420

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» 425

CONTENTS

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- Khvorostukhina N. F., Chupakhin R. V., Trushina O. V., Odnokozova O. S., Kolesnikova E. A.*
 CHANGES IN COAGULOGRAM PARAMETERS AND ACID-BASE COMPOSITION OF BLOOD
 IN PREGNANT WOMEN WITH MODERATE AND SEVERE PREECLAMPSIA 329

OPHTHALMOLOGY

- Fayzrakhmanov R. R., Vaganova E. E., Sekhina O. L., Klev V. S., Larina E. A., Dubinina S. A.*
 CHANGES OF THE MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE RETINA OF PATIENTS
 AFTER SURGICAL TREATMENT OF RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT COMPLICATED BY
 MACULAR HOLE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD 335

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

- Galashina E. A., Gladkova E. V., Ulyanov V. Yu., Kauts O. A.*
 BONE MINERAL DENSITY AND BONE TURNOVER MARKERS
 IN OSTEOARTHRITIS ACCOMPANIED BY OSTEODEFICIENCY CONDITIONS
 (REVIEW) 339

- Mitroshin A. N., Ksenofontov M. A., Kosmyrin D. A.*
 MATERIALS FOR THE FRICTION PAIR OF THE HIP JOINT ENDOPROSTHESIS (REVIEW) 345

- Ulyanov V. Yu., Pichkhidze S. Ya., Rozhkova Yu. Yu., Goryakin M. V.*
 ANTIBIOFILM PROPERTIES OF THE PROTOTYPES OF THIN-FILM COATINGS
 WITH COPPER OXIDE NANOPARTICLES FOR ORTHOPEDIC TITANIUM AND
 TITANIUM ALLOY IMPLANTS: AN EXPERIMENTAL STUDY 351

SURGERY

- Boyadzhyan G. A., Donakanyan S. A., Shvartz V. A., Petrosyan A. D., Koasari A. K., Sanakoev M. K.,
 Ispiryanyan A. Yu., Aygumov R. N., Bockeria L. A.*
 COMPARATIVE ASSESSMENT OF SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION
 USING AUTOARTERIAL AND AUTOVENOUS CONDUITS IN PATIENTS
 WITH CORONARY ARTERY DISEASE: IN-HOSPITAL RESULTS 358

- Potakhin S. N., Rekhin D. G., Navolokin N. A., Treshchev M. Yu.*
 INTUSSUSCEPTION WITH PARTIAL INTESTINAL OBSTRUCTION AS A RARE COMPLICATION
 OF SMALL INTESTINE TUMOR (CLINICAL CASE) 365

CARDIOLOGY

- Simonyan M. A., Klochkov V. A., Gordeev I. A., Kalyuta T. Yu., Kiselev A. R., Gridnev V. I.,
 Posnenkova O. M.*
 CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF ANEMIC PATIENTS
 WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (SYSTEMATIC
 REVIEW) 370

DERMATOLOGY

- Sormolotova I. N., Rashevskaya T. A., Rybak I. P., Belousova E. I.*
 8-YEAR-OLD CHILD'S NEVUS SEBACEOUS OF JADASSOHN (CLINICAL CASE) 378

HYGIENE

- Miklis N. I., Burak I. I., Zheleznyak N. V.*
 HYGIENIC CHARACTERISTIC OF THE UV LED IRRADIATOR
 FOR THE DISINFECTING SURFACES AND INDOOR AIR 382

ANATOMY

- Kalmin O. V., Lukyanenko D. A., Galkina T. N., Frunze E. M., Kalmin O. O.*
SEXUAL DIFFERENCES IN THE BODY COMPOSITION OF ADOLESCENT MEDICAL STUDENTS LIVING IN
THE PENZA REGION. 390

PATHOPHYSIOLOGY

- Bon E. I., Maksimovich N. E., Smirnov V. Yu., Doroshenko E. M., Razvodovsky Yu. E., Moroz E. V.,
Vishnevskaya E. I., Kokhan N. V.*
CHANGES IN THE AMINO ACID POOL OF CEREBRAL HEMISPHERES
IN RATS WITH TOTAL CEREBRAL ISCHEMIA 395

- Bykov Yu. V.*
IMPAIRMENT OF THE MELATONERGIC SYSTEM
IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY (REVIEW) 399

- Romanova T. P., Bugaeva I. O., Uvarova I. A., Perevoznikova T. V., Shapoval O. G.*
THE CONDITION OF THE INTRACELLULAR METABOLISM
OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES IN ARTERIAL HYPERTENSION
(EXPERIMENTAL STUDY) 404

- Savkina A. A., Lengert E. V., Ermakov A. V., Stepanova T. V., Ivanov A. N.*
INFLUENCE OF METRONIDAZOLE LOADED INTO SILVER NANOPARTICLE
MICROCAPSULES ON EFFICACY OF ALGINATE GEL IN CORRECTION OF STRUCTURAL AND
FUNCTIONAL DISORDERS OF DENTAL SUPPORT APPARATUS IN RATS WITH PERIODONTITIS. 409

SCIENTIFIC SCHOOLS, COMMEMORATIVE DATES

- Zavyalov A. I., Petrov V. V., Ishchenko Yu. V., Karapetyan V. D.*
CONTRIBUTION OF PROFESSOR MICHAIL I. RAISKY TO THE DEVELOPMENT OF FORENSIC
EXAMINATION AND MEDICINE (TO THE 150TH BIRTH ANNIVERSARY) (REVIEW) 414

- Tolstokorov A. S., Popova T. N., Borisov V. A., Doroshenko S. A., Kurochkina E. N.*
THE DEPARTMENT OF SURGERY AND ONCOLOGY IS 40 YEARS OLD 420

- REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED
IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH» 425

УДК 618.3–06
EDN: URHUIL
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904329>

Оригинальная статья

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОАГУЛОГРАММЫ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТАВА КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Н. Ф. Хворостухина, Р. В. Чулахин, О. В. Трушина, О. С. Однокозова, Е. А. Колесникова
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

CHANGES IN COAGULOGram PARAMETERS AND ACID-BASE COMPOSITION OF BLOOD IN PREGNANT WOMEN WITH MODERATE AND SEVERE PREECLAMPSIA

N. F. Khvorostukhina, R. V. Chupakhin, O. V. Trushina, O. S. Odnokozova, E. A. Kolesnikova
Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Хворостухина Н. Ф., Чулахин Р. В., Трушина О. В., Однокозова О. С., Колесникова Е. А. Изменения показателей коагулограммы и кислотно-основного состава крови у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 329–334. EDN: URHUIL. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904329>

Аннотация. *Цель:* провести сравнительный анализ показателей коагулограммы и кислотно-основного состава крови у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией (ПЭ) и оценить влияние выявленных нарушений на исходы беременности. *Материал и методы.* 1-ю группу составили пациентки с умеренной ПЭ ($n=33$), 2-ю — с тяжелой ($n=34$), 3-ю — женщины с физиологическим течением гестации ($n=39$). Определяли параметры коагулограммы, кислотно-основного состава капиллярной крови беременных (pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- -act) на аппарате RAPIDLAB 1265. *Результаты.* Выявлено повышение уровня фибриногена в 1-й группе — на 9,9% по отношению к показателю 3-й группе ($p=0,10$), во 2-й — на 28,2% ($p=0,002$) на фоне укорочения АЧТВ, соответственно, на 6,8% ($p=0,003$) и 9,9% ($p<0,001$) и снижения количества тромбоцитов — на 11,9% ($p=0,03$) и 27,3% ($p<0,001$). Установлены изменения кислотно-основного состава капиллярной крови при ПЭ: уменьшение HCO_3^- -act и pO_2 при увеличении pCO_2 , которые отражают тенденцию к развитию метаболического ацидоза и дыхательного алкалоза, более выраженные во 2-й группе. *Заключение.* ПЭ ассоциируется с нарушениями коагуляционного потенциала крови и изменениями газового состава крови, более выраженными при тяжелой ПЭ, что способствует повышению частоты преждевременных родов (при умеренной ПЭ — до 75,8%, тяжелой — до 100%) и кесарева сечения (соответственно, в 7,7 и 18 раз). Измерение уровней pCO_2 и pO_2 следует отнести к разряду информативных и перспективных тестов в плане дифференциальной диагностики тяжести ПЭ.

Ключевые слова: беременность, показатели коагулограммы, кислотно-основной состав крови, преэклампсия

For citation: Khvorostukhina NF, Chupakhin RV, Trushina OV, Odnokozova OS, Kolesnikova EA. Changes in coagulogram parameters and acid-base composition of blood in pregnant women with moderate and severe preeclampsia. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (3): 329–334. EDN: URHUIL. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904329> (In Russ.)

Abstract. *Objective:* to conduct a comparative analysis of coagulogram and acid-base composition of blood in pregnant women with moderate and severe preeclampsia (PE) and to assess the impact of the detected disorders on pregnancy outcomes. *Material and methods.* Group 1 consisted of patients with moderate PE ($n=33$), group 2 — with severe PE ($n=34$), and group 3 — women with physiological gestation ($n=39$). Parameters of coagulogram, acid-base composition of capillary blood of pregnant women (pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- -act) were determined on the RAPIDLAB 1265 device. *Results.* An increase in the level of fibrinogen was revealed in group 1 — by 9.9% relative to the indicator of group 3 ($p=0.10$), in group 2 — by 28.2% ($p=0.002$) against the background of a shortening of the APTT, respectively, by 6.8% ($p=0.003$) and 9.9% ($p<0.001$) and a decrease in the number of platelets — by 11.9% ($p=0.03$) and 27.3% ($p<0.001$). Changes in the acid-base composition of capillary blood in PE were established: a decrease in HCO_3^- -act and pO_2 with an increase in pCO_2 , which reflect the tendency to develop metabolic acidosis and respiratory alkalosis, more pronounced in group 2. *Conclusions.* PE is associated with disorders of blood coagulation potential and changes in blood gas composition, more pronounced in severe PE, which contributes to an increase in the frequency of premature birth (with moderate PE — up to 75.8%, severe — up to 100%) and cesarean section (respectively, by 7.7 and 18 times). The measurement of pCO_2 and pO_2 levels should be classified as informative and promising tests in terms of differential diagnosis of the severity of PE.

Keywords: pregnancy, coagulogram parameters, acid-base composition of blood, preeclampsia

Введение. Преэклампсия (ПЭ) относится к категории больших акушерских синдромов. Ученые всего мира считают ПЭ тяжелым и грозным осложнением беременности, которое представляет угрозу жизни матери и плода.

В структуре акушерских осложнений удельный вес гипертензивных расстройств варьирует от 5 до 30% [1, 2]. Отечественные и иностранные источники литературы убедительно доказывают, что в основе развития ПЭ лежат расстройства микроциркуляции, которые способствуют нарушениям метаболизма и ухудшению утилизации кислорода тканями из крови, создавая условия для развития тканевой гипоксии и отражаясь на функции маточно-плацентарно-плодового комплекса [3, 4]. Не менее важная роль в патогенезе ПЭ принадлежит коагулопатическим изменениям крови с формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [5, 6]. В то же время в доступной литературе имеется малое количество исследований, посвященных изучению показателей кислотно-основного состава (КОС) крови при гипертензивных расстройствах у беременных. В единичных публикациях представлены только результаты сравнительной оценки параметров газового состава крови у беременных с ПЭ в динамике родового акта или в сравнении с группой женщин, у которых ПЭ сочеталась с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями [7, 8].

В связи с этим дальнейшие исследования по этой проблеме, поиск новых диагностических маркеров, позволяющих своевременно диагностировать тяжесть гипертензивных расстройств при беременности, а возможно, и прогнозировать их, являются актуальными и перспективными для современного акушерства.

Цель — провести сравнительный анализ показателей коагулограммы и кислотно-основного состава крови у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией и оценить влияние выявленных нарушений на исходы беременности.

Материал и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование на базе перинатального центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №8», включающего три этапа. На I этапе осуществлялось обследование беременных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом неуточненной ПЭ ($n=67$). На II этапе с учетом полученных результатов и уточнения тяжести гипертензивных расстройств при беременности сформированы две группы: 1-ю группу составили пациентки с умеренной ПЭ ($n=33$), 2-ю — с тяжелой ПЭ ($n=34$). В 3-ю группу контроля ($n=38$) вошли относительно здоровые женщины с физиологическим течением беременности и аналогичными сроками гестации. Критерии включения в 1-ю и 2-ю группы: одноплодная беременность при сроках гестации от 22,0 до 37,0 нед., диагностические критерии ПЭ (умеренной — для 1-й группы; тяжелой — для 2-й группы). Критерии включения для 3-й группы контроля стали физиологическое течение одноплодной беременности, срок гестации от 22,0 до 37,0 нед., отсутствие выраженной соматической патологии. Критериями исключения из всех групп являлись многоплодная беременность, срок гестации менее 22 нед. или более 37,1 нед., наличие хронической артериальной гипертензии, отказ женщины от участия в исследовании. Данная работа была одобрена на заседании

этического комитета, выполнена в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1975 г. и ее последующими изменениями. Обследование беременных осуществлялось после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями. Состояние свертывающей системы крови оценивали при помощи стандартных коагуляционных тестов, с расчетом количества тромбоцитов, показателей международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени и уровня фибриногена. Для изучения особенностей газового состава капиллярной крови беременных на аппарате RAPIDLAB 1265 определяли величину активной реакции крови (pH), парциального напряжения углекислого газа (pCO_2), парциального давления кислорода (pO_2), истинного бикарбоната (HCO_3^- -act) (при поступлении, до начала лечебных мероприятий). На III этапе прослежены исходы беременности, осложненные ПЭ.

Статистическая обработка данных проведена при использовании программ Excel MS и Statistica 7.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Количественные показатели представляли в виде средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (SD). Различия между двумя средними значениями параметров оценивали по t -критерию Стьюдента (статистически значимыми считали отличия при $p<0,05$). При сравнении трех групп делали перерасчет уровня значимости p для множественных парных сравнений с поправкой Бонферрони. Номинальные данные указывали в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для сравнения номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Оценка степени статистических различий между номинальными данными выполнялась на основании расчета показателей отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты. Возраст женщин, принявших участие в исследовании, варьировал от 18 до 43 лет. Во всех группах преобладали беременные в возрасте от 26 до 35 лет (табл. 1). В то же время удельный вес пациенток с ПЭ в этом возрастном интервале существенно превышал аналогичный показатель 3-й группы контроля: в 1-й группе — 24/33 (72,2%) против 17/39 (43,6%) — в 1,7 раза ($\chi^2=6,19$, $p=0,004$; OR 3,45, 95% ДИ 1,28; 9,32), во 2-й — в 1,5 раза ($\chi^2=3,26$, $p=0,02$; OR 2,37, 95% ДИ 0,92; 6,11), но при отсутствии статистической разницы при сравнении параметров между 1-й и 2-й группами ($\chi^2=0,50$, $p=0,16$).

Большей части беременных с ПЭ предстояли повторные роды, что имело статистические различия с изучаемым показателем 3-й группы (табл. 1). Сроки гестации на момент манифестации диагностических критериев ПЭ в большинстве наблюдений превышали 34 нед., что соответствовало позднему началу развития гипертензивных расстройств при беременности: 1-я группа — 22/33 (66,7%) против 11/33 (33,3%) ($\chi^2=7,33$, $p=0,003$; RR 2,0, 95% ДИ 1,17; 3,43), 2-я группа — 23/34 (67,6%) против 11/34 (32,4%) ($\chi^2=8,47$, $p=0,004$; RR 2,0995% ДИ 1,22; 3,58). При этом удельный вес встречаемости ранней и поздней ПЭ в 1-й и 2-й группах был сопоставим ($\chi^2=0,007$, $p=0,93$).

Сравнительный анализ основных параметров системы гемостаза у беременных с ПЭ

Ответственный автор — Наталия Федоровна Хворостухина
Corresponding author — Natalia F. Khvorostukhina
 Тел.: +7 (927) 2777935
 E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика групп беременных

Показатель	Группы						p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	1-я (n=33)		2-я (n=34)		3-я (n=39)				
	n	%	n	%	n	%			
Возраст, лет									
18–25	2	6,1	2	5,9	13	33,3	0,33	0,002	0,001
26–35	24	72,7	22	64,7	17	43,6	0,16	0,004	0,02
35–43	7	21,2	10	29,4	9	23,1	0,15	0,28	0,17
Первородящие	13	39,4	14	41,2	23	59,0	0,29	0,03	0,04
Повторнородящие	20	60,6	20	58,8	16	41,0	0,29	0,03	0,04

Таблица 2

Сравнительный анализ основных параметров коагулограммы

Показатель	Группы			p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	1-я (n=33)	2-я (n=34)	3-я (n=39)			
	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	204,3 (12,1)	168,5 (13,4)	231,8 (10,6)	0,02	0,03	<0,001
МНО, у. е.	1,01 (0,03)	0,97 (0,02)	1,14 (0,06)	0,19	0,02	0,01
АЧТВ, с	27,4 (0,34)	26,5 (0,50)	29,4 (0,65)	0,05	0,003	<0,001
Протромбиновое время, с	14,11 (0,15)	14,63 (0,24)	14,08 (0,32)	0,02	0,31	0,06
Фибриноген, г/л	4,56 (0,24)	5,63 (0,42)	4,39 (0,08)	0,01	0,10	0,002

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей кислотно-основного состава капиллярной крови беременных

Показатель	Группы			p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	1-я (n=33)	2-я (n=34)	3-я (n=39)			
	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
pH	7,37 (0,01)	7,36 (0,01)	7,39 (0,02)	0,16	0,12	0,06
$\text{HCO}_3\text{-act}$, ммоль/л	21,27 (0,61)	19,87 (0,74)	25,83 (0,54)	0,05	<0,001	<0,001
pCO_2 , мм рт. ст.	39,15 (0,81)	43,85 (1,47)	37,22 (0,33)	0,003	0,01	<0,001
pO_2 , мм рт. ст.	83,40 (1,81)	81,83 (2,20)	89,12 (1,06)	0,01	0,002	<0,001

свидетельствовал о формировании нарушений коагуляционного потенциала крови, более выраженных в группе пациенток с тяжелой ПЭ (табл. 2).

По результатам общего анализа крови количество тромбоцитов снижалось при умеренной ПЭ на 11,9% ($p=0,03$), при тяжелой ПЭ — на 27,3% ($p<0,001$) в сравнении с показателем 3-й группы. При этом полученные результаты и в 1-й, и во 2-й группах оставались чаще всего в пределах референсных значений, но была установлена статистическая межгрупповая разница этих усредненных параметров. Аналогичная ситуация прослежена при изучении МНО: с увеличением тяжести ПЭ зафиксировано значимое снижение показателя в сравнении с 3-й контрольной группой (см. табл. 2). Совершенно иная картина получена при сравнении в группах показателей АЧТВ, протромбинового времени и фибриногена (см. табл. 2). В 1-й и 2-й группах выявлено укорочение АЧТВ на 6,8% ($p=0,003$) и 9,9% ($p<0,001$) соответственно на фоне незначительного возрастания протромбинового времени по отношению к контрольному показателю 3-й

группы, но при определении статистической значимости усредненных значений этого параметра между 1-й и 2-й группами ($p=0,02$). Концентрация фибриногена незначительно повышалась у беременных с умеренной ПЭ (на 9,9%, $p=0,10$) и значительно увеличивалась при тяжелой ПЭ (на 28,2%, $p=0,002$), что имело существенные отличия и при сравнении показателей 1-й и 2-й групп ($p=0,01$).

Интерпретация результатов определения КОС в группах (табл. 3) свидетельствовала о высокой вероятности развития метаболического ацидоза у беременных с гипертензивными расстройствами, что проявлялось уменьшением уровня истинного бикарбоната ($\text{HCO}_3\text{-act}$) в капиллярной крови беременных 1-й группы на 17,7% по отношению к показателю 3-й группы контроля ($p<0,001$), а во 2-й группе — на 23,1% ($p<0,001$). Вместе с тем существенной статистической разницы полученных данных содержания $\text{HCO}_3\text{-act}$ у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ мы не обнаружили (табл. 3).

Уровень pH у беременных всех групп был сопоставим и незначительно снижался при гипертензивных расстройствах.

В то же время, величина парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$) повышалась в 1-й группе на 5,2% относительно контрольных данных 3-й группы ($p=0,01$), во 2-й — на 17,1% ($p<0,001$). Уровень парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$) прогрессивно снижался по мере увеличения тяжести ПЭ: в 1-й группе — на 6,4% ($p=0,002$), во 2-й — на 8,2% ($p<0,001$). При этом усредненные значения $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$ имели статистически значимые различия при сравнении показателей у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ (см. табл. 3).

Дальнейшее наблюдение за беременными в группах демонстрировало высокий процент досрочного завершения беременности при ПЭ: в 1-й группе суммарно 25/33 (75,8%) против 8/33 (24,2%) ($\chi^2=17,52$, $p<0,001$; RR 3,13, 95% ДИ 1,66; 5,89), во 2-й — 34/34 (100%) против 0/34 (0%) ($\chi^2=68,0$, $p<0,001$). Вероятность всех преждевременных родов при тяжелой ПЭ повышалась по отношению к группе пациенток с умеренной ПЭ в 1,3 раза ($\chi^2=9,36$, $p=0,003$; RR 1,32, 95% ДИ 1,09; 1,60). Варианты родоразрешения и частота преждевременных родов с учетом срока гестации в группах представлены на рисунке.

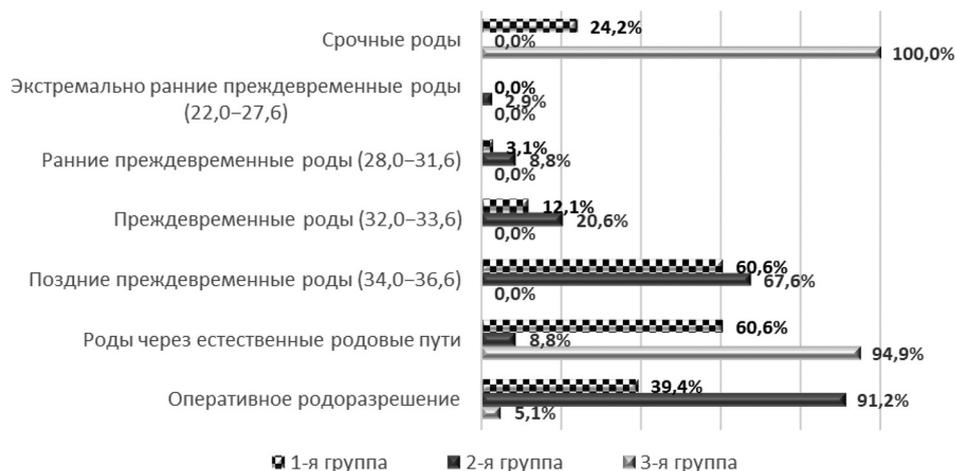
Необходимо также отметить, что выявленные изменения газового состава капиллярной крови и нарушения коагуляции в группах беременных с ПЭ способствовали увеличению частоты оперативного родоразрешения возрастал: в 1-й группе — в 7,7 раза, до 13/33 (39,4%) против 2/39 (5,1%) — в 3-й группе ($\chi^2=12,35$, $p<0,001$; RR 7,68, 95% ДИ 1,87; 31,61), во 2-й группе — в 18 раз в сравнении с показателем контрольной 3-й группы: 31/34 (91,2%) против 2/39 (5,1%) ($\chi^2=54,30$, $p<0,001$; RR 17,78, 95% ДИ 4,59; 68,86). Основным показанием к операции кесарева сечения во 2-й группе практически во всех случаях являлись диагностические критерии тяжелой ПЭ на фоне проведения стандартных лечебных мероприятий, у двух беременных этой группы при поступлении была прогрессирующая отслойка нормально расположенной плаценты в сочетании с маркерами ПЭ — 2/34 (5,9%). В 1-й группе во всех наблюдениях беременность пролонгирована после установки диагноза. Однако спустя 2–3 нед. с момента диагностики умеренной ПЭ у 6/33 (18,2%) пациенток зафиксирована спонтанная родовая деятельность, которая в сочетании с рубцом на матке и острым дистрессом

плода стали показанием к оперативному родоразрешению в экстренном порядке. У 4/33 (12,1%) женщин 1-й группы имелись проявления манифестации ПЭ с утяжелением клинических симптомов до тяжелой ПЭ, а у 3/33 (9,1%) — признаки преждевременной отслойки плаценты, что являлось показанием к выполнению кесарева сечения в экстренном порядке.

Несмотря на высокие показатели оперативного родоразрешения и в 1-й, и во 2-й группах удельный вес кесарева сечения при тяжелой ПЭ увеличивался в 2,3 раза по отношению к аналогичному показателю при умеренной ПЭ ($\chi^2=19,92$, $p<0,001$; RR 2,31, 95% ДИ 1,50; 3,58).

Обсуждение. Современные источники литературы указывают, что ПЭ чаще развивается у повторнородящих женщин в возрасте от 30 до 33 лет с отягощенным анамнезом и сопутствующими соматическими заболеваниями [1]. По нашим данным, удельный вес пациенток с повторными родами при умеренной ПЭ составил 60,6%, при тяжелой — 58,8%. Большинство беременных с ПЭ входило в возрастную категорию от 26 до 35 лет: умеренная ПЭ — 72,7%, тяжелая — 64,7%. При этом каждая 5-я пациентка с умеренной ПЭ, каждая 3-я — с тяжелой ПЭ и каждая 4-я — с физиологическим течением гестации отнесены к возрастной группе от 35 до 43 лет, что демонстрирует тенденцию к увеличению контингента «возрастных» беременных, в том числе и с большими акушерскими синдромами.

Не вызывает сомнений то, сколь важное значение имеет состояние свертывающей системы крови при физиологическом течении беременности и развитии различных осложнений гестации [9, 10]. Многочисленные исследования, посвященные изучению особенностей гемостаза при гипертензивных расстройствах у беременных, свидетельствуют о развитии при ПЭ выраженных нарушений коагуляционного потенциала и фибринолитических свойств крови [11, 12]. В публикации С. Нап и соавт. отметили, что у беременных с ПЭ защитное гиперкоагуляционное состояние, которое развивается на поздних сроках гестации, может переходить в протромботическое состояние, что является причиной тромбозов и тромбозмболий как во время беременности, так и в родах и послеродовой период [13]. Анализ основных параметров коагулограмм у пациенток с ПЭ в нашей работе показал, что в общей совокупности в большинстве наблюдений (за исключением случаев тяжелой ПЭ в сочетании с преждевременной отслойкой



Исходы беременности, сроки и методы родоразрешения женщин в группах

плаценты и кровотечением — 2/34, или 5,9%) изучаемые показатели свертывающей системы крови находились в пределах нормативных значений. Однако при сравнении усредненных значений каждого параметра в группах беременных с ПЭ выявлена тенденция к прогрессированию процессов гиперкоагуляции с увеличением концентрации фибриногена, укорочением АЧТВ на фоне снижения МНО и количества тромбоцитов, что соответствует критериям синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и не противоречит результатам ранее проведенных исследований [5, 6, 14].

Известно также, что не менее существенная роль в патогенезе ПЭ и прогрессировании данного акушерского синдрома принадлежит тканевой гипоксии и недостаточному поступлению кислорода в клетки организма, которые в дальнейшем приводят к функциональным, метаболическим и морфологическим нарушениям, вплоть до гибели клеток [3, 8]. Результаты изучения особенностей КОС капиллярной крови у беременных с ПЭ в нашей работе наглядно демонстрировали нарастающие с увеличением тяжести ПЭ изменения, характеризующиеся статистически значимым снижением HCO_3^- -act и pO_2 на фоне повышения pCO_2 , что отражает тенденцию к развитию метаболического ацидоза и дыхательного алкалоза, более выраженных при тяжелой ПЭ в сравнении с ПЭ умеренной. Похожие закономерности представлены в 2016 г. исследователями Р.Б. Балтер и С.Х. Мансур Хассан, которые оценивали показатели КОС артериальной и венозной крови у 133 беременных с ПЭ, в том числе 61 беременной с хронической болезнью почек [7]. Авторы установили более значимое снижение транспорта кислорода в артериальной крови и уменьшение парциального напряжения и содержания кислорода в венозной крови беременных с ПЭ на фоне хронической болезни почек.

Выявленные изменения гомеостаза у беременных с ПЭ в виде нарушений коагуляционных свойств и газового состава крови являются, по нашему мнению, непосредственным проявлением плацентарной недостаточности, что способствовало увеличению частоты досрочного завершения гестации при среднетяжелой форме ПЭ — до 75,8%, при тяжелой — до 100%. Полученные результаты согласуются с точкой зрения многих отечественных и зарубежных ученых [4, 15, 16].

Заключение. ПЭ ассоциируется с нарушениями коагуляционного потенциала крови и изменениями газового состава крови, более выраженными при тяжелой ПЭ, что способствует повышению частоты преждевременных родов (при умеренной ПЭ — до 75,8%, тяжелой — до 100%) и операции кесарева сечения (соответственно в 7,7 и 18 раз). Измерение уровней pCO_2 и pO_2 следует отнести к разряду наиболее информативных и перспективных тестов в плане дифференциальной диагностики и возможного прогнозирования тяжести ПЭ.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Список источников)

1. Ryabikina MG, Syundyukova EG, Chulkov VS, et al. Preeclampsia today: Analyzing risk factors. *Nepreryvnoe Medicinskoje Obrazovanie i Nauka*. 2022; 17 (3 (34)): 36–40. (In Russ.) Рябикина М.Г., Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С. и др. Преэклампсия сегодня: анализируем факторы риска. *Непрерывное медицинское образование и наука*. 2022; 17 (3 (34)): 36–40.

2. Suvakov S, Bonner E, Nikolic V, et al. Overlapping pathogenic signalling pathways and biomarkers in preeclampsia and cardiovascular disease. *Pregnancy Hypertens*. 2020; 20: 131–136. DOI:10.1016/j.preghy. 2020.03.011

3. Mooney SS, Lee RM, Tong S, Brownfoot FC. Expectant management of severe preterm preeclampsia: a comparison of maternal and fetal indications for delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (23): 3821–6. DOI:10.3109/14767058.2016.1147555

4. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W'et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023; 9 (1): 8. DOI:10.1038/s41572-023-0417-6

5. Alasztics B, Kovács ÁF, Molvarec A, et al. Platelet-derived extracellular vesicles may contribute to the hypercoagulable state in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2021; (148): 103380. DOI:10.1016/j.jri. 2021.103380

6. Sergeeva ON, Chesnokova NP, Ponukalina EV, et al. Pathogenetic relationship between endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential in pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (5): 599–603. (In Russ.) Семенова О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. и др. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (5): 599–603. DOI:10.15690/vramn.v70.i5.1448

7. Balter RB, Mansur Hassan SH. The indicators of biochemical and acid-based components in blood of pregnant women suffering from eclampsia associated with chronic kidney disease. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2016; (1-2): 7–12. (In Russ.) Балтер Р.Б., Мансур Хассан С.Х. Основные показатели биохимического и кислотно-основного состояния крови беременных с преэклампсией на фоне хронической болезни почек. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2016; (1-2): 7–12.

8. Abbasova NV, Aliyeva EM, Aqakishiyeva LQ. Peculiarities of oxygen transport and acid-alkaline blood composition in dynamics of the labor in patients with mild preeclampsia. *Medicinskie Novosti*. 2017; 11: 57–60. (In Russ.) Аббасова Н.В., Алиева Э.М., Агакишиева Л.Г. Особенности транспорта кислорода и кислотно-основного состояния крови в динамике родового процесса у рожениц с легкой степенью преэклампсии. *Медицинские новости*. 2017; 11: 57–60.

9. Murashko AV, Drapkina YuS, Koroleva NS. The course of pregnancy and blood coagulation system. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2016; 3 (4): 181–7. (In Russ.) Мурашко А.В., Драпкина Ю.С., Королева Н.С. Течение беременности и свертывающая система крови. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3 (4): 181–7. DOI:10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187

10. Khvorostukhina NF, Salov IA, Stolyarova UV. Analysis of complicated gestation of pregnant women with acute pancreatitis. *Fundamental'ny e Isslodovaniya*. 2014; 2: 180–5. (In Russ.) Хворостухина Н.Ф., Салов И.А., Столярова У.В. Анализ причин осложненной гестации у беременных с острым панкреатитом. *Фундаментальные исследования*. 2014; 2: 180–5.

11. Khvorostukhina NF, Shlyakhova IYu, Stepanova NN, et al. The impact of the basic antihypertensive therapy on the state of fetoplacental complex and outcome of pregnancy in chronic arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 6: 74. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23097> (12 Oct 2023). (In Russ.) Хворостухина Н.Ф., Шляхова И.Ю., Степанова Н.Н. и др. Влияние базовой гипотензивной терапии на состояние фетоплацентарного комплекса и исходы беременности при хронической артериальной гипертензии. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 6: 74. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23097> (дата обращения: 12.10.2023).

12. Ponzetto A, Turvani G. Preeclampsia and platelets activation. *Platelets*. 2020; 31 (1): 128. DOI:10.1080/09537104.2019.1646901

13. Han C, Chen YY, Dong JF. Prothrombotic state associated with preeclampsia. *Curr Opin Hematol*. 2021; 28 (5): 323–30. DOI:10.1097/MOH. 0000000000000678

14. Xu C, Li Y, Zhang W, Wang Q. Analysis of perinatal coagulation function in preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (26): e26482. DOI:10.1097/MD. 00000000000026482

15. Lipatov IS, Tezikov YuV, Lineva OI, et al. Pathogenetic mechanisms of placental insufficiency and preeclampsia.

Obstetrics and Gynecology. 2017; 9: 64–71. (In Russ.) Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Линева О.И. и др. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017; 9: 64–71. DOI:10.18565/aig. 2017.9.64–71

16. Cleary EM, Racchi NW, Patton KG, et al. Trial of intrapartum extended-release nifedipine to prevent severe hypertension among pregnant individuals with preeclampsia with severe features. Hypertension. 2023; 80 (2): 335–42. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19751

Статья поступила в редакцию 03.10.2023; одобрена после рецензирования 20.10.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 03.10.2023; approved after reviewing 20.10.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Хворостухина Наталия Федоровна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор, доктор медицинских наук, Khvorostukhina-NF@yandex.ru, ORCID 0000-0002-5864-3397; **Чупахин Руслан Владимирович** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, chupahinrv13@gmail.com, ORCID 0000-0001-7823-7508; **Трушина Оксана Владимировна** — доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, кандидат медицинских наук, pilot.med@mail.ru, ORCID 0000-0003-1019-1907; **Однокозова Оксана Сергеевна** — доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, кандидат медицинских наук, oxano4ka5@mail.ru, ORCID 0000-0001-8092-020X; **Колесникова Екатерина Анатольевна** — доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, кандидат медицинских наук, kolesik06@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0816-0477.

Information about the authors:

Natalia F. Khvorostukhina — Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Professor, DSc, Khvorostukhina-NF@yandex.ru, ORCID 0000-0002-5864-3397; **Ruslan V. Chupakhin** — Instructor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, chupahinrv13@gmail.com, ORCID 0000-0001-7823-7508; **Oksana V. Trushina** — Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, PhD, pilot.med@mail.ru, ORCID 0000-0003-1019-1907; **Oksana S. Odnokozova** — Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, PhD, oxano4ka5@mail.ru, ORCID 0000-0001-8092-020X; **Ekaterina A. Kolesnikova** — Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, PhD, kolesik06@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0816-0477.

УДК 616–089.8
EDN: OSWXOK
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904335>

Оригинальная статья

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕТЧАТКИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ МАКУЛЯРНЫМ РАЗРЫВОМ В РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Р.Р. Файзрахманов, Е.Е. Ваганова, О.Л. Сехина, В.С. Клев, Е.А. Ларина, С.А. Дубинина
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

CHANGES OF THE MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE RETINA OF PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT COMPLICATED BY MACULAR HOLE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

R. R. Fayzrakhmanov, E. E. Vaganova, O. L. Sekhina, V. S. Klev, E. A. Larina, S. A. Dubinina
N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Ваганова Е.Е., Сехина О.Л., Клев В.С., Ларина Е.А., Дубинина С.А. Изменение морфофункциональных параметров сетчатки пациентов после оперативного лечения регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом в ранний послеоперационный период. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 335–338. EDN: OSWXOK. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904335>

Аннотация. Цель: определить эффективность хирургического лечения пациентов с отслойкой сетчатки и макулярным разрывом стадии С пролиферативной витреоретинопатии в зависимости от способа закрытия макулярного разрыва. *Материал и методы.* Исследовали данные 20 пациентов (20 глаз) с диагнозом отслойки сетчатки с макулярным разрывом стадии С пролиферативной витреоретинопатии. Пациентам 1-й группы (10 пациентов, 10 глаз) проводили оперативное лечение с закрытием макулярного разрыва перевернутым лоскутом внутренней пограничной мембраны. Пациентам 2-й группы (10 пациентов, 10 глаз) во время проведения I этапа оперативного лечения мембранопилинг не проводили. *Результаты.* В каждой из групп через 1 мес. после операции удалось добиться закрытия макулярного разрыва в 80% случаев. В 1-й группе диаметр незакрывшегося разрыва через 1 сут. после операции составлял 250 ± 27 мкм, через 1 мес. — 216 ± 18 мкм. Во 2-й группе диаметр разрыва через 1 сут. после операции составлял 263 ± 46 мкм, через 1 мес. — 136 ± 27 мкм. Функциональные показатели пациентов 2-й группы были выше, чем у пациентов 1-й группы. *Заключение.* Способ оперативного лечения отслойки сетчатки с макулярным разрывом показал большую эффективность при отказе от выполнения мембранопилинга. На протяжении периода наблюдения зафиксированы случаи уменьшения диаметра интактного макулярного разрыва и полное его закрытие под действием силиконовой тампонады. При необходимости мембранопилинг может быть отсрочено во время II операции по удалению силиконового масла.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, макулярный разрыв, мембранопилинг, силиконовая тампонада

For citation: Fayzrakhmanov RR, Vaganova EE, Sekhina OL, Klev VS, Larina EA, Dubinina SA. Changes of the morpho-functional parameters of the retina of patients after surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment complicated by macular hole in the early postoperative period. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (4): 335–338. EDN: OSWXOK. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904335> (In Russ.)

Abstract. *Objective:* to realize the effectiveness of surgical treatment of patients with retinal detachment and macular hole PVR C, depending on the method of closing the macular hole. *Material and methods.* The data of 20 patients (20 eyes) with a diagnosis of retinal detachment with macular hole PVR C were studied. Patients of the 1st group (10 patients, 10 eyes) underwent surgical treatment with closure of the macular hole with an inverted flap of the inner limiting membrane. Patients of the 2nd group (10 patients, 10 eyes) did not undergo closure of the macular hole during the first stage of surgical treatment. *Results.* In the 1st group, it was possible to achieve closure of the macular hole in 80% of cases. In the 2nd group, a day after the operation, there was a significant decrease in the diameter to 263 ± 46 μ m. When re-examined a month later, in 80% of cases, the macular hole was closed. When studying the results of microperimetry one day after the operation, positive dynamics was noted. While after a month of observation, the indicators of patients in the second group were significantly higher. *Conclusion.* The method of surgical treatment of retinal detachment with macular hole showed greater efficiency in refusing to perform membranopiling; in patients of this group, higher functional results were achieved. During the observation period, cases of a decrease in the diameter of an intact macular hole and its complete closure under the action of silicone tamponade were recorded. If necessary, membrane peeling can be delayed during a second silicone oil removal operation.

Keywords: retinal detachment, macular hole, membranopiling, silicone oil tamponade

Введение. Регматогенная отслойка сетчатки, осложненная макулярным разрывом (ОСМР и МР), является одним из наиболее тяжелых осложнений миопии высокой степени и необратимо ухудшает зрительные функции пациентов [1]. Традиционным хирургическим подходом является витрэктомия *pars plana* в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и тампонадой газовой смеси или силиконовым маслом [2, 3].

В последнее время при выборе техники закрытия МР исследователями отдается предпочтение сохранению ВПМ, что может положительно повлиять на улучшение функциональных параметров сетчатки, которые тесно связаны с повреждением клеток Мюллера во время мембранопилинга [4, 5]. При ОСМР в сочетании с миопией высокой степени пилинг ВПМ полностью не устраняет тракционный компонент сетчатки, поскольку ОСМР часто сочетается с задней стафиломой, атрофией пигментного эпителия сетчатки и атрофией хориоидеи [6].

Цель — определить эффективность хирургического лечения пациентов с отслойкой сетчатки и макулярным разрывом стадии С пролиферативной витреоретинопатии в зависимости от способа закрытия макулярного разрыва.

Материал и методы. Проспективно исследовали данные 20 пациентов (20 глаз) с диагнозом ОСМР стадии С пролиферативной витреоретинопатии. Все пациенты при помощи рандомизации были разделены на две группы. Длительность заболевания составляла в среднем 53 ± 5 дней в 1-й группе и 56 ± 4 дня — во 2-й группе.

До оперативного лечения и через 1 мес. после вмешательства проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее измерение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), внутриглазного давления, биомикроскопию, офтальмоскопию, микропериметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки. ОС с захватом макулы была диагностирована во всех случаях, поэтому ее площадь не влияла на распределение пациентов по группам. МКОЗ до операции составляла $0,02 \pm 0,01$ в 1-й группе и $0,03 \pm 0,02$ — во 2-й группе. Размер МР составлял в среднем 318 ± 35 мкм в 1-й группе и 384 ± 41 мкм — во 2-й группе. У всех пациентов были первичные ретинальные разрывы на периферии.

Пациентам 1-й группы (10 пациентов, 10 глаз) проводили оперативное лечение с закрытием МР перевернутым лоскутом ВПМ. Пациентам 2-й группы (10 пациентов, 10 глаз) во время проведения I этапа оперативного лечения не проводили закрытие МР.

Техника хирургического лечения включала трехпортовую 25G-витрэктомию, отслаивание задней гиаловидной мембраны, а также удаление прилежащих задних слоев стекловидного тела, максимальное освобождение дефекта фовеолы от тракций. Затем в витреальную полость вводили перфторорганическое соединение (ПФОС) до нижнего края периферического разрыва для расправления и прилегания центральных отделов сетчатки, проводили санацию стекловидного тела на периферии в области его наиболее плотного прикрепления к сетчатке и дренировали субретинальную жидкость через периферический разрыв. У пациентов 1-й группы ПФОС частично

аспирировали, оставляя его над областью МР, заменяли краситель Membrane Blue в среде ПФОС и при помощи эндовитреального пинцета проводили пластику МР перевернутым лоскутом ВПМ. У пациентов обеих групп после полной аспирации ПФОС и последовательной замены сбалансированного солевого раствора на стерильный воздух производили лазеркоагуляцию вокруг периферического разрыва. В завершении оперативного лечения проводилась тампонада витреальной полости силиконовым маслом 1300 сСТ.

Во время II операции через 47 ± 5 дней производилось удаление силиконового масла из витреальной полости и эндотампонада газовой смесью C_2F_6 .

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0. Проверка распределения признака на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали среднее значение показателей и ошибку среднего арифметического значения ($M \pm m$). При этом считывались «дельтовые» (до операции и после таковой) значения. Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий — двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 или 0,01.

Результаты. При проведении оперативного лечения интраоперационно и в послеоперационном периоде осложнений не выявлено. Прилегания сетчатки удалось добиться у всех пациентов после первого вмешательства. В 1-й группе после хирургического лечения МР был закрыт в 80% случаев (у 8 пациентов), диаметр незакрывшегося МР через 1 сут. после операции составлял 250 ± 27 мкм, через 1 мес. — 216 ± 18 мкм. Во 2-й группе через 1 сут. после операции у всех пациентов МР не был закрыт, но отмечалось значительное уменьшение его диаметра до 224 ± 46 мкм. При повторном осмотре через 1 мес. в 80% случаев МР был закрыт, у двоих пациентов диаметр оставался 136 ± 27 мкм. У тех пациентов, у которых МР остался незакрытым, при повторном вмешательстве производилось закрытие разрыва с использованием техники перевернутого лоскута ВПМ. В конце периода наблюдения в 100% МР был закрыт, сетчатка прилежала.

У пациентов обеих групп определяется неравноценная динамика признаков. Так, МКОЗ у пациентов 1-й группы увеличилась после проведения витреоретинального вмешательства в 4 раза на следующие сутки, в отличие от данных до оперативного вмешательства. Однако через 1 мес. данный показатель снизился в 1,6 раза в отличие от данных, которые были получены через 1 сут. Тем не менее во 2-й группе наблюдается линейная зависимость динамики функциональных параметров центрального отдела сетчатки от длительности наблюдения. Так, у пациентов данной группы выявляется повышение МКОЗ в 3 раза через 1 сут. после операции и 5 раз через 1 мес. после проведения оперативного лечения в сравнении с данными до оперативного лечения. Во 2-й группе зарегистрировано повышение МКОЗ в 3 раза в сравнении с данным показателем 1-й группы (табл. 1).

Ответственный автор — Елена Евгеньевна Ваганова
Corresponding author — Elena E. Vaganova
Тел.: +7 (926) 6599820
E-mail: vaganova.e.e@gmail.com

Таблица 1

Максимально скорректированная острота зрения пациентов с отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом, $M \pm m$, ед.

Сроки наблюдения	Группа	
	1-я	2-я
До оперативного лечения	0,02±0,01	0,03±0,02
После I оперативного вмешательства		
через 1 сут.	0,08±0,01	0,09±0,01
через 1 мес.	0,05±0,02	0,15±0,04*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с данными пациентов 1-й группы.

Таблица 2

Показатели светочувствительности центральной зоны сетчатки по данным микропериметрии в различные сроки после оперативного лечения, $M \pm m$, дБ

Сроки наблюдения, группа	Зона		
	1	2	3
До оперативного лечения			
1-я	1,4±0,3	1,8±0,3	2,1±0,4
2-я	1,6±0,4	1,7±0,2	1,7±0,4
Через 1 сут. после операции			
1-я	8,7±1,7	9,1±1,8	9,3±2,5
2-я	9,2±2,3	10,2±1,5	9,2±2,1
Через 1 мес. после операции			
1-я	10,5±2,3	10,2±1,8	10,7±2,1
2-я	17,2±2,4*	15,75±2,1*	16,4±2,2*

Примечание: зона 1–3 — участки паттерна в зависимости от удаления от фовеолы; * — $p < 0,05$ по сравнению с данными пациентов 1-й группы.

Для детальной характеристики функциональных параметров сетчатки у пациентов обеих групп проведена микропериметрия центрального отдела сетчатки, анализ проводился в трех зонах, в зависимости от удаления от фовеолярной части ретинальной ткани. У пациентов обеих групп уже через 1 сут. после I оперативного лечения отмечалась положительная динамика световой чувствительности с увеличением показателей в 4 раза по сравнению с данными до операции. Однако через 1 мес. показатели были неравнозначны. Так, у пациентов 1-й группы не выявлено достоверного повышения светочувствительности, в то время как у пациентов 2-й группы выявляется достоверный рост показателей по сравнению с данными, полученными через 1 сут. после операции (табл. 2).

Обсуждение. Главными задачами хирургического лечения ОСМР являются не только достижение анатомического результата — прилегания сетчатки и восстановления архитектоники макулярной зоны, но и восстановление функциональных параметров сетчатки. Снижение МКОЗ через 1 мес. после операции по сравнению с данными, которые были получены через 1 сут., может быть следствием воздействия силиконового масла [7]. При изучении результатов микропериметрии, полученных в ранний послеоперационный период, через 1 сут. после операции отмечалась положительная динамика, но не было выявлено достоверной разницы показателей в двух группах. В то время как через 1 мес. наблюдения показатели пациентов 2-й группы были значительно выше.

Такая же тенденция прослеживалась и при определении МКОЗ.

Отсутствие разницы в частоте закрытия МР через 1 мес. после операции подтверждает гипотезу о том, что пилинг ВПМ не полностью устраняет тракционное воздействие на растянутую сетчатку миопического глаза. Закупорка МР избыточной тканью ВПМ является фактором риска глиоза вследствие чрезмерной активации глиальных клеток, что может прервать восстановление микроструктуры сетчатки и оказать цитотоксическое действие на нейроны [8].

Заключение. Способ оперативного лечения ОСМР показал большую эффективность при отказе от выполнения мембранопилинга; у пациентов этой группы были достигнуты более высокие функциональные результаты. На протяжении периода наблюдения зафиксированы случаи уменьшения диаметра интактного МР и полное его закрытие под действием силиконовой тампонады. При необходимости мембранопилинг может быть отсрочено во время II операции по удалению силиконового масла.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.

References (Список источников)

1. Chatziralli I, Machairoudia G, Kazantzis D, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique for myopic macular hole: A meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2021; 66 (5): 771–80. DOI:10.1016/j.survophthal.2021.02.010

2. Li X, Wang W, Tang S, Zhao J. Gas injection versus vitrectomy with gas for treating retinal detachment owing to macular hole in high myopes. *Ophthalmology*. 2009; 116 (6): 1182–7.e1. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.01.003
3. Lim LS, Tsai A, Wong D, et al. Prognostic factor analysis of vitrectomy for retinal detachment associated with myopic macular holes. *Ophthalmology*. 2014; 121 (1): 305–10. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.08.033
4. Fayzrakhmanov RR, Pavlovskiy OA, Larina EA. The method of closure of macular holes with a partial peeling of the internal limiting membrane: Comparative analysis. *Medline.ru*. 2019; 20: 187–200. (In Russ.) Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Ларина Е.А. Метод закрытия макулярного разрыва с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны: сравнительный анализ микропериметрических данных. *Medline.ru*. Российский биомедицинский журнал. 2019; 20: 187–200.
5. Fayzrakhmanov RR, Larina EA, Pavlovskiy OA. Microperimetry as a tool to assess retinal functional parameters in patients with recurrent macular hole. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2020; 20 (2): 51–5. (In Russ.) Файзрахманов Р.Р., Ларина Е.А., Павловский О.А. Использование микропериметрии для определения функциональных параметров сетчатки у пациентов с рецидивом макулярного разрыва. *Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (2): 51–5.
6. Lai CC. ILM peeling in macular hole retinal detachment: Insert or not? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256 (8): 1385–6. DOI:10.1007/s00417-018-4049-y
7. Sukhanova AV, Fayzrakhmanov RR, Pavlovskiy OA, et al. Dynamics of sensitivity parameters of the central retinal zone after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment using silicone oil tamponade. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021; 17 (2): 383–8. (In Russ.) Суханова А.В., Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А. и др. Динамика параметров светочувствительности центральной зоны сетчатки после витрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки с использованием силиконовой тампонады. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17 (2): 383–8.
8. Bringmann A, Iandiev I, Pannicke T, et al. Cellular signaling and factors involved in Muller cell gliosis: Neuroprotective and detrimental effects. *Prog Retin Eye Res*. 28: 423–51. DOI:10.1016/j.preteyeres.2009.07.001

Статья поступила в редакцию 12.05.2023; одобрена после рецензирования 01.09.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 12.05.2023; approved after reviewing 01.09.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Ринат Рустамович Файзрахманов — заведующий центром офтальмологии, заведующий кафедрой глазных болезней института усовершенствования врачей, профессор кафедры, доктор медицинских наук, rinatr@gmail.com, ORCID 0000-0002-4341-3572; **Елена Евгеньевна Ваганова** — аспирант кафедры глазных болезней института усовершенствования врачей, vaganova.e.e@gmail.com, ORCID 0000-0003-2234-0914; **Ольга Леонидовна Сехина** — аспирант кафедры глазных болезней института усовершенствования врачей, sekhina.ol@mail.ru, ORCID 0000-0002-1499-1787; **Валерия Сергеевна Клев** — врач-офтальмолог центра офтальмологии, klevvs@yandex.ru, ORCID 0000-0001-6428-4733; **Евгения Артемьевна Ларина** — врач-офтальмолог центра офтальмологии, ассистент кафедры глазных болезней института усовершенствования врачей, кандидат медицинских наук, alisme93@yandex.ru, ORCID 0000-0001-5343-3350; **Снежана Андреевна Дубинина** — ординатор кафедры глазных болезней института усовершенствования врачей, snezhana.d.a@mail.ru.

Information about the authors:

Rinat R. Fayzrakhmanov — Head of Ophthalmology Center, Head of the Department of Eye Diseases of the Institute of Advanced Training of Physicians, Professor of the Department of Eye Diseases, DSc, rinatr@gmail.com, ORCID 0000-0002-4341-3572; **Elena E. Vaganova** — Post-graduate Student of the Department of Eye Diseases of the Institute of Advanced Training of Physicians, vaganova.e.e@gmail.com, ORCID 0000-0003-2234-0914; **Olga L. Sekhina** — Post-graduate Student of the Department of Eye Diseases of the Institute of Advanced Training of Physicians, sekhina.ol@mail.ru, ORCID 0000-0002-1499-1787; **Valeria S. Klev** — Ophthalmologist of the Ophthalmology Center, klevvs@yandex.ru, ORCID 0000-0001-6428-4733; **Evgenia A. Larina** — Ophthalmologist of the Ophthalmology Center, Instructor of the Department of Eye Diseases of the Institute of Advanced Training of Physicians, PhD, alisme93@yandex.ru, ORCID 0000-0001-5343-3350; **Snezhana A. Dubinina** — Resident of the Department of Eye Diseases of the Institute of Advanced Training of Physicians, snezhana.d.a@mail.ru.

УДК 616.71–08.93–074:611.018.4
EDN: QBPTUS
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904339>

Обзор

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И МАРКЕРЫ ЕЕ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ, СОПРОВОЖДАЮЩЕМСЯ ОСТЕОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ (ОБЗОР)

Е. А. Галашина, Е. В. Гладкова, В. Ю. Ульянов, О. А. Кауц
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

BONE MINERAL DENSITY AND BONE TURNOVER MARKERS IN OSTEOARTHRITIS ACCOMPANIED BY OSTEODEFICIENCY CONDITIONS (REVIEW)

E. A. Galashina, E. V. Gladkova, V. Yu. Ulyanov, O. A. Kauts
Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Галашина Е. А., Гладкова Е. В., Ульянов В. Ю., Кауц О. А. Минеральная плотность костной ткани и маркеры ее метаболизма при остеоартрозе, сопровождающемся остеопорозом (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 339–344. EDN: QBPTUS. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904339>

Аннотация. Цель: определение минеральной плотности костной ткани и показателей метаболизма костной ткани при первичном остеоартрозе, сопровождающемся остеопорозом различной степени выраженности для выявления пациентов с изучаемой сочетанной патологией. Методика написания обзора. Проанализированы 157 публикаций из баз данных e-Library, Medline, PubMed, PubMed Central, Google Scholar, SpringerLink и Elsevier за период с 2005 по 2022 г. включительно по ключевым словам и их комбинациям: «первичный остеоартроз», «остеопороз», «остеопения», «минеральная плотность костной ткани», «маркеры костной резорбции», «маркеры костеобразования», «регуляторы костного обмена», «система RANKL/RANK/OPG». В итоге в обзор включены 35 источников, наиболее ценных для раскрытия данной темы. Заключение. Показано, что для выявления пациентов с первичным ОА, сопровождающимся остеопорозом, эффективно определение минеральной плотности костной ткани, показателей ремоделирования костной ткани, а также регуляторов костного обмена.

Ключевые слова: первичный остеоартроз, остеопороз, остеопения, минеральная плотность костной ткани, маркеры костной резорбции, маркеры костеобразования, регуляторы костного обмена, система RANKL/RANK/OPG

For citation: Galashina EA, Gladkova EV, Ulyanov VYu, Kauts OA. Bone mineral density and bone turnover markers in osteoarthritis accompanied by osteodeficiency conditions (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (4): 339–344. EDN: QBPTUS. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904339> (In Russ.)

Abstract. Objective: to define bone mineral density and bone turnover indicators in primary osteoarthritis accompanied with osteodeficiency conditions of varying severity as a means of early osteoarthritis detection in individuals. Review method. We analyzed 157 Russian and foreign studies of 2005–2022 retrieved from e-Library, Medline, PubMed, PubMed Central, Google Scholar, SpringerLink and Elsevier. The keyword search in Russian and English involved “primary osteoarthritis”, “osteoporosis”, “osteopenia”, “bone mineral density”, “markers of bone resorption”, “bone formation markers”, “bone metabolism regulators”, “RANKL/RANK/OPG system”. 35 studies were considered the most valuable and eventually reviewed. Conclusion. The analysis suggested that primary osteoarthritis accompanied by osteodeficiency conditions can be assessed by determining bone mineral density, bone turnover indicators as well as bone turnover regulators.

Keywords: primary osteoarthritis, osteoporosis, osteopenia, bone mineral density, bone resorption markers, bone turnover markers, bone metabolism regulators, RANKL/RANK/OPG

Введение. Остеоартроз (ОА) и остеопороз (ОП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний, имеющих общую тенденцию к прогрессированию с возрастом. Оба заболевания представляют

собой медико-социальную проблему во всем мире с важными клиническими и экономическими последствиями. ОА — это метаболическое дегенеративное заболевание, характеризующееся повреждением суставных структур, включая суставной хрящ, капсулу, субхондральную кость и периартикулярные ткани. Распространенность ОА крупных суставов среди жителей России, страдающих ревматологическими

Ответственный автор — Елена Анатольевна Галашина
Corresponding author — Elena A. Galashina
Тел.: +7 (927) 1345529
E-mail: koniuchienko1983@mail.ru

заболеваниями, составляет более 4 млн на 2012–2013 г.г., причем свыше 1/2 этих больных приходится на лиц старше трудоспособного возраста [1]. В отношении механизмов возникновения ОА существует точка зрения, согласно которой патогенез заболевания связан с первоначальными метаболическими нарушениями в субхондральной кости, а затем и с дегенеративными изменениями хряща [2, 3]. Встречаются пациенты, у которых воспалительно-деструктивные процессы, происходящие в костной ткани, сочетаются с пониженными показателями ее минеральной плотности, то есть с ОП. ОП — системное метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется прогрессирующим уменьшением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, последствием чего является повышение ее ломкости и риск перелома от незначительной травмы [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОП сегодня — одна из самых распространенных патологий; наряду с инфарктом, инсультом, раком и внезапной смертью, ОП занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. По данным НИИ ревматологии РАМН, в России ОП имеют 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет, у 43,3% женщин и 44,1% мужчин определяются признаки остеопении [5]. Наличие ОП у лиц, страдающих ОА, встречается часто, эти заболевания имеют сходные патогенез и факторы риска (пожилой и старческий возрасты, женский пол, дефицит эстрогенов, длительность постменопаузы более 10 лет) [6–8].

Цель — определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и показателей метаболизма костной ткани при первичном остеоартрозе, сопровождающемся остеопорозом состояниями различной степени выраженности для выявления пациентов с изучаемой сочетанной патологией.

Методика написания обзора. Проанализированы литературные источники на русском и английском языках из электронных баз данных e-Library, Medline, PubMed, PubMed Central, Google Scholar, SpringerLink и Elsevier за период с 2005 по 2022 г. Были использованы ключевые слова и их комбинации: «первичный остеоартроз»; «остеопороз»; «остеопения»; «минеральная плотность костной ткани»; «маркеры костной резорбции»; «маркеры костеобразования»; «регуляторы костного обмена», «система RANKL/RANK/OPG». Затем были проанализированы полнотекстовые статьи, чтобы определить, какие из них имеют значение для раскрытия поставленной нами цели. Критериями исключения были повторяющиеся публикации, обзоры без оригинальных данных. Таким образом, всего по заданным ключевым словам было первично найдено 157 источников. После использования критериев исключения в данный обзор включены 35 работ, наиболее значимых для изучения указанной нами темы.

Оценка минеральной плотности костной ткани. Среди многих вопросов, касающихся взаимосвязи ОА и ОП, особое внимание уделяется оценке МПКТ при различных стадиях ОА в выявлении остеопорозных состояний. В сообщении 2016 г. М. З. Ризамухамедовой и Н. М. Бабаева говорится о более частом сочетании гонартроза (ГА) и ОП у женщин при снижении репродуктивного потенциала и наличии климактерического периода. Так, из 98 обследованных больных с ОА остеопения была обнаружена у 50, а системный ОП — у 20, 18 из которых были лицами женского пола, причем низкие значения МПКТ

у больных ОА также ассоциировались с увеличением возраста и длительностью заболевания, уменьшением массы тела, отсутствием регулярных физических нагрузок [9]. Наблюдения, сделанные в 2020 г. Ю. В. Аверкиевой и соавт., позволили установить то, что у пациенток пожилого и старческого возрастов с ОА коленного сустава III–IV стадий наблюдали достоверно значимое повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (ПОП) по сравнению с этими же значениями, но при I–II стадиях. У обследованных лиц старческого возраста с поздними стадиями ОА тазобедренного сустава (ТБС) МПКТ в ПОП была достоверно ниже, чем при I–II стадиях [10]. Таким образом, авторы делают вывод о том, что данные работы достаточно противоречивы. Кроме того, большое значение имеет артефактное повышение МПКТ за счет субхондрального склероза и остеофитоза, характерных для поздних стадий ОА. В работе 2022 г. О. Мalyshenko и соавт. указали, что у обследованных мужчин пожилого и старческого возрастов с ОА коленного сустава и диагностированной саркопенией было выявлено значимое снижение МПКТ в шейке и проксимальном отделе бедренной кости по сравнению со значениями у пациентов без саркопении и с пресаркопенией [11]. В исследованиях группы корейских авторов 2021 г. — Е. S. Choi и соавт. — у пациентов с ГА зафиксировано снижение МПКТ в ТБС и ПОП по мере прогрессирования заболевания [12].

Известно, что в процессе ремоделирования костной ткани различают две основные фазы: резорбцию отдельных участков остеокластами и заполнение дефектов новой костной тканью остеобластами. Патогенетические механизмы развития ОА и ОП включают в себя сходные процессы аномального ремоделирования в области субхондральной кости [8]. Доказано, что гетерогенность патогенеза ОА характеризуется комбинацией различных показателей метаболизма субхондральной кости, а также цитокиновым дисбалансом в периферической крови [13–17]. В литературе последних лет представлены сведения о значении маркеров костного обмена, а также про- и антирезорбтивных иммунных факторов в процессе ремоделирования костной ткани при остеопорозных состояниях различной степени выраженности [16, 18–21], однако роль показателей костного метаболизма в инициации и прогрессировании первичного ОА в сочетании с ОП и остеопенией остается малоизученной.

Изменения функциональной активности остеобластов и остеокластов оцениваются с помощью маркеров резорбции (ферменты, продукты распада коллагена), формирования костной ткани (ферменты, неколлагеновые белки, продуцируемые остеобластами), а также регуляторов костного обмена у лиц с первичным ОА в сочетании с ОП и остеопенией, которые обсуждаются ниже.

Маркеры резорбции костной ткани. Тартрат-резистентная кислая фосфатаза — лизосомальный фермент, характеризующий возрастание активности остеокластов и отражающий процессы деградации костного матрикса [22]. В работе Y. Saita и соавт. (2014 г.) у части постменопаузальных женщин с поздними стадиями ОА коленного сустава и диагностированным ОП активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы в синовиальной жидкости была выше, чем в сыворотке крови, но без существенной разницы, что, по всей вероятности, косвенно указывает на локальное усиление процессов костной резорбции [23].

N-концевой телопептид (карбокситерминальный телопептид, NTX-I) и C-концевой телопептид (аминотерминальный телопептид, CTX) являются фрагментами деградаци коллагена I типа, которые отщепляются за счет действия катепсина K и матриксной металлопротеиназы [24]. NTX-I — достаточно стабильное образование, и он способен быстро выделяться с мочой. Найдено единичное мини-сообщение, в котором говорится об оценке NTX-I как биомаркера, отражающего общую скорость костного метаболизма при одновременном протекании ОА и ОП [25].

В качестве часто используемого маркера костной резорбции выступает тест, позволяющий определить содержание CTX в сыворотке крови (Serum Cross Laps). По данным Е. В. Gladkoy и соавт. 2015 г., у пациентов с ОА III–IV стадий в сочетании с остеопеничными состояниями зафиксировано повышение содержания Serum Cross Laps в сыворотке крови по отношению к значениям данного маркера в группе пациентов без признаков остеопеничности [26]. Данный факт, вероятно, может свидетельствовать о выраженных дегенеративных изменениях в суставных структурах, а также о нарушении микроархитектоники костной ткани. В публикации Е. В. Gladkoy и соавт. 2016 г. также показано, что уровень Serum Cross Laps в сыворотке крови у пациентов с коксартрозом III–IV стадий, осложненным ОП, был выше по сравнению с исследуемым контрольным показателем [27]. Исследования А. С. Кайсиновой и соавт. (2017 г.) также установили увеличение сывороточного уровня CTX в группе женщин с ОА ТБС и сопутствующим остеопеническим синдромом по сравнению с содержанием данного маркера у практически здоровых лиц, что подтверждает усиление процессов костной резорбции [28]. В диссертационном исследовании А. Б. Лепшковой, проведенном в 2018 г., показано, что у лиц женского пола, находящихся в постменопаузе, с коксартрозом в сочетании с остеопенией зафиксировано увеличение содержания CTX в сыворотке крови по отношению к полученным данным контрольной группы, что также может косвенно свидетельствовать о деструкции костной ткани [29].

Маркеры формирования костной ткани. Остеокальцин (osteocalcin, OCN) — специфический К-зависимый неколлагеновый белок межклеточного матрикса, связывающий кальций и гидроксиапатиты, который синтезируется остеобластами и обнаруживается в биологических жидкостях организма в процессе метаболизма кости. По некоторым данным, этот маркер отражает второй этап костеобразования — минерализацию синтезированного коллагена I типа [30]. Так, в исследованиях Е. В. Gladkoy

и соавт. (2017) продемонстрировано, что у пациенток старшей возрастной группы с ОА, сопровождающимся постменопаузальным ОП, уровень OCN в сыворотке крови был ниже по сравнению с данным показателем группы контроля, что, вероятно, может говорить о дисбалансе костного ремоделирования [31]. В зарубежной литературе последних лет найдено единичное сообщение 2016 г. А. А. Walaа и соавт., в котором указывается на достоверное снижение сывороточного уровня OCN у части женщин, находящихся в постменопаузе, с прогрессирующими стадиями ГА, у которых были диагностированы остеопеничные состояния, по отношению к значениям изучаемого маркера в группе пациентов с более ранними стадиями ОА коленного сустава [32].

Костный изофермент щелочной фосфатазы (BAP): известно, что щелочная фосфатаза является мембраносвязанным ферментом, вырабатывается остеобластами на разных стадиях их развития, а также отражает их активность. Костная форма щелочной фосфатазы циркулирует в кровотоке, а ее уровень положительно коррелирует со скоростью образования костной ткани [33]. В публикации 2015 г. Е. В. Gladkoy и соавт. приводятся сведения о том, что у пациентов с поздними стадиями ОА в сочетании с ОП и остеопенией происходило снижение содержания BAP в сыворотке крови по отношению к группе пациентов без признаков остеопеничности [26]. Изменения концентрации данного фермента в крови, судя по всему, отражали метаболические изменения в костной ткани и все же свидетельствовали о недостаточной компенсации процессов формирования костной ткани в ответ на активизацию костной резорбции.

Регуляторы костного обмена. Система RANKL/RANK/OPG. Известно, что в регуляции остеокластогенеза особое значение имеет цитокиновая система RANKL/RANK/OPG, важным компонентом которой является остеопротегерин (OPG). OPG — это цитокин суперсемейства TNF, играющий ключевую роль в ингибировании дифференциации и активации остеокластов, а также в регуляции процессов резорбции костной ткани [34]. В публикации 2022 г. А. М. Литвиновой, Л. М. Пасиешвили зафиксировано увеличение содержания OPG в сыворотке крови у пациентов с ОА, страдающих ожирением и сопутствующими остеопеничными состояниями (osteopeny и ОП) по сравнению с контрольными показателями, что указывает на дисбаланс процессов ремоделирования костной ткани [35].

Краткие выводы по блокам тем, исследуемых в этом обзоре, приведены в таблице.

Краткие выводы по блокам тем, исследуемых в обзоре

Авторы, название статьи, издание, год, ссылка	Исследуемое явление	Краткие выводы
Ризамухамедова М. З., Бабаев Н. М. Особенности течения гонартроза в сочетании с остеопорозом. В сб.: Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: конгресс с междунар. участием. Санкт-Петербург, 15–17 сент. 2016 г. СПб., 2016 [9]	Информативность оценки МПКТ при различных стадиях ОА в выявлении остеопеничных состояний	Низкие значения МПКТ у больных ОА в сочетании с ОП и остеопенией ассоциировались с увеличением возраста и длительностью заболевания
Аверкиева Ю. В., Григорьева И. И., Раскина Т. А. Минеральная плотность костной ткани у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Современная ревматология. 2020 [10]		У обследованных лиц старческого возраста с поздними стадиями ОА ТБС МПКТ в ПОП была достоверно ниже, чем при ранних стадиях коксартроза

Авторы, название статьи, издание, год, ссылка	Исследуемое явление	Краткие выводы
Choi ES, Shin HD, Sim JA, et al. Relationship of bone mineral density and knee osteoarthritis (Kellgren — Lawrence grade): Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Clin Orthop Surg. 2021 [12]	Информативность оценки МПКТ при различных стадиях ОА в выявлении остеопорозных состояний	У пациентов с ГА было зафиксировано снижение МПКТ в ТБС и в ПОП по мере прогрессирования заболевания
Saita Y, Kurata K, Sato T, et al. Bone turnover markers (BTMs) one turnover markers in the synovial fluid in the patients with osteoarthritis correlates with osteoarthritis correlates with the serum level of BTMs though some patients with osteoporosis exhibit mismatched increase in bone resorption activity in synovial fluid. Osteoarthritis and Cartilage. 2014 [23]		Активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы в синовиальной жидкости была выше, чем в сыворотке крови, что, вероятно, косвенно указывает на локальное усиление процессов костной резорбции
Гладкова Е. В., Норкин И. А., Мамонова И. А. и др. Особенности диагностики остеопорозных состояний. Современные проблемы науки и образования. 2015 [26]	Маркеры резорбции костной ткани	У пациентов с поздними стадиями ОА в сочетании с остеопорозными состояниями отмечено повышение содержания Serum Cross Laps в сыворотке крови по сравнению с пациентами без признаков остеопороза
Гладкова Е. В., Карякина Е. В., Царева Е. Е. и др. Некоторые аспекты диагностики остеопорозного синдрома в травматологии и ортопедии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016 [27]		Уровень Serum Cross Laps в сыворотке крови у пациентов с поздними стадиями ОА, осложненным ОП, был выше по сравнению с контрольным показателем, что подтверждает усиление процессов костной резорбции
Кайсинова А. С., Лепшокова А. Б., Меньшикова Т. Б. и др. Исследования кальций-фосфорного обмена при остеоартрозе с сопутствующим остеопорозом у женщин в состоянии менопаузы. Вестник Авиценны. 2017 [28]		Увеличение сывороточного уровня СТХ в группе женщин с ОА ТБС и сопутствующим остеопорозом по сравнению с содержанием данного маркера у практически здоровых лиц
Гладкова Е. В., Карякина Е. В., Бабушкина И. В. и др. Особенности иммунного статуса женщин старшей возрастной группы с остеоартрозом, сопровождающимся остеопорозом. Медицинская иммунология. 2017 [31]	Маркеры формирования костной ткани	У пациенток с ОА старшей возрастной группы, сопровождающимся постменопаузальным ОП, уровень ОCN в сыворотке крови был ниже по сравнению с данным показателем группы контроля, что, вероятно, всего, может говорить о дисбалансе костного ремоделирования
Elwakil WAA, Mohaseb D, Elkaffash D, et al. Serum leptin and osteoporosis in postmenopausal women with primary knee osteoarthritis. The Egyptian Rheumatologist. 2016 [32]		Незначительное снижение сывороточного уровня ОCN у части женщин, находящихся в постменопаузе, с прогрессирующими стадиями ГА, у которых были диагностированы остеопорозные состояния, по отношению к значениям в группе пациентов с ранними стадиями ОА коленного сустава
Гладкова Е. В., Норкин И. А., Мамонова И. А. и др. Особенности диагностики остеопорозных состояний. Современные проблемы науки и образования. 2015 [26]		У пациентов с поздними стадиями ОА в сочетании с ОП и остеопорозом происходило снижение содержания ВАР в сыворотке крови по отношению к значениям в группе пациентов без признаков остеопороза
Литвинова А. М., Пасиешвили Л. М. Механизмы ремоделирования костной ткани у молодых людей с остеоартрозом на фоне ожирения. Украинский журнал медицины, биологии и спорта. 2022 [35]	Регуляторы костного обмена	Увеличение содержания OPG в сыворотке крови у пациентов с ОА, страдающих ожирением и сопутствующими остеопорозными состояниями по сравнению с контрольными показателями, что указывает на дисбаланс процессов ремоделирования костной ткани

Заключение. Анализ научной литературы продемонстрировал то, что для выявления пациентов с первичным ОА, сопровождающимся остеопорозными состояниями, эффективно определение МПКТ, показателей ремоделирования костной ткани, а также регуляторов костного обмена.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Исследование выполнено в рамках НИР «Разработка средств, эффективных в отношении пленкообразующих микроорганизмов при лечении инфекционных осложнений эндопротезирования суставов» (государственная регистрация №121032300172-2).

References (Список источников)

- Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI. Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). Genij Ortopedii. 2021; 27 (1): 112–20. (In Russ.) Новаков В. Б., Новакова О. Н., Чурносов М. И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы). Гений ортопедии. 2021; 27 (1): 112–20. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120
- Puchinyan DM, Gladkova EV, Karyakina EV, et al. Pathogenic specifics of articular cartilage metabolism regulation at the initial stage of gonarthrosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2019; 15 (4): 939–43. (In Russ.) Пучиньян Д. М., Гладкова Е. В., Карякина Е. В. и др. Патогенетические особенности регуляции метаболизма суставного хряща в начальной стадии гонартроза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019; 15 (4): 939–43.

3. Hu W, Chen Y, Dou C, et al. Microenvironment in subchondral bone: Predominant Regulator for the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 80 (4): 413–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218089
4. Ignatiev AM, Turchin NI. Instrumental and biochemical indicators of the bone tissue state in osteomalacia and osteoporosis. *Trauma*. 2020; 21 (6): 16–20. (In Russ.) Игнатьев А.М., Турчин Н.И. Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеомалации и остеопорозе. *Травма*. 2020; 21 (6): 16–20. DOI: 10.22141/1608-1706.6.21.2020.223883
5. Bairamov AA, Maevsky EI, Zelener AO, et al. Bone remodeling processes at the stages of correction of experimentally induced osteoporosis. *Novgorod State University Bulletin*. 2020; 1 (117): 23–9. (In Russ.) Байрамов А.А., Маевский Е.И., Зеленер А.О. и др. Процессы костного ремоделирования на этапах коррекции экспериментально индуцированного остеопороза. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2020; 1 (117): 23–9. DOI:10.34680/2076-8052.2020.1 (117).23-29
6. Belykh EV, Menshikova LV. The frequency of osteoporosis and risk factors for its development in women suffering from osteoarthritis. *Modern Problems of Rheumatology*. 2005; (2): 77–81. (In Russ.) Белых Е.В., Меньшикова Л.В. Частота остеопороза и факторы риска его развития у женщин, страдающих остеоартрозом. *Современные проблемы ревматологии*. 2005; (2): 77–81.
7. Yutovets TS, Ermolaeva MV, Sinyachenko OV, et al. Osteoporosis in gonarthrosis and coxarthrosis. *Trauma*. 2012; 13 (4): 103–7. (In Russ.) Ютовец Т.С., Ермолаева М.В., Синяченко О.В. и др. Остеопороз при гонартрозе и коксартрозе. *Травма*. 2012; 13 (4): 103–7.
8. Korzh NA, Yakovenchuk NN, Dedukh NV. Osteoporosis or osteoarthritis: pathogenetically related diseases? (literature review). *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2013; (4): 102–10. (In Russ.) Корж Н.А., Яковенчук Н.Н., Дедух Н.В. Остеопороз или остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2013; (4): 102–10.
9. Rizamukhamedova MZ, Babaev NM. Features of the course of gonarthrosis in combination with osteoporosis. In: *Days of Rheumatology in St. Petersburg. Congress with international participation*. Sept. 15–17, 2016 (collection of abstracts). Saint Petersburg, Russia. Saint Petersburg, 2016; p. 195–6. (In Russ.) Ризамухамедова М.З., Бабаев Н.М. Особенности течения гонартроза в сочетании с остеопорозом. В сб.: *Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: конгресс с международным участием*. Санкт-Петербург, 15–17 сент. 2016 г. СПб., 2016; с. 195–6.
10. Averkieva YuV, Grigorieva II, Raskina TA. Bone mineral density in elderly and senile women with knee and hip osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14 (1): 62–6. (In Russ.) Аверкиева Ю.В., Григорьева И.И., Раскина Т.А. Минеральная плотность костной ткани у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. *Современная ревматология*. 2020; 14 (1): 62–6. DOI:10.14412/1996-7012-2020-1-62-66
11. Malysenko O, Letaeva M, Raskina T, et al. Indicators of bone mineral density in elderly and senile male patients with osteoarthritis of the knee joint, depending on the state of the muscular apparatus (AB0993). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022; (81): 1621–22.
12. Choi ES, Shin HD, Sim JA, et al. Relationship of bone mineral density and knee osteoarthritis (Kellgren — Lawrence grade): Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Orthop Surg*. 2021; 13 (1): 60–6. DOI:10.4055/cios20111
13. Kabalyk MA. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Pacific Medical Journal*. 2017; (1): 36–41. (In Russ.) Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; (1): 36–41. DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41
14. Belova SV, Gladkova EV, Zubavlenko RA, et al. Local changes in connective tissue and systemic evidences of primary osteoarthritis in patients with increased risk of this disease development. *Preventive and Clinical Medicine*. 2019; 2 (71): 68–73. (In Russ.) Белова С.В., Гладкова Е.В., Зубавленко Р.А., и др. Локальные изменения соединительной ткани и системные проявления первичного остеоартроза у лиц с высоким потенциальным риском его развития. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2019; 2 (71): 68–73.
15. Galashina EA, Gladkova EV, Ulyanov VYu. Biological markers of subchondral bone metabolism and immune inflammatory factors in early stages of primary osteoarthritis (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2022; 10 (3): 275–86. (In Russ.) Галашина Е.А., Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю. Биологические маркеры метаболизма субхондральной кости и иммунные факторы воспаления на ранних стадиях первичного остеоартроза (обзор литературы). *Медико-биологические исследования*. 2022; 10 (3): 275–86. DOI:10.37482/2687-1491-Z106
16. Nagy EE, Nagy-Finna C, Popoviciu H, et al. Soluble biomarkers of osteoporosis and osteoarthritis, from pathway mapping to clinical trials: An update. *Clin Interv Aging*. 2020; (15): 501–18. DOI: 10.2147/CIA.S242288
17. Nguyen VN, Huynh QT, Dang TL, et al. The relationship between some serum and synovial fluid cytokines and pain level at the early stage of knee osteoarthritis. *Nat Volatiles Essent Oils*. 2021; 8 (4): 11121–34.
18. Masheiko IV. Biochemical markers for the evaluation of bone tissue remodeling in osteopenia and osteoporosis. *Journal of Grodno State Medical University*. 2017; (2): 149–53. (In Russ.) Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; (2): 149–53.
19. Nurullina GM, Akhmadullina GI. Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8 (2): 100–10. (In Russ.) Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8 (2): 100–10. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110
20. Simrok VV, Adunts AG, Rummyantseva ZS. Bone turnover markers, vitamin D and parathyroid hormone in dynamics of treatment with ibandronate women with postmenopausal osteoporosis. *University Clinic*. 2020; 3 (36): 12–7. (In Russ.) Симрок В.В., Адунц А.Г., Румянцева З.С. Маркеры костного обмена, витамин D, паратгормон у женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом. *Университетская Клиника*. 2020; 3 (36): 12–7. DOI: 10.26435/UC.V013 (36).598
21. Masik N, Matviichuk M, Masik O. Bone formation markers (N-terminal propeptide type I procollagen, osteocalcin and vitamin D) as early predictors of osteoporosis in patients suffering from chronic obstructive lung disease. *Georgian Med News*. 2021; (319): 64–71.
22. Kusmina DA, Vorontsov PV. Biochemical methods of assessment of bone metabolism. markers and their clinical value. *Medicine: Theory and Practice*. 2018; 3 (8): 99–106. (In Russ.) Кузьмина Д.А., Воронцов П.В. Биохимические методы оценки костного метаболизма. Маркеры и их клиническое значение. *Лабораторная и инструментальная диагностика в клинической практике*. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3 (8): 99–106.
23. Saita Y, Kurata K, Sato T, et al. Bone turnover markers (BTMs) one turnover markers in the synovial fluid in the patients with osteoarthritis correlates with osteoarthritis correlates with the serum level of BTMs though some patients with osteoporosis exhibit mismatched increase in bone resorption activity in synovial fluid. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014; (22): S57–489. DOI:10.1016/j.joca.2014.02.698
24. Zakharov IS, Kolpinskiy GI, Ushakov GA, et al. Biochemical markers in the diagnosis of bone remodeling in osteoporosis.

Avicenna Bulletin. 2013; 4 (57): 119–23. (In Russ.) Захаров И. С., Колпинский Г. И., Ушакова Г. А. и др. Биохимические маркеры в диагностике нарушения ремоделирования костной ткани при остеопорозе. Вестник Авиценны. 2013; 4 (57): 119–23.

25. Atik OŞ, Sezgin EA, Tepedelenlioğlu HE. The role of biomarkers in osteoarthritis and osteoporosis for early diagnosis and monitoring prognosis. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2019; 30 (2): 175–6. DOI:10.5606/ehc. 2019.004

26. Gladkova EV, Norkin IA, Mamonova IA, et al. Features of the diagnosis of osteodeficiency conditions. Modern Problems of Science and Education. 2015; (3). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19788> (21 March 2023). (In Russ.) Гладкова Е. В., Норкин И. А., Мамонова И. А. и др. Особенности диагностики остеопороза. Современные проблемы науки и образования. 2015; (3). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19788> (дата обращения: 21.03.2023).

27. Gladkova EV, Karyakina EV, Tsareva EE, et al. Certain aspects of diagnostic of osteopenia syndrome in traumatology and orthopedics. Klin Lab Diagn. 2016; 61 (11): 756–9. (In Russ.) Гладкова Е. В., Карякина Е. В., Царева Е. Е. и др. Некоторые аспекты диагностики остеопенического синдрома в травматологии и ортопедии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (11): 756–9. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-1-756-759

28. Kaysinova AS, Lepshokova AB, Menshikova TB, et al. Investigation of calcium-phosphoric exchange in women with the menopause state suffering from osteoarthritis and concomitant osteopenic syndrome. Avicenna Bulletin. 2017; 19 (4): 520–3. (In Russ.) Кайсинова А. С., Лепшокова А. Б., Меньшикова Т. Б. и др. Исследования кальций-фосфорного обмена при остеоартрозе с сопутствующим остеопеническим синдромом у женщин в состоянии пременопаузы. Вестник Авиценны. 2017; 19 (4): 520–3.

29. Lepshokova AB. Sanatorium-resort treatment of postmenopausal women with coxarthrosis in combination with osteopenia. PhD abstract. Pyatigorsk, 2018; 117 p. (In Russ.) Лепшокова А. Б. Санаторно-курортное лечение женщин в постменопаузе с коксартрозом в сочетании с остеопенией: дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск, 2018; 117 с.

30. Larina VN, Raspopova TN, Bart BYa. Possibilities for comprehensive laboratory examination of women with osteoporosis on an outpatient basis. Clinical Medicine. 2015; 93 (3): 21–6. (In Russ.) Ларина В. Н., Распопова Т. Н., Барт Б. Я. Возможности комплексного лабораторного обследования женщин с остеопорозом в клинической практике. Клиническая медицина. 2015; 93 (3): 21–6.

31. Gladkova EV, Karyakina EV, Babushkina IV, et al. Features of the immune status of older women with osteoarthritis accompanied by osteopenic syndrome. Medical Immunology. 2017; 19 (S): 156. (In Russ.) Гладкова Е. В., Карякина Е. В., Бабушкина И. В. и др. Особенности иммунного статуса женщин старшей возрастной группы с остеоартрозом, сопровождающимся остеопеническим синдромом. Медицинская иммунология. 2017; 19 (S): 156.

32. Elwakil WAA, Mohasseb D, Elkaffash D, et al. Serum leptin and osteoporosis in postmenopausal women with primary knee osteoarthritis. The Egyptian Rheumatologist. 2016; 38 (3): 209–15. DOI: 10.1016/j.ejr. 2016.02.002

33. Grebennikova TA, Troshina VV, Belaia ZhE. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 97–102. (In Russ.) Гребенникова Т. А., Трошина В. В., Белая Ж. Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в клинической практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 97–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323

34. Ignatenko GA, Maylyan EA, Nemsadze IG, et al. Role of cytokines in bone tissue remodeling in norm and pathology. Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2020; 23 (1): 133–9. (In Russ.) Игнатенко Г. А., Майлян Э. А., Немсадзе И. Г. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. Таврический медико-биологический вестник. 2020; 23 (1): 133–9. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139

35. Litvinova AM, Pasieshvili LM. Mechanisms of bone tissue remodeling in young people with osteoarthritis on the background of obesity. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports. 2022; 7 (37): 153–8. (In Russ.) Литвинова А. М., Пасиешвили Л. М. Механизмы ремоделирования костной ткани у молодых людей с остеоартрозом на фоне ожирения. Украинский журнал медицины, биологии и спорта. 2022; 7 (37): 153–8.

Статья поступила в редакцию 01.06.2023; одобрена после рецензирования 12.06.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 01.06.2023; approved after reviewing 12.06.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Елена Анатольевна Галашина — младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, кандидат биологических наук, koniuchienko1983@mail.ru, ORCID 0000-0001-6209-9120; **Екатерина Вячеславовна Гладкова** — начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, кандидат биологических наук, gladckowa.katya@yandex.ru, ORCID 000-0002-6207-2275; **Владимир Юрьевич Ульянов** — заместитель директора по научной и инновационной деятельности НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, доцент, доктор медицинских наук, v.u.ulyanov@gmail.com, ORCID 0000-0002-9466-8348; **Кауц Олег Андреевич** — ассистент кафедры травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук, oandreevich2009@yandex.ru, ORCID 0000-0003-1822-1939.

Information about the authors:

Elena A. Galashina — Junior Research Scientist of the Division of Fundamental, Clinical and Experimental Research of the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, PhD, koniuchienko1983@mail.ru, ORCID 0000-0001-6209-9120; **Ekaterina V. Gladkova** — Head of the Division of Fundamental, Clinical and Experimental Research of the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, PhD Biol., gladckowa.katya@yandex.ru, ORCID 000-0002-6207-2275; **Vladimir Yu. Ulyanov** — Deputy Director for Science and Innovations of the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Associate Professor, DSc, v.u.ulyanov@gmail.com, ORCID 0000-0002-9466-8348; **Oleg A. Kauts** — Instructor of the Traumatology and Orthopedics Department, PhD, oandreevich2009@yandex.ru, ORCID 0000-0003-1822-1939.

УДК 617
EDN: OFDGOS
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904345>

Обзор

МАТЕРИАЛЫ ПАРЫ ТРЕНИЯ ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА (ОБЗОР)

А. Н. Митрошин, М. А. Ксенофонтов, Д. А. Космынин
ФБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

MATERIALS FOR THE FRICTION PAIR OF THE HIP JOINT ENDOPROSTHESIS (REVIEW)

A. N. Mitroshin, M. A. Ksenofontov, D. A. Kosmynin
Penza State University, Penza, Russia

Для цитирования: Митрошин А. Н., Ксенофонтов М. А., Космынин Д. А. Материалы пары трения эндопротеза тазобедренного сустава (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 345–350. EDN: OFDGOS. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904345>

Аннотация. Цель: определить эффективность материалов пар трения эндопротезов тазобедренного сустава в решении проблемы асептической нестабильности. Методика написания обзора. Анализ литературных данных выполнялся в отечественной базе данных e-Library, RSCI и международной — PubMed, при этом ключевыми словами поиска являлись «материалы пар трения эндопротезов», «причины ревизионных эндопротезирований тазобедренного сустава», «остеолизис». Всего были проанализированы 443 источника с дальнейшим использованием фильтров систематического обзора и знаний авторов по теме (для обзора отобрано 50). Продолжительность ретроспективного анализа — 15 лет (2009–2023 гг.). Заключение. Используемые в современном эндопротезировании материалы не могут решить проблему асептической нестабильности компонентов эндопротеза. Основным путем борьбы с осложнениями, связанными с асептической нестабильностью, является использование новых биоинертных материалов, продукты износа которых не вызывают остеолизис.

Ключевые слова: эндопротез тазобедренного сустава, пара трения, асептическая нестабильность

For citation: Mitroshin AN, Ksenofontov MA, Kosmynin DA. Materials for the friction pair of the hip joint endoprosthesis (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (4): 345–350. EDN: OFDGOS. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904345> (In Russ.)

Abstract. Objective: to determine the effectiveness of hip endoprosthesis friction pair materials in addressing aseptic instability. Review writing methodology. Literature data analysis was performed in the national database e-Library, RSCI and the international database PubMed, with the search keywords being “materials of endoprosthesis friction pairs”, “reasons for revision hip arthroplasty”, “osteolysis”. A total of 443 sources were analyzed, further using the filters of a systematic review and the knowledge of the authors on the topic (50 were selected for review). The duration of the retrospective analysis is 15 years (2009–2023). Conclusion. The materials used in modern endoprosthesis replacement can't solve the problem of aseptic loosening of endoprosthesis components. The main way to combat the complications associated with aseptic loosening is to use new bioinert materials whose wear products do not cause osteolysis.

Keywords: endoprosthesis of the hip joint, friction pair, aseptic loosening

Введение. Частота заболеваемости коксартрозом у пациентов старше 35 лет достигает 10,8% и с возрастом увеличивается, достигая 35,4% у пациентов старше 85 лет [1]. Одним из самых распространенных и эффективных методов хирургического лечения коксартроза является тотальное эндопротезирование (ЭП) тазобедренного сустава (ТБС) [2–4]. В России количество операций ЭП ТБС человека в 2008 г. составило 33 тыс., а в 2019 г. — уже более 76 тыс. [5, 6]. По прогнозам специалистов, тенденция к росту количества ежегодно выполняемых операций первичного ЭП ТБС в ближайшие десятилетия сохранится [6–8].

Первые попытки замены ТБС приходятся на середину XVIII в. Первые материалы, используемые для оперативного лечения, были дерево, кожа, мышечная ткань, мочевой пузырь свиньи и золотая фольга. Только спустя десятилетия стали использовать такие материалы, как каучук, цинк, стекло, воск и серебряные пластины. В 1880 г. профессор Фемистокл Глюк впервые имплантировал шаровидный протез из слоновой кости с винтовой фиксацией. Тем не менее высокая частота инфекционных осложнений и высокая скорость износа материалов не позволяли широко использовать данные методики замены ТБС [9].

Ортопедом, который совершил прорыв в области ЭП ТБС, стал Джон Чарнли. В 1960-х гг. он определил концепцию ЭП с низким трением. Его первый протез состоял из ножки из нержавеющей стали, фиксированной акриловым цементом, и головки диаметром 22,2 мм, соединенной с чашкой из политетрафторэтилена. Политетрафторэтилен не подходил для протезной опоры, поскольку приводил к износу и повреждению материала, который вызывал воспалительные реакции. Для решения этих проблем Д. Чарнли использовал другие полимерные материалы, такие как полиэтилен высокой плотности и полиэтилен сверхвысокой молекулярной массы. Исследователь внес множество изменений в первоначальную конструкцию эндопротеза, что позволило выполнить тысячи успешных операций [подробнее см.: 10].

Улучшение результатов ЭП ТБС напрямую связано с улучшением материалов, используемых в паре трения, и поныне разработка оптимальной конструкции и материала пары трения является актуальной проблемой [10]. Разработка материалов велась в направлении увеличения жесткости, ударной вязкости, способности выдерживать статические и динамические нагрузки, повышения стойкости к химическому и механическому износам [11].

В настоящее время эндопротезы ТБС изготавливаются из металлов, керамики и полиэтилена. Наиболее используемыми являются титановые сплавы, нержавеющая сталь, специальные высокопрочные сплавы, глинозем, диоксид циркония,

Ответственный автор — Михаил Анатольевич Ксенофонтов
Corresponding author — Mikhail A. Ksenofontov
Тел.: +7 (937) 4445363
E-mail: Maksenofontov@mail.ru

оксид алюминия, закаленный диоксидом циркония, и сверхвысокомолекулярный полиэтилен.

Обычно ножки состоят из металлов, тогда как головки могут быть как металлическими, так и керамическими, а чашка может быть изготовлена из металлов, керамики или полимеров. Есть несколько комбинаций, которые могут быть реализованы с использованием этих материалов с целью сочетания с наименьшим количеством проблем и самыми высокими шансами на долгосрочный успех [10].

В современном ЭП ТБС применяются четыре основных типа пар трения: «металл — полиэтилен», «металл — металл», «керамика — керамика» и «керамика — полиэтилен». Начинают использовать такие сочетания пары трения, как «керамическая головка и металлическая чашка» [12]. На выбор пары трения влияет множество факторов: стоимость имплантата, возраст и уровень активности пациента, осложнения во время операции и т. д. [10].

Цель — определить эффективность материалов пар трения эндопротезов тазобедренного сустава в решении проблемы асептической нестабильности.

Методика написания обзора. Анализ литературных данных выполнялся в отечественной базе данных e-Library, RSCI и международной — PubMed, при этом ключевыми словами поиска являлись «материалы пар трения эндопротезов», «причины ревизионных эндопротезирований тазобедренного сустава», «остеолитизис». Всего проанализированы 443 источника с дальнейшим использованием фильтров систематического обзора и знаний авторов по теме (для обзора отобрано 50). Продолжительность ретроспективного анализа — 15 лет (2009–2023 гг.).

Несмотря на то, что тотальное ЭП ТБС показало успешные результаты, асептическая нестабильность остается серьезным инвалидизирующим осложнением [13].

Частицы износа, образующиеся в результате трения материалов узла подвижности между головкой и вкладышем эндопротеза, поглощаются макрофагами, это приводит к образованию большого количества цитокинов, которые активируют остеокласты и могут вызывать остеолитизис вокруг эндопротеза, что впоследствии приводит к возникновению нестабильности компонентов эндопротеза. Попаданию макрофагов между имплантатом и костью может способствовать как микроподвижность компонентов эндопротеза, так и значительные колебания давления суставной жидкости [14]. Следовательно, снижение износа материалов эндопротезов ТБС имеет решающее значение для долгосрочной выживаемости имплантатов [15, 16].

Количество частиц, обнаруженных в перипротезных тканях, могло достигать почти 10^{12} даже при скорости износа 0,1 мм/год. Такое количество частиц должно было бы запускать процесс остеолитизиса. Однако клинически наблюдаются значительные индивидуальные различия: у одних больных при выраженном износе имплантата признаки его нестабильности могут отсутствовать, а у других — при едва заметном износе развивается остеолитизис. В ряде случаев это может быть объяснено возрастом больного, массой его тела, уровнем активности, но такие объяснения подходят не всегда. Это означает, что в остеолитическом процессе участвуют не только частицы износа сами по себе, но и другие факторы.

Некоторые авторы также предполагали, что остеолитизис может быть связан с неблагоприятным клеточным ответом, идентифицировав который можно будет заранее предсказать развитие нестабильности

имплантата [17]. В других исследованиях обнаружено, что макрофаги человека у разных доноров под воздействием частиц полиэтилена высвобождали различное количество цитокинов [18].

В клеточном ответе доминируют макрофаги, но они являются не единственными клетками, способными к фагоцитозу частиц износа. Фибробласты, эндотелиальные клетки, лимфоциты, остеобласты и некоторые другие популяции клеток также обладают этой способностью. Если размер частиц слишком велик для фагоцитоза, то образуются гигантские многоядерные клетки [19]. Кроме того, фагоцитоз запускает каскад реакций, приводящих к резорбции костной ткани. В процессе остеолитизиса участвуют механические факторы: избыточное напряжение, генерируемое на поверхности соприкосновения «имплантат — кость», и суставная жидкость, продуцируемая макрофагами синовиоцитов [20].

Асептическая нестабильность эндопротеза, вторичная по отношению к частицам износа, является посредником в развитии воспалительной реакции, которая становится более выраженной по мере прогрессирования остеолитизиса.

Большинство цитокинов непосредственно влияют на дифференциацию остеокластов и их активность, в результате чего нарушается ремоделирование костной ткани. Ремоделирование костной ткани состоит из двух этапов — активации резорбции, за которой следует активация костеобразования. Оба эти процесса связаны и сбалансированы; в каждой базисной многоклеточной единице или костной ремоделирующей единице при физиологических условиях гарантируется функциональная способность кости [21]. Прежде считалось, что остеобласты контролируют образование и активность остеокластов и «принимают все решения» в базисной многоклеточной единице. Недавно показано, что остеокласты также вносят значительный вклад в местный гомеостаз, стимулируя линии остеобластных клеток [22]. Остеобласты, остеокласты, их предшественники и другие клетки находятся во взаимоотношении «клетка с клеткой», реализуемом через различные механизмы, включающие секрецию сигнальных молекул дальнего действия (гормоны), влияние различных субстанций короткого действия, а также прямой контакт клетки с клеткой [23].

Помимо того, на каждую базисную многоклеточную единицу влияет иммунная система организма посредством факторов роста, растворимых цитокинов и цитокинов, связанных с мембраной [24].

Ясно, что частицы износа и их состав имеют важное значение в развитии процесса остеолитизиса. Предпринимаются исследования по оценке альтернативных несущих поверхностей имплантатов, поиску материалов, минимизирующих генерацию частиц. Керамика, поперечно-связанный полиэтилен, суставные поверхности «металл — металл» должны увеличить долговечность эндопротезов, но окончательно предотвратить процесс износа контактирующих поверхностей материалов не удается.

Пара трения «металл — металл». В 1950 г. McKee и Farrar впервые применили металлическую пару трения. Однако все три выполненные операции закончились неудачно, два имплантата были удалены через год в связи с нестабильностью, а 3-й удален в связи с переломом [см. подробнее: 25]. После многочисленных усовершенствований данная пара трения была вновь представлена через 10 лет, когда удалось добиться интенсивности износа

от 1 до 5 мм³ в год, что было примерно в 20 раз ниже, чем для пары трения «металл — полиэтилен» [26, 27]. В нашей стране первый эндопротез с металлической парой трения был представлен К. М. Сивашом в 1960-е гг. [см. об этом: 28].

Пара трения «металл — металл» использовалась как для полной замены ТБС, так и для поверхностного ЭП, которое имеет преимущество сохранения головки и шейки бедренной кости, что позволяет проводить менее инвазивное хирургическое вмешательство и снижать частоту вывихов. Распространению металлической пары трения послужило появление новых методов обработки поверхности, которые повысили износостойкость материалов.

Количество эндопротезов с парой трения «металл — металл», по данным Английского регистра, имплантировалось больше всего в 2007 г., и доля таких операций составляла примерно 35%, но к 2011 г. использование данной пары трения практически полностью прекратилось из-за возникновения проблем с частицами износа. Сегодня они используются менее чем в 1% от общего числа хирургических операций [29, 30], с одной стороны. С другой стороны, металлическая пара трения стремится обеспечить высокую износостойкость, хорошую прочность и низкий коэффициент трения. Однако несмотря на то что у металлов небольшой объемный износ, в процессе эксплуатации такой пары трения образуются очень мелкие частицы износа. Количество ионов металлов, присутствующих в сыворотке, и их потенциальные токсические эффекты как локально, так и системно вызывают беспокойство [31].

М. Toroloves с соавт. в сравнительном исследовании пар трения «металл — металл» и «металл — полиэтилен» обнаружили, что средняя скорость линейного износа в группе с парой трения «металл — металл» составила 2,34 мкм/год, а в группе «металл — полиэтилен», 11,52 мкм/год. Существенно ниже был и объемный износ пары трения «металл — металл»: 0,19 мм³/год по сравнению с 0,98 мм³/год для пары трения «металл — полиэтилен». В обеих группах основным видом изнашивания был абразивный износ. Результаты гистологического исследования показали преобладание лимфоцитов в перипротезных тканях у группы с парой трения «металл — металл», что указывает на большую тканевую реакцию по сравнению с группой «металл — полиэтилен». Средний размер частиц полиэтилена в группе «металл — полиэтилен» составил 0,21 мкм. В группе «металл — металл» были обнаружены наноразмерные металлические частицы. Несмотря на значительно меньший износ пары трения «металл — металл», тканевая реакция была сходной, а в некоторых случаях более интенсивной, чем в группе с парой трения «металл — полиэтилен» [26]. Распространение частиц износа металлов в организме может иметь различные биологические эффекты, такие как цитотоксичность, гиперчувствительность и в конечном итоге канцерогенность.

На степень износа также влияет не только динамическая нагрузка, которой подвергаются имплантаты, но и коррозионное воздействие физиологических жидкостей. Комбинированный эффект износа и коррозии, называемый трибокоррозией, определяется как необратимое разрушение материалов трибологического контакта, вызванное одновременным физико-химическим и механическим воздействием.

Износ металлических пар трения можно разделить на три основных процесса и их сочетания: абразивный износ, адгезионный износ и усталостный износ.

Между тем могут возникать и другие виды износа, такие как коррозионный. Коррозионная стойкость металлов зависит от пассивного слоя, образующегося на их поверхности при контакте с агрессивной средой. Металлы реагируют с богатой кислородом биологической средой, образуя тонкое защитное окислительное покрытие, толщиной 2–5 нм, которое защищает от коррозии. Окислительное покрытие формируется сразу же при воздействии условий *in vivo*, но не длится вечно. Что касается пассивных металлов, износ может разрушить оксидный слой на поверхности, ускоряя растворение основного металла. Покрытия могут повреждаться или стереться при контакте с артикулирующей поверхностью, что приводит к повышенному выделению ионов металлов, ускоряющих износ [32]. Этот процесс, протекающий с высвобождением ионов металлов и повреждающий поверхность материалов, известен как окислительный износ.

Гальваническая коррозия может возникнуть при контакте различных металлов друг с другом, а также при контакте одного и того же металла, находящегося частично в условиях коррозии и частично — в условиях трибокоррозии. Этот тип гальванического контакта типичен для модульных имплантатов, например, в месте контакта шейки бедренного компонента эндопротеза и головки.

Исследования извлеченных тазобедренных эндопротезов с парой трения «металл — металл» 1-го и 2-го поколений показали износ 1 мм³/млн циклов, что значительно ниже, чем у пары трения «металл — полиэтилен», на 30–100 мм³/млн циклов.

Каждый тип сплава металла имеет разные характеристики, влияющие на скорость износа имплантата. Эти свойства включают процентное содержание углерода, производственный процесс и обработку поверхности. Высокоуглеродистые сплавы имеют начальный износ 0,21 мм³/млн циклов для литых имплантатов и 0,24 мм³/млн циклов для кованных имплантатов, тогда как сплавы с низким содержанием углерода имеют значительно большую скорость износа 0,76 мм³/млн циклов. Сплавы с высоким процентным содержанием углерода демонстрируют превосходную износостойкость по сравнению со сплавами с низким процентным содержанием углерода [10].

Пара трения «керамика — керамика». В 1970 г. впервые была применена пара трения «керамика — керамика» как альтернатива для уменьшения износа. Достоинствами керамики являются ее высокая устойчивость к износу и оптимальная биосовместимость, что определяет ее потенциальные преимущества в отдаленной перспективе при использовании у молодых и активных пациентов [33]. Эти характеристики способствуют использованию пары трения «керамика — керамика», а биоинертность частиц износа делает их хорошим выбором для молодых пациентов, с одной стороны. С другой стороны, их использование дорогостояще, а имплантаты требуют безошибочной хирургической установки, чтобы исключить скалывание контактирующих поверхностей при имплантации.

Основным ограничением широкого применения керамической пары трения является риск перелома керамических головок [34], что потребовало совершенствования состава этого материала. Одним из немаловажных недостатков керамической пары трения является скрип, который может быть предвестником разрушения керамических компонентов пары трения [35].

Тем не менее в 1980-х гг., когда асептическая нестабильность и остеолит стали основными проблемами при имплантации тазобедренных суставов с парой трения «металл — полиэтилен», керамическая пара трения начала набирать популярность, в частности за счет использования керамики из оксида алюминия и диоксида циркония [36].

Пара трения «керамика — керамика» имеет более длительный срок службы, чем другие пары трения, из-за низкой скорости износа. Этот показатель эффективности привел к успеху применения керамических имплантатов. С 1990 г. компоненты из оксида алюминия были имплантированы более 3,5 млн раз, тогда как элементы из циркония использовались более 600 тыс. раз. Доля пары трения «керамика — керамика» при первичном ЭП ТБС имплантируемая в России сравнительно невелика. В период с 2008 по 2020 г. имплантировалось от 0,5 до 8,2% от общего числа операций, но достигало 30% в возрастной группе до 30 лет [37].

В то же время керамика является хрупким материалом, и при неблагоприятных обстоятельствах могут возникнуть трещины. Вероятность разрушения мала (0,004–0,35%), но все же присутствует. Основными причинами переломов головки бедренной кости являются локальные концентрации напряжений, которые объясняются попаданием каких-либо частиц в место установки головки на конус ножки или повреждением конуса головки [38].

S. Affatato и соавт. [39] протестировали керамические пары трения, степень износа варьировалась от 0,024 мм³/млн циклов до 0,74 мм³/млн циклов в зависимости от типа керамических компонентов [39–41].

Полиэтилен в парах трения. Как указывалось ранее, Д. Чарнли в 1962 г. представил сверхвысокомолекулярный полиэтилен как материал для пары трения, который показал многообещающие результаты в лабораторных испытаниях. Представленный полимер характеризовался высокой износостойкостью, низким коэффициентом трения и высокой ударной вязкостью. Вместе с тем в начале 1990-х гг. асептическая нестабильность и остеолит стали серьезными проблемами в ЭП, и считалось, что это основные причины, ограничивающие срок службы эндопротезов. Чтобы уменьшить образование частиц износа и улучшить механические свойства, были предприняты усилия по улучшению характеристик полиэтилена.

С момента появления полиэтилена как материала для пары трения в ЭП ТБС, износостойкость полиэтилена постепенно повышалась за счет замены высокомолекулярного на сверхвысокомолекулярный полиэтилен и увеличения поперечных связей под действием облучения для получения материала более устойчивого к окислению [42].

Наиболее распространенной парой трения «металл — полиэтилен» стала с середины 1990-х гг. особую эффективность она приобрела у пожилых и менее активных пациентов [43]. Между тем проблема возникновения асептической нестабильности по-прежнему остается актуальной. Описанное в ряде источников преимущество пары трения «керамика — полиэтилен» над парой трения «металл — полиэтилен» не совпадает у разных авторов. В большинстве исследований разницы не было, либо она была не существенна, не более 0,005 мм/год [44].

Сегодня пара трения «металл — полиэтилен» является наиболее используемой в ЭП ТБС [29, 45].

С учетом столь высокого распространения данной пары трения возникает необходимость решения такой известной проблемы, как патологическая реакция мягких тканей на частицы износа материалов. Патологическая реакция мягких тканей проявляется в виде доброкачественного неинфекционного поражения, которое возникает в перипротезных тканях, повреждая мышцы и связки и вызывая боль и отек у пациентов. Хотя точные механизмы возникновения такой реакции мягких тканей до конца не ясны, одна из теорий заключается в том, что частицы металлов, высвобождаемые из металлических компонентов, вызывают локальные изменения в тканях. Частота возникновения патологической реакции тканей приблизительно 10% и напрямую зависит от скорости износа материалов пары трения. Скорость износа, в свою очередь, зависит от состояния артикулирующих поверхностей, свойств материалов и соотношения суставных поверхностей. Механизм износа включает в себя пластическую деформацию, абразивный и усталостный износ, адгезию [46, 47]. При всем том основным механизмом износа полиэтилена является адгезионно-абразивный, приводящий к образованию частиц субмикронного размера. Имеются доказательства того, что структура полиэтилена изменяется из-за механического воздействия. Например, обнаружено, что механические свойства полимера зависят как от его кристаллической, так и от аморфной фазы, изнашивание в микромасштабе обусловлено циклической пластической деформацией сочленяющихся поверхностей [48].

Существуют различные факторы, влияющие на износ полиэтилена, некоторые из них связаны с самим материалом, другие в основном связаны с конструкцией имплантата в целом. Кроме того, при производстве полиэтилена методом поршневой экструзии могут иметь микротрещины на своей поверхности, что может способствовать повышенному износу материала.

В механизме адгезионно-абразивного износа состояние поверхности компонента головки бедренной кости, в частности ее шероховатость и твердость, — ключевые факторы. Чтобы свести к минимуму скорость износа полиэтилена, материал головки должен обладать высокой твердостью и иметь малый контактный угол (менее 70°), головка должна быть максимально гладко обработана и инертна к окислению.

Таким образом, при анализе влияния материалов на асептическую нестабильность выявлено, что объемный износ материалов пары трения и частицы износа, образующиеся при этом, являются одной из основных причин, которая приводит к развитию асептической нестабильности (таблица).

Несмотря на низкий объемный износ «твердых» пар трения, частицы износа имеют крайне малый размер, что приводит к более интенсивной иммунной реакции, что может приводить к увеличению частоты асептической нестабильности.

Заключение. После первого экспериментального периода использования различных материалов для ЭП ТБС, в котором было много неудач, хорошо себя зарекомендовавшая пара трения «металл — металл» получила широкое распространение, но образующиеся в процессе износа мелкие частицы оказывали токсическое действие на организм человека.

На смену металлической паре трения пришел полиэтилен, который был признан наиболее распространенным материалом для использования в качестве компонента вертлужной впадины. В 1970-х

**Доля ревизионных вмешательств по причине асептической нестабильности
в зависимости от объемного износа пар трения**

Пара трения	Объемный износ, мм ³ /Мс	Доля ревизионных вмешательств по причине асептической нестабильности по: [29], %
Керамика — полиэтилен	4,09 [49]	23,58
Металл — полиэтилен	6,71 [50]	23,64
Металл — металл	1,0 [10]	19,39
Керамика — керамика	0,74 [41]	30,98

и 1980-х гг. подавляющее большинство эндопротезов ТБС, используемых в клинической практике, включало в себя полиэтиленовый вкладыш для вертлужной впадины и головку из металла или керамики. Однако высокая скорость износа полиэтиленового вкладыша приводила к асептической нестабильности компонентов эндопротезов, что ограничило срок службы эндопротеза с такой парой трения.

В стремлении улучшить трибологические свойства пар трения и снизить количество ревизионных операций по причине асептической нестабильности быстро набрала популярность керамика. Тем не менее проблемы, сопутствующие износу керамической пары трения, наложили ограничение на распространение данных компонентов. Стремление решить проблемы тазобедренных имплантатов подтолкнуло многих исследователей к изучению различных комбинаций материалов и введению некоторых вариаций их характеристик.

Биоматериалы, используемые в ЭП, играют жизненно важную роль, и снижение частоты ревизий по причине асептической нестабильности является одним из основных в области их развития.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Список источников)

- Koryak VA, Sorokovikov VA, Svistunov VV, et al. Epidemiology of coxarthrosis. Siberian Medical Journal. 2013; (8): 39–45. (In Russ.) Корьяк В.А., Сороковиков В.А., Свистунов В.В. и др. Эпидемиология коксартроза. Сибирский медицинский журнал. 2013; (8): 39–45.
- Zagorodniy NV. Endoprosthesis of the hip joint. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 704 p. (In Russ.) Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 704 с.
- Mihalko WM, Haider H, Kurtz S, et al. New materials for hip and knee joint replacement: What's hip and what's in knee? Journal of Orthopaedic Research. 2020; 38 (7): 1436–44. DOI:10.1002/jor.24750
- Neuprez A, Neuprez AH, Kaux JF, et al. Total joint replacement improves pain, functional quality of life, and health utilities in patients with late-stage knee and hip osteoarthritis for up to 5 years. Clinical Rheumatology. 2020; 39 (3): 861–71. DOI:10.1007/s10067-019-04811-y
- Injuries, orthopedic morbidity, organization of traumatological and orthopedic care in the Russian Federation in 2019. Moscow: СУТО, 2019; p. 115–6. (In Russ.) Травматизм, ортопедическая заболеваемость, организация травматолого-ортопедической помощи в Российской Федерации в 2019 году. М.: ЦИТО, 2019; с. 115–6.
- Shubnyakov MI. Long-term results of hip arthroplasty. Medical care for injuries. New in organization and technology. The role of the national public professional organization of traumatologists in the healthcare system of the Russian Federation: The sixth All-Russian Congress with international participation: Collection of abstracts. St. Petersburg: St. Petersburg public organization "Man and his health", 2021; p. 158–9. (In Russ.) Шубняков М.И. Долгосрочные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава. Медицинская помощь при травмах. Новое в организации и технологиях. Роль национальной общественной профессиональной организации травматологов

в системе здравоохранения РФ: VI Всерос. конгресс с междунар. участием: сб. тезисов. СПб.: С.-Петербург. обществ. орг. «Человек и его здоровье», 2021; с. 158–9.

7. Zagorodniy NV, Aleksanyan GA, Chragyan SV, et al. Reconstruction of the acetabulum using trabecular metal components. N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics. 2019; (1): 5–10. (In Russ.) Загородний Н.В., Алексанян Г.А., Чрагян С.В. и др. Реконструкция вертлужной впадины с использованием компонентов из трабекулярного металла. Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. 2019; (1): 5–10. DOI:10.17116/vto20190115

8. Evans JT, Blom AW, Timperley AJ, et al. Factors associated with implant survival following total hip replacement surgery: A registry study of data from the National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. PLoS Med. 2020; 17 (8): e1003291. DOI:10.1371/journal.pmed.1003291

9. Hernigou P. Earliest times before hip arthroplasty: from John Rhea Barton to Themistocles Glück. Int Orthop. 2013; 37 (11): 2313–8. DOI:10.1007/s00264-013-2004-4

10. Merola M, Affatato S. Materials for hip prostheses: A review of wear and loading considerations (Review). Materials (Basel). 2019; 12 (3): 495. DOI:10.3390/ma12030495

11. Aherwar A, Singh AK, Patnaik A. Current and future biocompatibility aspects of biomaterials for hip prosthesis. AIMS Bioeng. 2016; 3 (1): 23–43. DOI:10.3934/bioeng.2016.1.23

12. Tashtanov BR, Korytkin AA, Pavlov VV, Shubnyakov II. Ceramic liner fracture in total hip arthroplasty: A case report. Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia. 2022; 28 (3): 63–73. (In Russ.) Таштанов Б.Р., Корыткин А.А., Павлов В.В., Шубняков И.И. Раскол керамического вкладыша эндопротеза тазобедренного сустава: клинический случай. Травматология и ортопедия России. 2022; 28 (3): 63–73. DOI:10.17816/2311-2905-1804

13. Castiello E, Moghnie A, Tigani D, Affatato S. Dual mobility cup in hip arthroplasty: An in-depth analysis of joint registries. Artif Organs. 2022; 46 (5): 804–12. DOI:10.1111/aor.14015

14. Baranowska A, Plusa T, Baranowski P, et al. Is aseptic loosening of joint prostheses aseptic? Polski Merkuriusz Lekarski. 2022; 50 (299): 318–22. PMID:36283017

15. Mattei L, Di Puccio F, Ciulli E, et al. Experimental investigation on wear map evolution of ceramic-on-UHMWPE hip prosthesis. Tribol Int. 2020; (143): 106068.

16. Jäger M, Van Wasen A, Warwas S, et al. A multicenter approach evaluating the impact of vitamin E-blended polyethylene in cementless total hip replacement. Orthop Rev (Pavia). 2014; 6 (2): 5285. DOI:10.4081/or.2014.5285

17. Hodges NA, Sussman EM, Stegemann JP. Aseptic and septic prosthetic joint loosening: Impact of biomaterial wear on immune cell function, inflammation, and infection. Biomaterials. 2021; (278): 121127. DOI:10.1016/j.biomaterials.2021.121127

18. Jagga S, Sharma AR, Bhattacharya M, et al. Influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genetic susceptibility towards periprosthetic osteolysis. Genes Genomics. 2019; 41 (10): 1113–25. DOI:10.1007/s13258-019-00845-3

19. Berglezov MA, Andreeva TM. Aseptic loosening of total hip implant: Mechanisms of osteolysis and potential therapy. N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics. 2010; 17 (3): 82–8. (In Russ.) Берглезов М.А., Андреева Т.М. Асептическое расшатывание эндопротеза тазобедренного сустава: механизмы остеолитического и потенциальная терапия. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2010; 17 (3): 82–8. DOI:10.17816/vto201017382-88

20. Ma TL, Chen JX, Ke ZR, et al. Targeting regulation of stem cell exosomes: Exploring novel strategies for aseptic loosening of joint prosthesis. Front Bioeng Biotechnol. 2022; (10): 925841. DOI:10.3389/fbioe.2022.925841

21. Borciani G, Montalbano G, Baldini N, et al. Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: Simulating in vitro bone

- remodeling in regenerative approaches. *Acta Biomater.* 2020; (108): 22–45. DOI:10.1016/j.actbio.2020.03.043
22. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, et al. Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int.* 2015; (2015): 421746. DOI:10.1155/2015/421746
23. Kim JM, Lin C, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells.* 2020; 9 (9): 2073. DOI:10.3390/cells9092073
24. Kefaloyianni E. Soluble forms of cytokine and growth factor receptors: mechanisms of generation and modes of action in the regulation of local and systemic inflammation. *FEBS Lett* 2022; 596 (5): 589–606. DOI:10.1002/1873-3468.14305
25. Kumar N, Arora GNC, Datta B. Bearing surfaces in hip replacement — Evolution and likely future. *Med J Armed Forces India.* 2014; (70): 371–6. DOI:10.1016/j.mjafi.2014.04.015
26. Topolovec M, Cör A, Milošev I. Metal-on-metal vs. metal-on-polyethylene total hip arthroplasty tribological evaluation of retrieved components and periprosthetic tissue. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014; (34): 243–52. DOI:10.1016/j.jmbbm.2014.02.018
27. Huang DCT, Tatman P, Mehle S, et al. Cumulative revision rate is higher in metal-on-metal THA than metal-on-polyethylene THA: Analysis of survival in a community registry. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471 (6): 1920–5. DOI:10.1007/s11999-013-2821-1
28. Abdulkhabirov MA. Konstantin Sivash — designer of unique endoprostheses. *East European Scientific Journal.* 2021; 3 (67): 12–5. (In Russ.) Абдулхабиоров М.А. Константин Сиваш — конструктор уникальных эндопротезов. *East European Scientific Journal.* 2021; 3 (67): 12–5.
29. National Joint Registry 20th Annual Report 2023. URL: <https://www.hqip.org.uk/resource/national-joint-registry-20th-annual-report-2023/> (12 May 2023).
30. Tsikandylakis G, Overgaard S, Zagra L, Kärrholm J. Global diversity in bearings in primary THA. *EFORT Open Rev.* 2020; 5 (10): 763–75. DOI:10.1302/2058–5241.5.200002
31. Fisher J, Hajjar MA, Williams S. Simulation and measurement of wear in metal-on-metal bearings in vitro- understanding the reasons for increased wear. *Orthop Trauma.* 2012; 26 (4): 253–8. DOI:10.1016/j.mporth.2012.05.005
32. Geringer J, Mathew MT, Wimmer MA, et al. Synergism effects during friction and fretting corrosion experiments — focusing on biomaterials used as orthopedic implants. *Biomater Tribol.* 2013; 133–80. DOI:10.1533/9780857092205.133
33. Cucchi D, Gathen M, Streicher R, Wirtz DC. Ceramic-on-ceramic in total hip replacement revision. *Z Orthop Unfall.* 2018; 156 (3): 272–80. DOI:10.1055/s-0043–124767
34. Turakhodzhaev FA, Zagorodniy NV, Zakirova AR. Endoprosthesis replacement of the hip joint using ceramic-polyethylene and metal-polyethylene friction pairs. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin.* 2015; (4): 34–9. (In Russ.) Тураходжаев Ф.А., Загородний Н.В., Закирова А.Р. Эндопротезирование тазобедренного сустава с применением пар трения керамика — полиэтилен и металл — полиэтилен. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2015; (4): 34–9.
35. Traina F, De Fine M, Di Martino A, Faldini C. Fracture of ceramic bearing surfaces following total hip replacement: A systematic review. *Biomed Res Int.* 2013; (2013): 157247. DOI:10.1155/2013/157247
36. Jeffers JR, Walter WL. Ceramic-on-ceramic bearings in hip arthroplasty: state of the art and the future. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94 (6): 735–45. DOI:10.1302/0301-620X.94B6.28801
37. Shubnyakov II, Riahi A, Denisov AO, et al. The main trends in hip arthroplasty based on the data of the arthroplasty registry of the National Medical Research Center of the TO. R.R. Harmed from 2007 to 2020. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2021; 27 (3): 119–42. (In Russ.) Шубняков И.И., Риахи А., Денисов А.О. и др. Основные тренды в эндопротезировании тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики НМИЦ ТО им. П.П. Вредена с 2007 по 2020 г. *Травматология и ортопедия России.* 2021; 27 (3): 119–42. DOI:10.21823/2311-2905-2021-27-3-119-142
38. Rehmer A, Bishop NE, Morlock MM. Influence of assembly procedure and material combination on the strength of the taper connection at the head-neck junction of modular hip endoprostheses. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2012; 27 (1): 77–83. DOI:10.1016/j.clinbiomech.2011.08.002
39. Affatato S, Spinelli M, Squarzone S, et al. Mixing and matching in ceramic-on-metal hip arthroplasty: An *in vitro* hip simulator study. *J Biomech.* 2009; 42 (15): 2439–46. DOI:10.1016/j.jbiomech.2009.07.031
40. Al-Hajjar M, Jennings LM, Begand S, et al. Wear of novel ceramic-on-ceramic bearings under adverse and clinically relevant hip simulator conditions. *J Biomed Mater Res. Part B: Appl Biomater.* 2013; 101 (8): 1456–62. DOI:10.1002/jbm.b.32965
41. Al-Hajjar M, Carbone S, Jennings LM, et al. Wear of composite ceramics in mixed-material combinations in total hip replacement under adverse edge loading conditions. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017; 105 (6): 1361–8. DOI:10.1002/jbm.b.33671
42. Singh G, Klassen R, Howard J, et al. Manufacturing, oxidation, mechanical properties and clinical performance of highly crosslinked polyethylene in total hip arthroplasty. *Hip Int* 2018; (28): 573–83. DOI:10.1177/1120700018780677
43. Hu D, Tie K, Yang X, et al. Comparison of ceramic-on-ceramic to metal-on-polyethylene bearing surfaces in total hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Sur. Res.* 2015; (10): 22. DOI:10.1186/s13018-015-0163-2
44. Spir IAZ, Anzai A, Utino A, et al. Comparison between ceramic-on-polyethylene versus metal-on-polyethylene prostheses in Total Hip Arthroplasties: A systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022; 68 (12): 1611–8. DOI:10.1590/1806–9282.022D6812
45. The Swedish Arthroplasty Register. Annual report 2022. URL: https://www.researchgate.net/publication/366200014_The_Swedish_Arthroplasty_Register_Annual_Report_2022 (12 May 2023).
46. Niemczewska-Wójcik M, Piekoszewski W. The surface topography of a metallic femoral head and its influence on the wear mechanism of a polymeric acetabulum. *Arch Civ Mech Eng.* 2017; (17): 307–17. DOI:10.1016/j.acme.2016.10.010
47. Affatato S, Freccero N, Taddei P. The biomaterials challenge: A comparison of polyethylene wear using a hip joint simulator. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016; (53): 40–8. DOI:10.1016/j.jmbbm.2015.08.001
48. Sobieraj MC, Rimnac CM. Ultra high molecular weight polyethylene: mechanics, morphology, and clinical behavior. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2009; 2 (5): 433–43. DOI:10.1016/j.jmbbm.2008.12.006
49. Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, et al. Wear resistance of the biocompatible phospholipid polymer-grafted highly cross-linked polyethylene liner against larger femoral head. *J Orthop Res.* 2015; (33): 1103–10. DOI:10.1002/jor.22868
50. Brandt JM, Vecherya A, Guenther LE, et al. Wear testing of crosslinked polyethylene: Wear rate variability and microbial contamination. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014; (34): 208–16. DOI:10.1016/j.jmbbm.2014.02.016

Статья поступила в редакцию 31.05.2023; одобрена после рецензирования 03.07.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 31.05.2023; approved after reviewing 03.07.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Александр Николаевич Митрошин — директор медицинского института, профессор, доктор медицинских наук, an-mitroshin@mail.ru, ORCID 0000-0002-2232-129X; **Михаил Анатольевич Ксенофонтов** — старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и военно-экстремальной медицины, Maksenofontov@mail.ru, ORCID 0000-0003-2333-3214; **Дмитрий Алексеевич Космынин** — старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и военно-экстремальной медицины, kosmynin86@mail.ru, ORCID 0000-0002-6998-7902.

Information about the authors:

Aleksandr N. Mitroshin — Director of the Medical Institute, Professor, DSc, an-mitroshin@mail.ru, ORCID 0000-0002-2232-129X; **Mikhail A. Ksenofontov** — Senior Lecturer of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Extreme Medicine, Maksenofontov@mail.ru, ORCID 0000-0003-2333-3214; **Dmitry A. Kosmynin** — Senior Lecturer of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Extreme Medicine, kosmynin86@mail.ru, ORCID 0000-0002-6998-7902.

УДК 617.3; 616–089.23; 616–001; 615.477.2; 616–089.28/ .29
EDN: KJEYCW
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904351>

Оригинальная статья

АНТИБИОПЛЕНОЧНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТОТИПОВ ТОНКОПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ ДЛЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ ТИТАНА И ЕГО СПЛАВОВ, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА МЕДИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. Ю. Ульянов, С. Я. Пичхидзе, Ю. Ю. Рожкова, М. В. Горякин

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

ANTIBIOFILM PROPERTIES OF THE PROTOTYPES OF THIN-FILM COATINGS WITH COPPER OXIDE NANOPARTICLES FOR ORTHOPEDIC TITANIUM AND TITANIUM ALLOY IMPLANTS: AN EXPERIMENTAL STUDY

V. Yu. Ulyanov, S. Ya. Pichkhidze, Yu. Yu. Rozhkova, M. V. Goryakin

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Ульянов В. Ю., Пичхидзе С. Я., Рожкова Ю. Ю., Горякин М. В. Антибиопленочные свойства прототипов тонкопленочных покрытий для ортопедических имплантатов из титана и его сплавов, содержащих наночастицы оксида меди: экспериментальное исследование. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 351–357. EDN: KJEYCW. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904351>

Аннотация. Цель: оценить бактериостатические свойства разработанных прототипов тонкопленочных покрытий для ортопедических имплантатов из титана и его сплавов. *Материал и методы.* Методом сканирующей электронной микроскопии изучали морфологию образцов, состоящих из Ti-6Al-4V, ASTM F1472 с нанесенным на их поверхность методом микродугового оксидирования пленочным покрытием, содержащим наночастицы CuO с дисперсностью 50–70 нм. Оценивали влияние прототипов тонкопленочного покрытия на склонность клинических штаммов микроорганизмов к адгезии, способность их к биопленкообразованию и ростовые свойства. *Результаты.* Разработанный прототип тонкопленочного покрытия вызывает значимое уменьшение массы биопленок, сформированных клиническими штаммами микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* на 11%, *Staphylococcus epidermidis* — на 38%, *Pseudomonas aeruginosa* — на 7%), и снижение их ростовых свойств (*S. aureus* — на 12,7%, *S. epidermidis* — на 13,3% и *P. aeruginosa* — на 10%). *Заключение.* Разработанный прототип тонкопленочного покрытия в составе изделий из титана и его сплавов снижает факторы патогенности клинических штаммов микроорганизмов за счет выраженного бактериостатического действия, снижения адгезивной активности и ингибирования способности к образованию биопленок.

Ключевые слова: прототипирование, тонкопленочные покрытия, наночастицы оксида меди, имплантат ортопедический

For citation: Ulyanov VYu, Pichkhidze SYa, Rozhkova YuYu, Goryakin MV. Antibiofilm properties of the prototypes of thin-film coatings with copper oxide nanoparticles for orthopedic titanium and titanium alloy implants: An experimental study. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (4): 351–357. EDN: KJEYCW. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904351> (In Russ.)

Abstract. Objective: at the assessment of bacteriostatic properties of the thin-film coating prototypes meant for orthopedic titanium and titanium alloys implants. *Material and methods.* The morphology of the Ti-6Al-4V, ASTM F1472 samples with the 50–70 nm thin-film CuO coating deposited on their surfaces with microarc oxidation was examined by scanning electron microscopy. Then we evaluated the effects of the thin-film prototypes on the clinical strains ability to adhere, form biofilms and their growth properties. *Results.* The newly designed prototype causes the significant decrease in the mass of biofilms pre-formed by the clinical strains (*Staphylococcus aureus* by 11%, *Staphylococcus epidermidis* by 38%, and *Pseudomonas aeruginosa* by 7%) and inhibits their growth properties (*S. aureus* by 12.7%, *S. epidermidis* by 13.3%, and *P. aeruginosa* by 10%). *Conclusion.* This thin-film coating prototype on the surfaces of the titanium and titanium alloys implants decreases pathogenic factors in the microorganism clinical strains due to its pronounced bacteriostatic effect, slowdown in adhesive activity and inhibition of their ability to form biofilms.

Keywords: prototyping, thin-film coatings, copper oxide nanoparticles, orthopedic implant

Введение. Абиотическая поверхность ортопедических имплантатов на основе титана и его сплавов может становиться реальным субстратом для формирования микробных биопленок, чему способствуют местные условия операционной раны, формируемой при проведении первичного хирургического вмешательства, а также реакция перипротезных тканей на металлоконструкцию. Именно по этой причине в современном материаловедении (металловедении), в том числе медицинском, трендом является создание покрытий с универсальными бактериостатическими свойствами для всех клинически значимых штаммов микроорганизмов, включая полиантибиотикорезистентные и панрезистентные штаммы

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. При этом бактериостатические свойства покрытий, обусловленные их морфологией и физико-химическими свойствами, должны действовать в течение всего времени пребывания имплантата в организме, предупреждать колонизацию микробных биопленок и не разрушаться, постепенно высвобождая активные компоненты в перипротезные ткани [1].

Для получения бактериостатических покрытий ортопедических имплантатов используются различные способы, включая пассивную обработку абиотической поверхности с антиадгезивными свойствами с возможной последующей элюцией антимикробных препаратов или созданием биодegradируемых покрытий, что обеспечивает временный эффект. С целью реализации пролонгированного антимикробного воздействия поверхности ортопедических

Ответственный автор — Владимир Юрьевич Ульянов
Corresponding author — Vladimir Yu. Ulyanov
Тел.: +7 (917) 2140870
E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

имплантатов физически или химически модифицируют с целью изменения кристаллической фазы оксидов металлов, образующихся в виде новых слоев. Новая морфология этих покрытий, не влияя на остеоинтеграцию, может обеспечивать снижение микробной колонизации [2, 3].

Перспективным направлением разработок в области медицинского материаловедения и борьбы с биопленкообразованием в настоящее время является применение CuO для так называемого контактного уничтожения (contact killing) микроорганизмов на поверхностях, в том числе создание поверхностных нанокompозитных покрытий на основе аморфной пленки, включающей наночастицы Cu , наносимой на покрытия из титана Ti через источник кластеров газовой агрегации. Описано также, что на поверхностях из полиэтилена с алмазоподобным углеродным покрытием, выполненным из Cu , противомикробный эффект был более выраженным, чем на таком же покрытии, не содержащим Cu [4]. Описывается также наличие бактериостатического эффекта тонких пленок Ti-Cu , сочетающееся с ростом остеобластических клеток [5]. Все эти покрытия обладают выраженными бактериостатическими свойствами и не вызывают цитотоксичности [6].

Для еще большего повышения антимикробной активности покрытий из сплава Ti-Cu используется ультразвуковое микродуговое окисление, оказывающее, по данным литературы, бактерицидное воздействие более чем на 99% клинических штаммов *Staphylococcus spp.* Существуют также покрытия из Ti и его сплавов, в том числе содержащие CuO , полученные методом электрохимического окисления. Последний метод является трудоемким и времязатратным, а формируемое таким образом покрытие может содержать токсичные серосодержащие примеси [7].

Таким образом, разработка тонкопленочных покрытий для ортопедических имплантатов на основе наночастиц CuO с пролонгированными сроками биоцидного воздействия на абиотические поверхности и перипротезные ткани, а также оценка их бактериостатических и антибиопленочных свойств является перспективным направлением для травматологии и ортопедии.

Цель — оценить бактериостатические свойства разработанных прототипов тонкопленочных покрытий для ортопедических имплантатов из титана и его сплавов.

Материал и методы. Материалом для исследования стали тонкопленочные покрытия, содержащие в составе однокомпонентные порошки биоцидных наночастиц CuO , которые изготовлены в соответствии с сертификатом, разработанным ООО «Передовые порошковые технологии» (г. Томск, Россия) согласно ТУ 1791-003-36280340-2008, и предназначены для нанесения на ортопедические имплантаты, выполненные из титана и его сплавов. Паспорт безопасности CuO соответствует директиве Европейского сообщества 91/155, производителем и поставщиком наночастиц является ООО «Передовые порошковые технологии». В составе тонкопленочного покрытия также были использованы N -ацетилцистеин (АЦЦ) и химотрипсин (ХС) в качестве компонентов, уменьшающих бактериальную адгезию и способствующих разрушению матрикса биопленок (заявка на выдан патента РФ №2023117375, вход №W23037127 от 30.06.2023, выдан Федеральной службой

по интеллектуальной собственности ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности»).

Тонкопленочное покрытие формировали поэтапно путем предварительной пескоструйной обработки поверхности металлической подложки частицами алюминия с фракцией 150–400 мкм; очистки от технологических загрязнений в водном растворе поверхностно-активных веществ с использованием ультразвуковой ванны; микродугового окисления в анодном режиме при плотностях тока 2–2,5×10³ А/м² продолжительностью 30 мин в водном щелочном электролите, содержащем 3–4 г/л NaOH с добавлением в него 10 мас.% CuO при комнатной температуре и барботаже воздуха в пузырьковом режиме при скорости 0,1–0,4 м/с; сушки покрытия и равномерного нагрева подложки в сушильном шкафу при температуре 600°C в течение 30 мин с принудительной конвекцией.

Толщину слоев покрытий прототипов определяли с помощью настольного сканирующего электронного микроскопа EXIlorer (Aspex Corp., США) (РестрИнформ, №13908, организация: Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю. А.) в программе анализа геометрических параметров микрообъектов Metallograph.

Бактериостатические свойства прототипа покрытия, нанесенного на изделие, выполненное из титана и его сплавов Ti6Al-4V , ASTM F1472 и имеющего поверхностный слой, представленный композицией, состоящей из 5% водного раствора поливинилпирролидона, содержащей активное действующее вещество в виде 0,5 мас.% наночастиц CuO с дисперсностью 50–70 нм, а также АЦЦ — 0,3 мас. % и ХС — 0,01 мас. %, исследовали на примере образцов, полученных механически с помощью пробойника. Для этого из пластин размером 11×19 мм формировали диски диаметром 10 мм, толщиной 2 мм и весом 0,016±0,001 г. Изучали также бактериостатические свойства отдельных компонентов прототипа покрытия, а именно наночастицы CuO (1), АЦЦ (2), ХС (3).

Объект исследования составили 65 клинических штаммов микроорганизмов, возбудителей перипротезной инфекции (ППИ) в том числе 15 — *S. epidermidis*, 15 — *S. aureus*, 20 — *P. aeruginosa* и 15 — *E. coli*, выделенных у 60 пациентов обоего пола в возрасте 63,8±4,6 года, проходивших лечение в НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России в связи с осложнениями, связанными с внутренними ортопедическими протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами (Т84 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). Идентификация выделенных штаммов проведена при помощи микробиологического анализатора BBL Auto Reader (Becton Dickinson, США). В качестве группы сравнения использовали референсные штаммы *S. epidermidis* (ATCC 12228), *S. aureus* (ATCC 25923), *P. aeruginosa* (ATCC 27853) и *E. coli* (ATCC 25922) из коллекции Becton Dickinson, США.

Чувствительность клинических и референс-штаммов к исследуемым образцам изучали в модификации стандартного диско-диффузионного метода в соответствии с МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», принимая во внимание последние рекомендации Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [8]. Располагая диски равноудаленно друг

от друга в чашках Петри, содержащих инокулированный исследуемыми штаммами Mueller — Hinton agar (Becton Dickinson, США), измеряли зоны задержки роста, вычисляя средние значения для 20 измерений в трех сериях экспериментов.

Особенности влияния исследуемых образцов изделия на адгезивные свойства микроорганизмов и кинетику формирования ими биопленок изучали согласно методологии, предложенной G. D. Christensen и соавт. [9]. Исходный раствор содержал концентрацию элементов, соответствующую 1 мг/мл.

Формирование моновидовых микробных биопленок осуществляли в статичных условиях в стерильных полистироловых 96-луночных планшетах (Медполимер, Россия, регистрационное удостоверение на медицинское изделие «Планшет полистироловый для иммуноферментного анализа по ТУ 9398-058-00480230-2009» от 13.05.2019 г. №РЗН 2015/2665). Результаты оценивали с учетом МР 4.2.0161–19 «Методы индикации биологических пленок микроорганизмов на абиотических объектах».

Использовали 18-часовые суспензии бактериальной культуры клинических изолятов и референсных штаммов 5×10^6 КОЕ/мл, эквивалентные 0,5 по стандарту МакФарланда в ГРМ-бульоне с глюкозой, которые в дальнейшем использовали также в качестве положительного контроля. Стерильный ГРМ-бульон использовали в качестве отрицательного контроля.

Элементы покрытия, содержащиеся в ГРМ-бульоне, смешивали с бактериальной суспензией в стерильных пробирках, после чего вносили по 150 мкл в лунки полистиролового планшета и инкубировали при 37°C в течение 24 ч. Контрольные лунки не содержали бактериальной взвеси. Затем планшеты промывали 3 раза 0,9% раствором натрия хлорида, после чего в каждую из лунок добавляли 0,1% водный раствор генцианового фиолетового красителя, оставляя его на 30 мин при температуре 22–25°C. После трехкратного промывания лунок планшета 0,9% раствором натрия хлорида в каждую из них вносили по 200 мкл 95° этилового спирта на 30 мин. По окончании инкубации проводили измерение оптической плотности (ОП) полученных элюатов кристаллического фиолетового красителя на спектрофотометре Epoch (BioTech, США, регистрационное удостоверение от 03.11.2010 №ФСЗ 2010/08269) при длине волны 620 нм и представляя полученные результаты в виде условных единиц ОП.

Ростовые свойства штаммов микроорганизмов изучали после 60-минутной инкубации бактериальной

суспензии с элементами покрытия в той же концентрации с последующим высевом на твердые среды и инкубацией при 37°C в течение 24 ч, подсчитывая КОЕ/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 12.0. Проверку вариационных рядов на нормальность распределения выполняли по критерию Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Распределение значений толщины слоев покрытия соответствовало нормальному, значения представляли в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Характеристики бактериостатических свойств покрытия не соответствовали закону о нормальном распределении, в связи с чем данные указывали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха 25 и 75%. Для сравнения результатов применяли непараметрический U -критерий Манна — Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$, что соответствует требованиям, предъявляемым к медико-биологическим исследованиям.

Результаты. Прототип тонкопленочного покрытия формировали поэтапно путем предварительной пескоструйной обработки поверхности металлической подложки частицами алюминия с фракцией 150–400 мкм; очистки от технологических загрязнений в водном растворе поверхностно-активных веществ с использованием ультразвуковой ванны; микродугового окисления в анодном режиме при плотностях тока $2–2,5 \times 10^3$ А/м² продолжительностью 30 мин в водном щелочном электролите, содержащем 3–4 г/л NaOH с добавлением в него 10 мас.% CuO при комнатной температуре и барботаже воздуха в пузырьковом режиме при скорости 0,1–0,4 м/с; сушки покрытия и равномерного нагрева подложки в сушильном шкафу при температуре 600°C в течение 30 мин с принудительной конвекцией. При осуществлении измерений толщины слоев покрытий прототипов методом сканирующей электронной микроскопии для них были определены следующие значения: для TiO₂— 6 ± 1 мкм, TiO₂ и CuO — 6 ± 1 мкм.

При изучении бактериостатических свойств отдельных компонентов прототипа тонкопленочного покрытия в отношении референсных штаммов установлено, что максимальные значения диаметров зон подавления роста были достигнуты при применении вариантов тонкопленочного покрытия, включавшего в себя наночастицы CuO, стабилизированные поливинилпирролидоном (табл. 1).

Таблица 1

Диаметр зон подавления роста референсных штаммов микроорганизмов прототипом тонкопленочного покрытия и отдельными его компонентами, мм

Вариант покрытия	Состав покрытия/ референсный штамм	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
1	CuO	13 (12; 13)	14 (13; 14)	14 (13; 14)	9 (9,0; 10,0)
2	АЦЦ	4 (3; 4) $*p_{1-2} = 0,00034$	5 (4; 5) $*p_{1-2} = 0,00078$	4 (4; 5) $*p_{1-2} = 0,00062$	1 (1; 1) $*p_{1-2} = 0,00078$
3	ХТ	4 (3; 4) $p_{1-3} = 0,0039$	4 (3; 4) $p_{1-3} = 0,0017$	3 (2; 3) $p_{1-3} = 0,0017$	4 (3; 4) $p_{1-3} = 0,0039$
4	CuO+АЦЦ+ХТ	12 (11; 12) $p_{2-4} = 0,0090$ $p_{3-4} = 0,0017$	12 (11; 12) $p_{2-4} = 0,00078$ $p_{3-4} = 0,0028$	13 (13; 14) $p_{2-4} = 0,00073$ $p_{3-4} = 0,0021$	10 (10; 11) $p_{2-4} = 0,00068$ $p_{3-4} = 0,0049$

Примечание: результаты представлены в виде медианы (Me), 25 и 75% квартилей; $*p$ — уровень статистической значимости между бактериостатическим действием различных компонентов прототипа тонкопленочного покрытия и референсными штаммами микроорганизмов при $p < 0,05$.

Зоны подавления роста у референс-штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis* и *E. coli* при использовании полнокомпонентного прототипа тонкопленочного покрытия были несколько менее выражены, чем при применении варианта покрытия, содержащего лишь CuO и поливинилпирролидон, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Особенности бактериостатического действия прототипа полнокомпонентного тонкопленочного покрытия в отношении клинических штаммов представлены в табл. 2.

Как следует из полученных результатов, наночастицы CuO оказывали бактериостатическое действие на клинические штаммы бактерий.

Влияние прототипа покрытия на адгезивные свойства и биоуплотнение референсных

и клинических штаммов имело ряд особенностей (табл. 3).

Способность к пленкообразованию среди референсных штаммов микроорганизмов была более выражена у *S. aureus* ATCC 25923 по сравнению с *E. coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 27853, а у *S. epidermidis* ATCC 12228 превышала таковую у *P. aeruginosa* ATCC 27853. Различия отмечали между клиническими штаммами *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Проведение инкубации исследуемых штаммов с прототипом тонкопленочного покрытия приводила к ингибированию способности к адгезии и формированию биопленок (табл. 4).

Согласно полученным результатам инкубация клинических штаммов с прототипом тонкопленочного покрытия приводила к значимому снижению

Таблица 2

Диаметр зон подавления роста клинических штаммов микроорганизмов прототипом тонкопленочного покрытия и отдельными его компонентами, мм

Вариант покрытия	Компонент покрытия/клинические штаммы	<i>S. aureus</i> n=15	<i>S. epidermidis</i> n=15	<i>E. coli</i> n=15	<i>P. aeruginosa</i> n=20
1	CuO	13 (12; 13)	13 (13; 14)	14 (14; 15)	10 (9,0; 10,0)
2	АЦЦ	3 (2; 3) * $p_{1-2}=0,0039$	4 (3; 4) * $p_{1-2}=0,0039$	4 (4; 4) * $p_{1-2}=0,0018$	2 (1; 2) * $p_{1-2}\leq 0,00042$
3	ХТ	3 (3; 4) * $p_{1-3}=0,0018$	5 (4; 5) * $p_{1-3}=0,0040$	3 (2; 3) * $p_{1-3}=0,00078$	2 (2; 3) * $p_{1-3}=0,00078$
4	CuO+АЦЦ+ХТ	16 (15; 16) * $p_{2-4}=0,00078$ $p_{3-4}=0,0008$	15 (15; 15) * $p_{2-4}=0,0018$ $p_{3-4}=0,0017$	13 (12; 13) * $p_{2-4}=0,00078$ * $p_{3-4}=0,0061$	14 (14; 15) * $p_{2-4}=0,00035$ * $p_{3-4}=0,00058$

Примечание: результаты представлены в виде медианы (Me), 25 и 75% квартилей; * p — уровень статистической значимости различия между влиянием отдельных компонентов прототипа тонкопленочного покрытия на клинические изоляты возбудителей ППИ при $p<0,05$.

Таблица 3

Уровни оптической плотности генцианового фиолетового красителя клинических и референсных штаммов микроорганизмов до воздействия на них прототипа тонкопленочного покрытия, у. е.

Виды штаммов	Значения ОП генцианового фиолетового красителя, у. е.	Уровень p
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,091 (0,089; 0,091)	—
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0,088 (0,079; 0,092)	$p_{1-2}=0,712$
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,084 (0,073; 0,089)	$p_{1-3}=0,694$ $p_{2-3}=0,911$
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0,071 (0,066; 0,073)	* $p_{1-4}=0,045$ * $p_{2-4}=0,047$ * $p_{3-4}=0,049$
<i>S. aureus</i> клинические	0,604 (0,565; 0,683)	* $p_{1-5}=0,0039$ * $p_{2-5}=0,00077$ * $p_{3-5}=0,00068$ * $p_{4-5}=0,00051$
<i>S. epidermidis</i> клинические	0,578 (0,564; 0,599)	* $p_{1-6}=0,0044$ * $p_{2-6}=0,00089$ * $p_{3-6}=0,00074$ * $p_{4-6}=0,00062$
<i>E. coli</i> клинические	0,584 (0,561; 0,596)	* $p_{1-7}=0,0055$ * $p_{2-7}=0,00096$ * $p_{3-7}=0,00082$ * $p_{4-7}=0,00070$
<i>P. aeruginosa</i> клинические	0,473 (0,441; 0,535)	* $p_{1-8}=0,00084$ * $p_{2-8}=0,00024$ * $p_{3-8}=0,00035$ * $p_{4-8}=0,00041$ * $p_{5-8}=0,039$

Примечание: результаты представлены в виде медианы (Me), 25 и 75% квартилей; * p — уровень статистической значимости различий адгезивных свойств и способности к образованию бактериальных биопленок между референсными штаммами и клиническими изолятами возбудителей ППИ при $p<0,05$.

адгезивных свойств и способности к образованию биопленок следующими клиническими штаммами: *S. aureus* на 10,6%), *S. epidermidis* — на 37,9% и *P. aeruginosa* — на 6,8%.

60-минутное воздействие компонентов прототипа тонкопленочного покрытия на исследуемые штаммы микроорганизмов оказывало ингибирующее действие на их ростовые свойства, что подтверждалось

при последующем высеве на твердые питательные среды (табл. 5).

Прототип тонкопленочного покрытия ингибировал рост референсных штаммов микроорганизмов *S. aureus* ATCC 25923, *E. Coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 на 6,6; 22,5 и 7,3% соответственно, а также снижал ростовые способности *S. aureus* — на 12,7%, *S. epidermidis* — на 13,3% и *P. aeruginosa* — на 6,3%.

Таблица 4

Уровни оптической плотности генцианового фиолетового красителя после завершения инкубации клинических и референсных штаммов микроорганизмов с прототипом полнокомпонентного тонкопленочного покрытия, у. е.

Виды штаммов	Значения ОП генцианового фиолетового красителя, у. е.	Уровень <i>p</i>
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,086 (0,082; 0,090)	—
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0,083 (0,076; 0,089)	$p_{1-2}=0,865$
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,073 (0,069; 0,080)	$p_{1-3}=0,794$ $p_{2-3}=0,780$
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0,071 (0,066; 0,073)	$p_{1-4}=0,034$ $p_{2-4}=0,042$ $p_{3-4}=0,047$
<i>S. aureus</i> клинические	0,546 (0,528; 0,567)	* $p_{1-5}=0,00035$ * $p_{2-5}=0,00029$ * $p_{3-5}=0,000088$ * $p_{4-5}=0,000070$
<i>S. epidermidis</i> клинические	0,419 (0,385; 0,462)	* $p_{1-6}=0,00054$ * $p_{2-6}=0,00042$ * $p_{3-6}=0,00017$ * $p_{4-6}=0,00011$
<i>E. coli</i> клинические	0,560 (0,521; 0,578)	* $p_{1-7}=0,00022$ * $p_{2-7}=0,00014$ * $p_{3-7}=0,000065$ * $p_{4-7}=0,000051$
<i>P. aeruginosa</i> клинические	0,443 (0,417; 0,468)	* $p_{1-8}=0,00050$ * $p_{2-8}=0,00037$ * $p_{3-8}=0,00010$ * $p_{4-8}=0,00006$

Примечание: результаты представлены в виде медианы (*Me*), 25 и 75% квартилей; **p* — уровень статистической значимости различий адгезивных свойств способности к образованию бактериальных биопленок между референсными штаммами и клиническими изолятами при $p < 0,05$.

Таблица 5

Влияние прототипа полнокомпонентного тонкопленочного покрытия на ростовые свойства референс-штаммов и клинических изолятов-возбудителей ППИ, КОЕ/мл

Штамм/варианты опыта	До воздействия	После воздействия прототипа тонкопленочного покрытия
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	2119 (2017; 2165)	1988 (1964; 1990) * $p=0,0035$
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	2014 (1973; 2028)	1824 (1792; 1980) $p=0,079$
<i>E. coli</i> ATCC 25922	1216 (1182; 1234)	992 (976; 1000) * $p=0,0039$
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1228 (1201; 1256)	1139 (1113; 1155) * $p=0,015$
<i>S. aureus</i> клинические	2241 (2227; 2269)	1988 (1964; 2001) * $p=0,0078$
<i>S. epidermidis</i> клинические	2113 (1985; 2134)	1865 (1841; 1904) * $p=0,0019$
<i>E. coli</i> клинические	1276 (1259; 1292)	1219 (1185; 1263) $p=0,822$
<i>P. aeruginosa</i> клинические	1249 (1217; 1277)	1174 (1159; 1188) * $p=0,0042$

Примечание: результаты представлены в виде медианы (*Me*), 25 и 75% квартилей; **p* — уровень статистической значимости различий ростовых свойств референс-штаммов микроорганизмов и клинических изолятов возбудителей ППИ до и после воздействия прототипа тонкопленочного покрытия при $p < 0,05$.

Обсуждение. Основным материалом выбора при изготовлении имплантатов является титан, обладающий необходимыми прочностными свойствами, стойкостью к коррозии и высокой биосовместимостью [10].

Возрастающая частота случаев развития послеоперационных инфекционных осложнений при имплантации металлоконструкций способствует развитию направления исследований, связанных с разработкой модификации их поверхности путем нанесения различных препаратов с широким антимикробным спектром, что призвано существенно повысить срок «выживаемости» имплантатов [11–13].

Сложность разработки подходов к профилактике и лечению ППИ обусловлена формированием на границе взаимодействия абиотической и биотической сред в зоне имплантации бактериальных биопленок, в отношении которых традиционные методы воздействия демонстрируют сравнительно низкую эффективность [14, 15].

Изученные нами клинические изоляты возбудителей инфекционных процессов, полученные от пациентов ортопедического профиля, проявляли усиленные адгезивные свойства по отношению к абиотической поверхности, а также повышенную кинетику нарастания биопленки по сравнению с аналогичными референсными штаммами, о чем сообщают и другие исследователи [16].

Перспективным направлением исследований является применение нанотехнологий с адресной доставкой лекарств с программируемым высвобождением активных компонентов [17]. Известна аддитивная технология лазерного спекания сплава Ti3Al2V с использованием 10 мас.% Ta (10Ta) и 3 мас.% Cu (3Cu), что повышает бактериостатическую активность изделия на 78–86% по отношению к *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Доказана эффективность данной разработки в эксперименте на крысах с переломом бедренной кости, осложненном инфекционным процессом [18].

При проведении нашего исследования были подтверждены бактериостатические свойства разработанных изделий из титана и его сплава с нанесенным на его поверхность тонкопленочным покрытием, содержащим наночастицы оксида меди с дисперсностью 50–70 нм по отношению к клиническим изолятам *S. aureus*, *S. epidermidis* и *P. aeruginosa*.

G. Karabulut и соавт. в 2023 г. также применили наночастицы CuO с аналогичной дисперсностью с целью обеспечения бактериостатического эффекта медицинских изделий, выполненных из нержавеющей стали, и сообщили о положительных результатах эксперимента [19].

Разработанный нами прототип тонкопленочного покрытия позволил добиться ингибирующего влияния на адгезивные свойства и способность к формированию биопленок клиническими штаммами *S. aureus*, *S. epidermidis* и *P. aeruginosa*, полученными от пациентов ортопедического профиля, что подтверждает перспективность разработки подходов к его внедрению в клиническую практику.

Заключение. Разработанный прототип тонкопленочного покрытия в составе изделий из титана и его сплавов снижает факторы патогенности клинических штаммов микроорганизмов за счет выраженного бактериостатического действия и адгезивной активности, а также ингибирования способности к образованию биопленок.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов: исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка средств, эффективных в отношении пленкообразующих микроорганизмов при лечении инфекционных осложнений эндопротезирования суставов», номер государственной регистрации НИОКТР 121032300172–2.

References (Список источников)

1. Kuzmin II, Isaeva MP. The problem of infectious complications in joint replacement. Vladivostok: Dalnauka, 2006; 123 p. (In Russ.) Кузьмин И.И., Исаева М.П. Проблема инфекционных осложнений в эндопротезировании суставов. Владивосток: Дальнаука, 2006; 123 с.
2. Del Curto B, Brunella MF, Giordano C, et al. Decreased bacterial adhesion to surface-treated titanium. Int J Artif Organs. 2005; 28 (7): 718–30. DOI:10.1177/0391398805028007114
3. Hu J, Li H, Wang X, et al. Effect of ultrasonic micro-arc oxidation on the antibacterial properties and cell biocompatibility of Ti-Cu alloy for biomedical application. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2020; (115): 110921. DOI:10.1016/j.msec.2020.110921
4. Parvizi J. Periprosthetic joint infection: Could bearing surface play a role? CeraNews. 2014; (1): 11–2.
5. Stranak V, Rebl H, Wulff H, et al. Deposition of thin titanium-copper films with antimicrobial effect by advanced magnetron sputtering methods. Mat Sci Eng. 2011; 31 (7): 1512–9. DOI: 10.1016/j.msec.2011.06.009
6. Mamonova IA, Matasov MD, Babushkina IV, et al. Study of physical properties and biological activity of copper nanoparticles. Nanotechnologies in Russia. 2013; 8 (5-6): 25–9. (In Russ.) Мамонова И.А., Матасов М.Д., Бабушкина И.В. и др. Изучение физических свойств и биологической активности наночастиц меди. Российские нанотехнологии. 2013; 8 (5-6): 25–9.
7. Balgazarov S, Ramazanov Z, Abilov R, et al. Copper and silver plated implants for periprosthetic knee infection. Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan. 2021; 56 (1): 43–7. (In Russ.) Балгазаров С.С., Рамазанов Ж.К., Абилов Р.С., и др. Применение имплантов с напылением меди и серебром при перипротезной инфекции коленного сустава. Травматология и ортопедия Казахстана. 2021; 56 (1): 43–7.
8. Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: A quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. J Clin Microbiol. 1985; 22 (6): 996–1006. DOI:10.1128/jcm.22.6.996–1006
9. Breakpoint of MIC and diameters of growth inhibition zones for interpretation of sensitivity findings (version 13.0). URL: [\(https://www.antibiotic.ru/library/eucast-eucast-clinical-breakpoints-bacteria-13-0-rus/\(25 Sept 2023\)\)](https://www.antibiotic.ru/library/eucast-eucast-clinical-breakpoints-bacteria-13-0-rus/(25%20Sept%202023)) (In Russ.) Пограничные значения МПК и диаметров зон подавления роста для интерпретации результатов определения чувствительности (версия 13.0). URL: [\(https://www.antibiotic.ru/library/eucast-eucast-clinical-breakpoints-bacteria-13-0-rus/\(дата обращения: 25.09.2023\)\)](https://www.antibiotic.ru/library/eucast-eucast-clinical-breakpoints-bacteria-13-0-rus/(дата%20обращения%20:25.09.2023)).
10. Spriano S, Yamaguchi S, Bains F, Ferraris S. A critical review of multifunctional titanium surfaces: New frontiers for improving osseointegration and host response, avoiding bacteria contamination. Acta Biomater. 2018; (79): 1–22. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.08.013
11. Liventsov VN, Bozhkova SA, Kochish AY, et al. Difficult-to-treat periprosthetic hip infection: Outcomes of debridement. Traumatology and Orthopaedics of Russia. 2019; 25 (4): 88–97. (In Russ.) Ливенцов В.Н., Божкова С.А., Кочиш А.Ю., Артюх В.А., Разоренов В.Л., Лабутин Д.В. Трудноизлечимая перипротезная инфекция тазобедренного сустава: результаты санитизирующих операций. Травматология и ортопедия России. 2019; 25 (4): 88–97. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-88-97
12. Matveeva EL, Gasanova AG, Spirkina ES, et al. Hematological markers of periprosthetic joint infection after revision total hip arthroplasty. Genij Ortopedii. 2023; 29 (5): 512–7. (In Russ.) Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С. и др. Гематологические маркеры перипротезной инфекции при ревизионном эндопротезировании тазобедренного

сустава. Гений ортопедии. 2023; 29 (5): 512–7. DOI:10.18019/1028-4427-2023-29-5-512-517

13. Plakunov VK, Martyanov SV, Teteneva NA, Zhurina MV. Controlling of microbial biofilms formation: Anti- and probiofilm agents. Microbiology. 2017; 86 (4): 402–20. (In Russ.) Плакунов В. К., Мартьянов С. В., Тетенева Н. А., Журина М. В. Управление формированием микробных биопленок: анти- и пробиопленочные агенты. 2017; 86 (4): 402–20.

14. Shabunin AV, Arakelov SE, Dubrov VE, et al. The direction of increasing effectiveness of the treatment of periprosthetic joint infection. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health. 2023; 13 (5): 63–7. (In Russ.) Шабунин А. В., Аракелов С. Э., Дубров В. Э. и др. Направления повышения эффективности лечения перипротезной инфекции. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2023; 13 (5): 63–7. DOI:10.20340/vmi-rvz. 2023.5. CLIN. 4

15. Hu L, Fu J, Zhou Y, et al. Microbiological profiles and antibiotic resistance of periprosthetic joint infection after hip replacement in patients with fracture or non-fracture: A comparative study. J Back Musculoskelet Rehabil. 2023; 36 (1): 147–54. DOI:10.3233/BMR-210319

16. Lisoń J, Taratuta A, Paszenda S, et al. Prospects for preventing biofilm formation for medical purposes. Coatings. 2022; 12 (2): 197. DOI:10.3390/coatings12020197

17. Ahmadi M, Borhan A, Ghorbani-Bidkorbeh F, et al. Nano-targeted drug delivery approaches for bacterial infections. In: Saravanan M, Barabadi H, Mostafavi E, Webster T. (eds.) Emerging nanomaterials and nano-based drug delivery approaches to combat antimicrobial resistance. Elsevier, 2022; p. 139–78. DOI:10.1016/B978-0-323-90792-7.00004-X

18. Bandyopadhyay A, Mitra I, Ciliveri S, et al. Additively manufactured Ti-Ta-Cu alloys for the next-generation load-bearing implants. Int J Extrem Manuf. 2024; 6 (1): 015503. DOI: 10.1088/2631-7990/ad07e7

19. Karabulut G, Ülgen NB, Karakuş S, Toruntay C. Improving the antibacterial and anticorrosive properties of 316L stainless steel by nanocoating copper oxide nanoparticles. Mat Chem Phys. 2023; (308): 128265. DOI:10.1016/j.matchemphys. 2023.128265

20. Guerini M, Condrò G, Friuli V, et al. N-acetylcysteine (NAC) and its role in clinical practice management of cystic fibrosis (CF): A review. Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15 (2): 217. DOI:10.3390/ph15020217

Статья поступила в редакцию 06.09.2023; одобрена после рецензирования 11.11.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 06.09.2023; approved after reviewing 11.11.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Ульянов Владимир Юрьевич — заместитель директора по научной и инновационной деятельности НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, доцент, доктор медицинских наук, v.u.ulyanov@gmail.com, ORCID 0000-0002-9466-8348; **Пичхидзе Сергей Яковлевич** — ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, доктор технических наук, serg5761@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9563-6022; **Рожкова Юлия Юрьевна** — начальник отдела научно-технической информации НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, rozhkova280586@gmail.com, ORCID 0000-0001-9506-5234; **Горякин Максим Владимирович** — старший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук, gorjakinmax@mail.ru, ORCID 0000-0002-7450-3095.

Information about the authors:

Vladimir Yu. Ulyanov — Director for Science and Innovations of the Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Associate Professor, DSc, v.u.ulyanov@gmail.com, ORCID 0000-0002-9466-8348; **Sergey Ya. Pichkhidze** — Leading Researcher of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research of the Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, DSc Tech., serg5761@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9563-6022; **Yulia Yu. Rozhkova** — Head of the Department of Scientific and Technical Information Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, rozhkova280586@gmail.com, ORCID 0000-0001-9506-5234; **Maxim V. Goryakin** — Senior Researcher of the Department of Innovative Projects for Traumatology and Orthopedics of the Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, PhD, gorjakinmax@mail.ru, ORCID 0000-0002-7450-3095.

УДК 616.379–008.64:616.12–005.4:616.132.2–089
EDN: LWXPUH
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904358>

Оригинальная статья

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОАРТЕРИАЛЬНЫХ И АУТОВЕНОЗНЫХ КОНДУИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Г. А. Бояджян, С. А. Донаканян, В. А. Шварц, А. Д. Петросян, А. К. Коасари, М. К. Санакоев, А. Ю. Испирян, Р. Н. Айгумов, Л. А. Бокерия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

COMPARATIVE ASSESSMENT OF SURGICAL MYOCARDIAL REVASCUARIZATION USING AUTOARTERIAL AND AUTOVENOUS CONDUITS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE: IN-HOSPITAL RESULTS

G. A. Boyadzhyan, S. A. Donakanyan, V. A. Shvartz, A. D. Petrosyan, A. K. Koasari, M. K. Sanakoev, A. Yu. Ispiryayn, R. N. Aygumov, L. A. Bockeria

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Для цитирования: Бояджян Г. А., Донаканян С. А., Шварц В. А., Петросян А. Д., Коасари А. К., Санакоев М. К., Испирян А. Ю., Айгумов Р. Н., Бокерия Л. А. Сравнительная оценка хирургической реваскуляризации миокарда с использованием аутоартериальных и аутовенозных кондуитов у пациентов с ишемической болезнью сердца: госпитальные результаты. Саратовский научно-медицинский журнал. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 358–365. EDN: LWXPUH. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904358>

Аннотация. Цель: оценить госпитальные результаты аортокоронарного шунтирования с использованием аутоартериальных и аутовенозных кондуитов. *Материал и методы.* Проведено рандомизированное клиническое исследование. Внутренняя грудная артерия слева использовалась в обеих группах (для шунтирования передней межжелудочковой ветви), остальными кондуитами, в зависимости от распределения в группы, были либо только лучевая артерия или лучевая артерия и большая подкожная вена (исследуемая группа) или только большая подкожная вена (контрольная группа). Изучаемые исходы: госпитальная летальность, инфаркт миокарда (5-й тип), цереброваскулярные события, дыхательная недостаточность, кровотечение, нарушения ритма сердца, острое повреждение почек. *Результаты.* Рандомизированы 27 пациентов: 12 из них вошли в исследуемую группу, а 15 — в контрольную. По операционным и ранним послеоперационным данным не было статистически значимых отличий между группами, кроме длительности пребывания на искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии: в исследуемой группе искусственная вентиляция легких была более длительна, чем в контрольной: 14 (12; 18) ч против 9,3 (5,8; 13) ч, $p=0,034$. Наиболее частые осложнения — нарушения ритма сердца, острое повреждение почек. Не было статистически значимых отличий между группами по изучаемым исходам. Койко-день после операции также статистически значимо не отличался между группами. *Заключение.* В первые дни после операции использование лучевой артерии не обеспечивает значительных преимуществ по сравнению с использованием большой подкожной вены.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, артериальные кондуиты, венозные кондуиты, ишемическая болезнь сердца, осложнения, кардиохирургия

For citation: Boyadzhyan GA, Donakanyan SA, Shvartz VA, Petrosyan AD, Koasari AK, Sanakoev MK, Ispiryayn AYU, Aygumov RN, Bockeria LA. Comparative assessment of surgical myocardial revascularization using autoarterial and autovenous conduits in patients with coronary artery disease: In-hospital results. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (4): 358–365. EDN: LWXPUH. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904358> (In Russ.)

Abstract. *Objective:* to evaluate the hospital results of coronary artery bypass grafting using autoarterial and autovenous conduits. *Material and methods.* A randomized clinical trial was conducted. The internal thoracic artery on the left was used in both groups (for shunting the anterior interventricular branch), the remaining conduits, depending on the distribution into groups, were either only the radial artery or the radial artery and the large subcutaneous vein (the study group) or only the large subcutaneous vein (the control group). The outcomes studied were: hospital mortality, myocardial infarction (type 5), cerebrovascular events, respiratory failure, bleeding, cardiac arrhythmias, acute kidney injury, etc. *Results.* 27 patients were randomized: 12 of whom were included in the study group, and 15 were included in the control group. According to operational and early postoperative data, there were no statistically

significant differences between the groups, except for the duration of stay on a ventilator in the ICU: in the study group, the duration of a ventilator was longer than in the control group: 14 (12; 18) hours versus 9.3 (5.8; 13) hours, $p=0.034$. The most frequent complications were cardiac arrhythmias, as well as AKI. There were no statistically significant differences between the groups according to the outcomes studied. The bed-day after surgery also did not differ statistically significantly between the groups. *Conclusion.* According to the data obtained, it can be concluded that the first days after surgery, the use of the radial artery does not provide significant advantages compared to the use of a large saphenous vein.

Keywords: coronary artery bypass grafting, arterial conduits, venous conduits, coronary heart disease, complications, cardiac surgery

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Несмотря на развитие медикаментозной терапии и интервенционных методов лечения ИБС, в большинстве случаев хирургическая операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) остается методом выбора у этих пациентов [2]. Последние годы как в мире, так и в России наблюдается увеличение проведения общего количества операций АКШ. Например, если в 1997 г. в нашей стране на 1 млн населения приходилось 20 операций АКШ, то в 2015 г. этот показатель вырос до 200 на 1 млн населения [3]. Сегодня в год выполняется примерно 33 тыс. операций АКШ. Современный уровень коронарной хирургии позволяет выполнять АКШ с низкой госпитальной летальностью. Среди ключевых факторов, влияющих на эффективность операции, является проходимость шунтов и долговечность их функционирования, что, в свою очередь, помимо качества наложения анастомоза, зависит от выбора шунтирующего материала и от метода его забора [4]. Наиболее часто используемыми кондуитами считаются левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА), большая подкожная вена (БПВ) и ПВ соответственно, правая внутренняя грудная артерия и лучевая артерия (ЛА).

Многочисленные благоприятные отдаленные результаты маммарно-коронарного шунтирования (МКШ) в дальнейшем предопределили интерес к исследованиям бимаммарно-коронарного шунтирования (биМКШ). БиМКШ показало более высокий показатель выживаемости и снижение частоты повторных вмешательств, но было ассоциировано высоким риском развития раневых осложнений, что вероятно было связано с редукцией кровоснабжения передней стенки грудной клетки [4]. Однако 2018 г. D. P. Taggart и соавт. опубликовали результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования Arterial Revascularization Trial (the ART), в котором сравнивались группы пациентов с биМКШ и МКШ. По результатам анализа не было статистически значимых различий в общей выживаемости, по частоте развития инфаркта миокарда (ИМ), по частоте инсульта и других церебральных событий, инфекционных осложнений ран, между группами биМКШ и МКШ с использованием ЛВГА [5].

БПВ чаще всего используется в качестве венозного кондуита из-за ее многочисленных преимуществ, включая техническую доступность для забора, достаточную длину для шунтирования в любой пораженной области и диаметр, который обычно соответствует диаметру коронарной артерии (КА). Тем не менее высокая травма, полученная во время забора БПВ, представляет собой фактор риска ранней дисфункции кондуита после операции. Проходимость венозных кондуитов, выделенных скелетированно,

по разным данным составляет 70–85% через год после операции и снижается до менее 50% через 10 лет [6].

В 1973 г. известный французский кардиохирург A. Carpentier и соавт. впервые использовали ЛА в качестве артериального кондуита при АКШ [7]. ЛА служит предпочтительным артериальным графтом из-за того, что его диаметр аналогичен диаметру КА, а также из-за его способности адаптироваться к высокому кровяному давлению, что в конечном счете приводит к его хорошей проходимости как в ближайший, так и в отдаленный период [8]. Несколько исследований показали, что проходимость ЛА через год колеблется в пределах 89–92% [9]. Важно отметить, что важным фактором для долгосрочной функциональности ЛА является значительный стеноз КА (более 90% и выше) и отсутствие конкурентного кровотока [9].

Долгосрочное функционирование шунтов — решающий фактор, влияющий на качество и продолжительность жизни пациента, особенно с точки зрения облегчения стенокардии и предотвращения сердечных осложнений. Несмотря на результаты исследований в пользу использования аутоартериальных кондуитов, наиболее часто используемыми остаются венозные кондуиты: в России очень мало медицинских учреждений, активно применяющих аутоартериальную (кроме ЛВГА), тем более полную аутоартериальную, реваскуляризацию [10]. Поскольку важнейшим элементом операции АКШ является выбор подходящего кондуита, мы начали рандомизированное клиническое исследование для оценки результатов использования ЛА в качестве второго кондуита при проведении операции АКШ [11]. В данной статье приводится предварительный анализ собранных данных этого исследования.

Цель — оценить результаты АКШ с использованием аутоартериальных и аутовенозных шунтов.

Материал и методы. Дизайн исследования. Протокол исследования соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации и этическим принципам правительства Российской Федерации в отношении эпидемиологических исследований. Локальный этический комитет одобрил данный протокол исследования на соответствие международным стандартам надлежащей клинической практики. Перед рандомизацией каждый пациент давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения. В исследовании приняли участие пациенты, которым предстояла операция коронарного шунтирования и которые согласились принять участие в исследовании.

Критерии не включения: шунтирование одной КА; возраст до 18 и старше 74 лет; невозможность использования артериальных и венозных кондуитов. Использование ЛА возможно только при условии сохранности ладонных дуг по данным ультразвукового исследования. Кроме этого, для оценки разомкнутости ладонных дуг использовалась проба Аллена;

Ответственный автор — Геворг Арташесович Бояджян
Corresponding author — Gevorg A. Boyadzhyan
Тел.: +7 (968) 5587799
E-mail: boyajyan.gevorg@mail.ru

снижение сократительной функции левого желудочка (ФВ ЛЖ <40%); сопутствующая онкологическая патология, а также онкологическое заболевание в анамнезе, потребовавшее лучевую терапию в области грудной клетки; предшествующие операции на открытом сердце; сопутствующая патология с плохим прогнозом на ближайшие два года.

Рандомизация. Пациенты, которые соответствовали критериям включения/невключения, были распределены на две группы в соотношении 1:1 путем блочной рандомизации методом конвертов, с размером блока 10. Исследуемая группа отнесена к артериальной реваскуляризации, контрольная группа — к венозной.

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой исследования являлась госпитальная летальность. Ко вторичным конечным точкам исследования относились: ИМ (5-й тип), мозговой инсульт (МИ) или нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), дыхательная недостаточность (ДН), кровотечение, нарушения ритма сердца, включая послеоперационную фибрилляцию предсердий (ПОФП), острое повреждение почек (ОПП), инфекционные осложнения общие, инфекционные осложнения раны, имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС), развитие гематомы в области забора кондуитов.

Определения исходов. Развитие ИМ 5-го типа, ассоциированного с АКШ, определялось согласно третьему универсальному определению ИМ [12]. Инсульт или ОНМК или ТИА был поставлен на основании клинических данных, результатов КТ головного мозга, заключения врача-невролога о состоявшемся осложнении. ДН была определена как длительность времени ИВЛ более 24 ч в послеоперационный период. Факт развития ПОФП был определен как эпизод с отсутствием видимых регулярных *p*-волн, появлением *f*-волн и нерегулярных R-R интервалов на электрокардиограмме в течение более 30 с на или по данным суточного ЭКГ-мониторирования по Холтеру. Развитие ОПП идентифицировано в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes): определялось либо при условии повышения уровня креатинина в сыворотке крови $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ ммоль/л) в течение 48 ч, либо как увеличение в $\geq 1,5$ раза от исходного значения в течение 7 дней. Кровотечение рассматривалось как острая кровопотеря в ранний послеоперационный период у пациента, которая потребовала инфузионного введения компонентов крови (плазмы или эритроцитарной массы).

Техника проведения хирургической операции. Операция АКШ выполнялась как на работающем сердце по методике *off-pump*, так и в условиях искусственного кровообращения (ИК) (на параллельной перфузии) доступом из срединной стернотомии. Внутренняя грудная артерия слева использовалась в обеих группах (для шунтирования ПМЖВ), остальными кондуитами в зависимости от распределения в группы были либо только ЛА или ЛА и БПВ (исследуемая группа) или только БПВ (контрольная группа). Возможность выделения ВГА определялась на основании данных ангиографии подключичной артерии. Выделение ВГА осуществлялось скелетированно. Выделение ЛА и БПВ выполнялось классическим способом (рис. 1, 2). ЛА в основном была выделена с левой верхней конечности, билатеральное выделение ЛА отсутствовало (большинству пациентов с правой стороны накануне выполнена



Рис. 1. Интраоперационное выделение большой подкожной вены



Рис. 2. Интраоперационный забор лучевой артерии

коронароангиография, что стало причиной исключения данного кондуита в возможном использовании). Анастомоз с ЛА был только одиночным, секвенциальные дистальные анастомозы с ЛА отсутствовали. ИК осуществлялось путем канюляции аорты и правых отделов двуступенчатой канюлей через ушко правого предсердия. Оценка качества шунтов (тела кондуитов, анастомозов) осуществлялась выполнением интраоперационной шунтографии.

Статистический анализ. Анализ проводился с помощью программ Statistica® Statsoft, и SPSS® Statistics 25.0. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона — *Me* (*Q1*; *Q3*) и частот. Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна — Уитни для количественных переменных и критерий χ^2 Пирсона для категориальных переменных. Для оценки исходов использовали расчет отношения шансов и 95%

доверительный интервал. Статистически значимым считалось различие между группами при $p < 0,05$.

Результаты. За год от начала исследования рассмотрены данные 112 пациентов с ИБС. Согласно критериям включения/невключения рандомизированы 27 пациентов, 13 из которых вошли в исследуемую группу («артерии»), а 14 — в контрольную группу («вены»). В одном случае наблюдалась конверсия: при проведении интраоперационной шунтографии была обнаружена дисфункция артериального шунта,

в результате чего он был заменен на венозный шунт. Таким образом, в итоге из 27 пациентов количество пациентов в исследуемой группе составило 12 человек, в контрольной — 15.

При сравнении исходных клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также исходной медикаментозной терапии группы были сопоставимы и однородны, за исключением ИМТ и частоты применения ингибиторов АПФ в предоперационный период (табл. 1). По операционным и ранним

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов по исходным данным

Параметр	Артерии (n=12)	Вены (n=15)	p
Клинические данные			
Возраст, лет	62,5 (56; 68)	67 (58; 71)	0,170
Мужской пол, %	67	93	0,082
Площадь поверхности тела, м ²	2,08 (1,9; 2,3)	2,14 (2,1; 2,2)	0,558
Вес, кг	91 (84; 102)	93 (85; 95)	0,864
Индекс массы тела, Ед	32,8 (30,6; 34,8)	29,4 (27,1; 30,8)	0,015*
Стенокардия, %	44	47	0,798
Syntax Score	30 (25; 35)	28 (27; 31)	0,663
Диабет, %	33	33	1,000
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	8,3	0	0,263
Артериальная гипертензия, %	100	80	0,106
Перенесенный ИМ, %	33	40	0,726
ОНМК/МИ, %	8,3	6,7	0,872
Курение, %	17	6,7	0,420
ЭхоКГ			
ФВ ЛЖ, %	56 (50; 62)	59 (55; 61)	0,261
Конечный систолический размер, мм	3,7 (3,2; 4,4)	3,4 (3,2; 3,6)	0,305
Конечный диастолический размер, мм	5,4 (4,7; 6,0)	4,9 (4,6; 5,2)	0,146
Конечный систолический объем, мл	49 (38; 80)	44 (35; 51)	0,353
Конечный диастолический объем, мл	119 (94; 159)	108 (88; 121)	0,251
Степень МН	1,5 (1,25; 1,75)	1,5 (1,0; 1,5)	0,506
Лабораторные данные			
Лейкоциты, тыс./мкл	8,2 (7,7; 9,2)	6,7 (6,0; 8,3)	0,124
Гематокрит	44 (42; 45)	43 (39; 46)	0,464
Тромбоциты, тыс./мкл	233 (185; 264)	236 (172; 270)	0,807
Креатинин, мкмоль/л	92 (75; 102)	92 (77; 114)	0,660
Глюкоза крови, ммоль/л	6,4 (5,4; 7,0)	5,7 (5; 7,5)	0,836
Калий, ммоль/л	4,3 (3,9; 4,5)	4,4 (4,2; 4,8)	0,183
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	21 (15; 28)	19 (16; 26)	0,883
Аланинаминотрансфераза, ед/л	23 (17; 33)	21 (16; 26)	0,608
Медикаментозная терапия			
β-адреноблокаторы, %	92	87	0,687
Ингибиторы аденозинпревращающего фермента, %	100	40	0,012*
Блокаторы кальциевых каналов, %	42	47	0,798
Диуретик тиазидный, %	0	0	—
Диуретик петлевой, %	0	0	—
Диуретик калийсберегающий, %	8,3	13	0,687

Параметр	Артерии (n=12)	Вены (n=15)	p
Нестероидные противовоспалительные средства, %	17	0	0,106
Ацетилсалициловая кислота, %	17	20	0,823
Другие дезагреганты, %	25	13	0,446
Нитраты, %	42	40	0,931
Статины, %	100	83	0,931
Низкомолекулярный гепарин/гепарин, %	67	80	0,440

Примечание: Syntax Score — система балльной оценки поражения коронарных артерий; * — различия между контрольной и исследуемой группами статистически значимы.

Таблица 2

Операционные и послеоперационные данные

Параметр	Артерии (n=12)	Вены (n=15)	p
ИК, %	92	87	0,187
Время ИК, мин	95 (90; 110)	110 (93; 127)	0,309
ПМЖВ	100	100	1,000
Диагональная ветвь	42	27	0,420
Ветвь тупого края	33	60	0,176
Огибающая ветвь	17	47	0,107
Intermedia	25	27	0,923
Правая коронарная артерия	33	33	1,000
Задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии	17	33	0,335
Общее количество кондуитов	2,5 (2;3)	3 (2;4)	0,151
Кардиотоническая поддержка, %	83	80	
Адреналин	8,3	13	
Норадреналин	58	73	0,827
Допамин	8,3	0	
Добутамин	8,3	6,7	
Время ИВЛ, ч	14 (12; 18)	9,3 (5,8; 13)	0,034*
Койко-день п/о	7 (7; 8,5)	7 (7; 7)	0,410

Примечание: * — различия между контрольной и исследуемой группами статистически значимы.

послеоперационным данным также не было статистически значимых отличий между группами, кроме длительности пребывания на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в отделениях реанимации и интенсивной терапии: в исследуемой группе продолжительность ИВЛ была более длительной, чем с контрольной: 14 (12; 18) ч против 9,3 (5,8; 13) ч, $p=0,034$ (табл. 2). Койко-день после операции также статистически значимо не отличался между группами.

В табл. 3 представлены изучаемые клинические исходы — первичная и вторичные конечные точки исследования. Частота первичной точки составила 0% в обеих группах. Кроме того, не было ни одного случая развития ИМ, МИ/ОНМК/ТИА, кровотечения, инфекционных осложнений и имплантаций электрокардиостимулятора. Наиболее частыми осложнениями были нарушения ритма сердца, включая ПОФП, а также ОПП. Не было статистически значимых отличий между группами ни по одному исходу (табл. 3).

Обсуждение. В данной работе проанализированы предварительные госпитальные результаты

сравнительного хирургического лечения ИБС с использованием аутоартериальных и аутовенозных кондуитов. В дополнение к ЛВГА-ПМЖВ вторым кондуитом в зависимости от рандомизации был либо ЛА, либо БПВ. Таким образом, третьим и более кондуитом всегда выступала БПВ, то есть использовалась только одна ЛА. Ключевые исходные параметры (клинические, инструментальные и лабораторные) в группах были сопоставимы и значимо не отличались. Только два параметра (ИМТ и частота использования ингибиторов АПФ в предоперационный период) отличались, однако учитывая рандомизированный характер исследования, нами это было расценено как случайность. С большой долей вероятности эти различия нивелируются с увеличением мощности исследования: при включении большего числа пациентов в исследование.

Не было различий по операционным характеристикам: операции с подключением ИК выполнялись в среднем в 90% случаях в обеих группах. Время ИК составило в обеих группах примерно 100 мин. Общее

Таблица 3

Клинические исходы и осложнения

Параметр, n (%)	Артерии (n=12)	Вены (n=15)	ОШ	95% ДИ	p
Госпитальная смерть	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Дыхательная недостаточность	0 (0)	6,7	0,360	0,014–9,681	0,543
ТИА	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Кровотечения	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Нарушения ритма сердца	1 (8,3)	2 (13,3)	1,182	0,065–21,18	0,909
ПОФП	1 (8,3)	1 (6,7)	1,273	0,071–22,72	0,869
ОПП	1 (8,3)	3 (20)	0,363	0,032–4,035	0,410
Инфекционные осложнения общие	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Инфекционные осложнения раны	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Имплантация электрокардиостимулятора	0 (0)	0 (0)	—	—	—
Гематома	1 (8,3)	1 (6,7)	1,273	0,071–22,72	0,869

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

количество кондуитов также статистически значимо не отличалось и составило в исследуемой группе 2,5 (2; 3), а в контрольной группе 3 (2; 4). В ранний послеоперационный период кардиотоническая поддержка в группах значимо не отличалась, но время ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии было выше в группе артериальных кондуитов: 14 (12; 18) ч против 9,3 (5,8; 13) ч в контрольной группе ($p=0,034$). Мы также не обнаружили статистически значимых различий по основным изучаемым событиям — первичной и вторичным конечным точкам исследования. Летальность отсутствовала. Чаще всего встречались такие осложнения, как ОПП, ПОФП, другие нарушения ритма сердца, возникновение гематом, ДН.

Перечисленные ранее нелетальные осложнения, такие как ОПП, ФП в ранний послеоперационный период, ДН, являются частыми осложнениями в кардиохирургии [12–14]. Причины развития данных осложнений многообразны и в основном связаны с возрастом, коморбидной патологией и объемом хирургического вмешательства. Изучая медицинскую литературу, становится ясно, что при выборе кондуита для первичной или последующей реваскуляризации миокарда необходимо уделить внимание его способности эффективно функционировать в течение продолжительного времени. Обсервационные исследования показали, что использование ЛА в качестве вторичного кондуита для АКШ приводит к более высокой выживаемости по сравнению БПВ [12].

Использование ЛВГА для шунтирования к ПМЖВ сегодня рекомендуется в соответствии с международными рекомендациями благодаря ее долговечности. Через 10 лет после операции АКШ проходимость ЛВГА достигает 93%, а через 15 лет — 88% [15]. Что использовать вторым и третьим кондуитом — вопрос остается спорным и нерешенным по сей день.

Рандомизированное исследование RSVP (Radial artery versus Saphenous Vein Patency randomized trial) проводилось с целью сравнения 5-летней проходимости кондуитов из ЛА с венозными кондуитами. В этом исследовании приняли участие 142 пациента. Через 5 лет 105 пациентам проведена шунтография, которая показала проходимость артериальных кондуитов у 98,3% пациентов против 86,4% при шунтировании БПВ. Стеноз наблюдался у 10% пациентов

с трансплантатами ЛА, в то время как у пациентов с трансплантатами ПВ стеноз возникал в 23% случаев [16].

Международное исследование Radial Artery Database включило анализ данных пациентов из пяти рандомизированных клинических испытаний, в которых сравнивалось использование ЛА и ПВ для АКШ. Первичный отчет показал то, что при использовании ЛА наблюдались низкие показатели летальности, ИМ и повторной реваскуляризации миокарда по сравнению с венозными кондуитами при 5-летнем наблюдении [17]. В исследованиях PREVENT-IV наблюдались 1923 пациента, которые перенесли операцию АКШ. Из них 117 шунтированы с использованием ЛА. Частота дисфункции артериального кондуита составила 23%, что было аналогично частоте дисфункции БПВ — 25,2% ($p>0,05$) и было выше, чем частота дисфункции ЛВГА. Клинические исходы в виде общей летальности, ИМ и повторной реваскуляризации не отличались в обеих группах. Через 5 лет после АКШ у пациентов, которым выполнено шунтирование с ЛА, были схожие показатели по частоте остро нарушения мозгового кровообращения с пациентами, у которых проведено шунтирование БПВ [18].

В настоящее время недостаточно крупных рандомизированных исследований и метаанализов, сравнивающих использование ЛА и БПВ в качестве второго и третьего кондуита при АКШ [19, 20]. Между тем большинство проведенных небольших клинических исследований показывают более благоприятные результаты артериальной реваскуляризации.

Ограничения исследования. В этой работе, на наш взгляд, есть как слабые, так и сильные стороны. К ограничениям работы, безусловно, нужно отнести слабую статистическую мощность, связанную с малым количеством включенных пациентов на настоящий момент. Вероятно, с этим связано отсутствие статистической значимости по анализируемым исходам. Тем не менее это можно объяснить недавним началом исследования по времени и жесткими критериями включения и невключения, в результате чего из общей когорты в 112 человек за год в исследование отобраны только 27 пациентов. В этом смысле продолжение набора пациентов необходимо, чтобы исправить это ограничение.

К сильным сторонам работы нужно отнести проспективный и рандомизированный характер исследования, что подразумевает отсутствием влияния различного рода конфаундеров со стороны хирурга, принимающего решение о выборе кондуита. К убедительным факторам можно отнести выполнение работы в одном отделении, по одной методике как выполнения самой операции, так и забора кондуитов. Это способствует формированию более однородной гомогенной группы пациентов, отличающихся только видами изучаемых кондуитов.

Закключение. В этом предварительном анализе, согласно полученным нами статистическим данным, можно сделать вывод о том, что в первые дни после операции использование ЛА не обеспечивает значительных преимуществ по сравнению с использованием БПВ. Мы не обнаружили статистически значимых различий по основным изучаемым событиям — первичным и вторичным конечным точкам исследования. Летальность отсутствовала. Чаще всего встречались такие осложнения, как ОПП, ПОФП, другие нарушения ритма сердца, ДН. Для получения статистически значимых результатов необходимо продолжить исследование с увеличением числа включенных пациентов.

Вклад авторов: авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Работа не имеет коммерческой заинтересованности, а также заинтересованности иных юридических или физических лиц.

References (Список источников)

- Golukhova EZ. Report on the scientific and clinical activity of Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery for 2021 and development prospects. The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases. 2022; 23 (Special Issue): 12–111 (In Russ.) Голухова Е.З. Отчет о научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2021 год и перспективы развития. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2022; Спецвып. (23): 12–111. DOI:10.24022/1810-0694-2022-23S
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019; 40 (2): 87–165. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394
- Bockeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery — 2015. Diseases and congenital defects of the circulatory system. Moscow: A. N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2016. (In Russ.) Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016.
- Bockeria LA, Shvartz VA, Petrosyan AD. Grafts for coronary artery bypass grafting. One question — many opinions. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2022; 64 (1): 9–16. (In Russ.) Бокерия Л.А., Шварц В.А., Петросян А.Д. Выбор кондуитов для коронарного шунтирования. Один вопрос — много мнений. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2022; 1 (64): 9–16. DOI:10.24022/0236-2791-2022-64-1-9-16
- Taggart DP. How I deploy arterial grafts. Ann Cardiothorac Surg. 2018; 7 (5): 690–7. DOI:10.21037/acs. 2018.09.06
- Izzat MB, West RR, Bryan AJ, Angelini GD. Coronary artery bypass surgery: Current practice in the United Kingdom. Br Heart J. 1994; 71 (4): 382–5. DOI:10.1136/hrt. 71.4.382
- Carpentier A, Guermonprez JL, Deloche A, et al. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding

pathological changes in grafts. Ann Thorac Surg. 1973; 16 (2): 111–21. DOI:10.1016/s0003-4975(10)65825-0

8. Martínez-González B, Reyes-Hernández CG, Quiroga-Garza A, et al. Conduits used in coronary artery bypass grafting: A review of morphological studies. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 23 (2): 55–65. DOI:10.5761/atcs.ra.16-00178

9. Cao C, Manganas C, Horton M, et al. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous vein in coronary artery bypass graft surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 146 (2): 255–61. DOI:10.1016/j.jtcvs.2012.07.014

10. Bockeria LA, Pursanov MG, Vartanov PV, Losev VV. Long-term results of coronary artery bypass surgery using various conduits. Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva RAMN (Bulletin of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS). 2018; 19 (1): 5–13. (In Russ.) Бокерия Л.А., Пурсанов М.Г., Вартанов П.В., Лосев В.В. Отдаленные результаты операции коронарного шунтирования с использованием различных кондуитов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2018; 19 (1): 5–13. DOI:10.24022/1810-0694-2018-19-1-5-13

11. Petrosyan AD, Bockeria LA, Shvartz VA, et al. Arterial and venous conduits in IHD surgery. Prospective, randomized clinical trial. XXIV Annual session A. N. Bakulev. Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva RAMN (Bulletin of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS). 2021; 22 (S3): 51. (In Russ.) Петросян А.Д., Бокерия Л.А., Шварц В.А. и др. Артериальные и венозные кондуиты в хирургии ИБС. Проспективное, рандомизированное клиническое исследование. XXIV Ежегодная сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22 (S3): 51.

12. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Association of radial artery graft vs saphenous vein graft with long-term cardiovascular outcomes among patients undergoing coronary artery bypass grafting. JAMA. 2020; 324 (2): 179–87. DOI:10.1001/jama.2020.8228

13. Massoth C, Zarbock A, Meersch M. Acute kidney injury in cardiac surgery. Crit Care Clin. 2021; 37 (2): 267–78. DOI:10.1016/j.ccc.2020.11.009

14. Baeza-Herrera LA, Rojas-Velasco G, Márquez-Murillo MF, et al. Atrial fibrillation in cardiac surgery. Fibrilación auricular en cirugía cardíaca. Arch Cardiol Mex. 2019; 89 (4): 348–59. DOI:10.24875/ACM.19000134

15. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. J Am Coll Cardiol. 2022; (79): e21–129. DOI:10.1016/j.jaccas.2021.09.025

16. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial Artery Versus Saphenous Vein Patency (RSVP) trial investigators. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: Five-year angiographic follow-up. Circulation. 2008; 117 (22): 2859–64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.736215

17. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. RADIAL Investigators. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. Engl J Med. 2018; 378 (22): 2069–77. DOI:10.1056/NEJMoA1716026

18. Jawitz OK, Cox ML, Ranney D, et al. Outcomes following revascularization with radial artery bypass grafts: Insights from the PREVENT-IV trial. Am Heart J. 2020; (228): 91–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.08.001

19. Dimagli A, Soletti G Jr, Harik L, et al. Angiographic outcomes for arterial and venous conduits used in CABG. J Clin Med. 2023; 12 (5): 2022. DOI:10.3390/jcm12052022

20. Gaudino M, Alexander JH, Bakaeen FG, et al. Randomized comparison of the clinical outcome of single versus multiple arterial grafts: The ROMA trial — rationale and study protocol. Eur J Cardiothorac Surg. 2017; 52: 1031–40. DOI:10.1093/ejcts/ezx358

Статья поступила в редакцию 03.10.2023; одобрена после рецензирования 12.10.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 03.10.2023; approved after reviewing 12.10.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Георг Арташесович Бояджян — аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсов аритмологии и клинической электрофизиологии, boyajyan.gevorg@mail.ru, ORCID 0000-0001-5790-1932; **Сергей Агванович Донаканян** — профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, заведующий от-

деления хирургического лечения интерактивной патологии, доктор медицинских наук, sadonakanyan@bakulev.ru, ORCID 0000-0003-0942-2931; **Владимир Александрович Шварц** — профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, доктор медицинских наук, vashvarts@bakulev.ru, ORCID 0000-0002-8931-0376; **Андрей Давидович Петросян** — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения интерактивной патологии, кандидат медицинских наук, adpetrosyan@bakulev.ru, ORCID 0000-0002-0001-0693; **Антон Каренович Коасари** — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения интерактивной патологии, кандидат медицинских наук, akkoasary@bakulev.ru, ORCID 0000-0003-3205-4700; **Мераб Константинович Санакоев** — доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения интерактивной патологии, кандидат медицинских наук, mksanakoev@bakulev.ru, ORCID 0000-0002-1422-9733; **Артак Юрьевич Испириян** — старший научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, кандидат медицинских наук, ayispiryan@bakulev.ru, ORCID 0000-0001-6830-0411; **Расул Насрулаевич Айгузов** — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения интерактивной патологии, maygumov@bk.ru, ORCID 0000-0003-1456-5478; **Лео Антонович Бокерия** — заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, leoan@bakulev.ru, ORCID 0000-0002-6180-2619.

Information about the authors:

Gevorg A. Boyadzhyan — Post-graduate Student of the Department of Cardiovascular Surgery from the courses of Arrhythmology and Clinical Electrophysiology, boyajyan.gevorg@mail.ru, ORCID 0000-0001-5790-1932; **Sergey A. Donakanyan** — Professor of the Department of Cardiovascular Surgery from the courses of Arrhythmology and Clinical Electrophysiology, Chair of the Division for Surgical Treatment of Interactive Pathology, DSc, sadonakanyan@bakulev.ru, ORCID 0000-0003-0942-2931; **Vladimir A. Shvartz** — Professor of the Department of Cardiovascular Surgery from the courses of Arrhythmology and Clinical Electrophysiology, Principal Research Scientist of Division for Surgical Treatment of Interactive Pathology, DSc, vashvarts@bakulev.ru, ORCID 0000-0002-8931-0376; **Andrey D. Petrosyan** — Cardiovascular Surgeon of Division for Surgical Treatment of Interactive Pathology, Ph.D., adpetrosyan@bakulev.ru, ORCID 0000-0002-0001-0693; **Anton K. Koasari** — Cardiovascular Surgeon of Division for Surgical Treatment of Interactive Pathology, Ph.D., akkoasary@bakulev.ru, ORCID 0000-0003-3205-4700; **Merab K. Sanakoev** — Assistant Professor of the Department of Cardiovascular Surgery from the courses of Arrhythmology and Clinical Electrophysiology, Cardiovascular Surgeon of Division for Surgical Treatment of Interactive Pathology, Ph.D., mksanakoev@bakulev.ru, ORCID 0000-0002-1422-9733; **Artak Y. Ispiryan** — Senior Research Scientist of Division for Surgical Treatment of Interactive Pathology, Ph.D., ayispiryan@bakulev.ru, ORCID 0000-0001-6830-0411; **Rasul N. Aygumov** — Cardiovascular Surgeon of Division for Surgical Treatment of Interactive Pathology, maygumov@bk.ru, ORCID 0000-0003-1456-5478; **Leo A. Bockeria** — Head of the Department of Cardiovascular Surgery from the courses of Arrhythmology and Clinical Electrophysiology, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, DSc, leoan@bakulev.ru, ORCID 0000-0002-6180-2619.

УДК 616.341-006-06-039.42:616.34-007.44] –089 (045)

Клинический случай

EDN: GCLMIC

<https://doi.org/10.15275/ssmj1904365>

ИНВАГИНАЦИЯ С ЧАСТИЧНЫМ НАРУШЕНИЕМ ПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С. Н. Потахин, Д. Г. Рехен, Н. А. Наволокин, М. Ю. Трещев

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

INTUSSUSCEPTION WITH PARTIAL INTESTINAL OBSTRUCTION AS A RARE COMPLICATION OF SMALL INTESTINE TUMOR (CLINICAL CASE)

S. N. Potakhin, D. G. Rehen, N. A. Navolokin, M. Yu. Treshchev

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: **Потахин С. Н., Рехен Д. Г., Наволокин Н. А., Трещев М. Ю.** Инвагинация с частичным нарушением проходимости кишечника как редкое осложнение опухоли тонкой кишки (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 365–369. EDN: GCLMIC. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904365>

Аннотация. Приводится клинический случай тонко-тонкокишечной инвагинации с частичным нарушением проходимости кишечника как редкое осложнение опухоли тонкой кишки у взрослых. Данное наблюдение демонстрирует вариант клинических проявлений инвагинации, особенности ее дооперационной диагностики и важность своевременного обследования тонкой кишки.

Ключевые слова: инвагинация тонкой кишки у взрослых, гамартомный полип тонкой кишки, частичная кишечная непроходимость

For citation: **Potakhin SN, Rehen DG, Navolokin NA, Treshchev MYu.** Intussusception with partial intestinal obstruction as a rare complication of small intestine tumor (clinical case). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (4): 365–369. EDN: GCLMIC. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904365> (In Russ.)

Abstract. A clinical case of small intestine intussusception with partial intestinal obstruction as a rare complication of small intestine tumor in adults is presented. This case demonstrates a variant of clinical signs of intussusceptions, features of preoperative diagnosis and importance of appropriate investigation of small intestine.

Keywords: partial intestinal obstruction, tumor of the small intestine, intussusception of the small intestine in adults

Введение. Инвагинацию кишечника чаще всего рассматривают как причину острой кишечной непроходимости (ОКН). У взрослых инвагинация

кишечника встречается редко и составляет всего 1% от всех случаев ОКН [1–3]. Между тем не всегда инвагинация кишечника вызывает полную непроходимость желудочно-кишечного тракта. Описаны случаи «хронической инвагинации», когда инвагинат был случайной находкой при ультразвуковом (УЗИ) или компьютерном томографическом

Ответственный автор — Сергей Николаевич Потахин

Corresponding author — Sergey N. Potakhin

Тел.: +7 (927) 2207451

E-mail: potakhin_sn@rambler.ru

(КТ) исследованиях [3, 4]. По данным литературы, до 90% случаев инвагинации кишечника у взрослых имеют органическую причину, идиопатическая инвагинация встречается в 11,7–19,3% наблюдений [5]. Среди органических причин чаще всего встречаются опухоли, хотя описаны случаи, в которых причиной инвагинации был дивертикул Меккеля [2, 6], воспалительные изменения кишки, энтеролитиаз [3] и даже интестинальный зонд [7, 8].

При полном нарушении проходимости кишечника диагностика осложнения и выбор лечебной тактики, как правило, не вызывают затруднений [9, 10]. В прочих ситуациях клиническая картина вариабельна, что обусловлено разнообразной локализацией новообразований, сочетанием признаков нарушения пассажа содержимого по кишечнику, кишечного кровотечения и других проявлений опухолевого процесса [1–3, 11, 12]. В этих случаях у хирургов нет однозначного мнения в отношении тактики, выбора хирургического доступа и объема требуемого вмешательства.

Цель — разобрать редкий случай возникновения тонко-тонкокишечной инвагинации при одиночном полипе Пейтца — Егерса у пациентки 21 года для лучшего понимания клинической картины заболевания и повышения точности диагностики.

Получено письменное информированное согласие пациентки на публикацию данных из истории болезни.

Описание клинического случая. Пациентка С. 21 года госпитализирована 08.08.2022 в 12:45 в хирургическое отделение ГУЗ «Саратовская государственная клиническая больница №1 им. Ю.Я. Гордева» с жалобами на схваткообразные боли в животе, беспокоившие ее в течение 3 нед. Больная также отмечала тошноту, ежедневную рвоту и жидкий стул до 2–3 раз в сут.

Подобные боли периодически возникали на протяжении 2 лет, чаще были кратковременными, проходили самостоятельно или после приема спазмолитиков. Обследовалась амбулаторно, включая КТ-исследование брюшной полости и колоноскопию, при этом грубой органической патологии обнаружено не было. Из анамнеза выяснено, что в течение 6 лет страдает анемией, генез которой не был установлен. За 2 нед до госпитализации при подготовке к колоноскопии после приема слабительного в водянистом стуле пациентка обнаружила примесь крови.

25.07.2022 в 14.45 пациентке амбулаторно выполнено УЗИ брюшной полости, при котором в полости таза визуализировано «многослойное образование,

размерами 56×31×35 мм, образованное петлями тонкой кишки, имеющее тубулярную структуру (в поперечном направлении «симптом мишени»); стенка кишки утолщена, гипоехогенная, вне данного образования перистальтика сохранена, активная». Другой патологии выявлено не было, а в заключении указано, что нельзя исключить тонко-тонкокишечную инвагинацию без признаков кишечной непроходимости. В тот же день в 15:58 пациентка госпитализирована в хирургический стационар. При первичном осмотре данных за ОКН выявлено не было. В описании органов пищеварения указаний на наличие патологического образования в животе нет. На обзорной рентгенограмме живота — без патологии, пассажа бария при повторных исследованиях своевременный. На фоне инфузионной и спазмолитической терапии состояние улучшилось. УЗИ органов брюшной полости не повторяли; в заключении КТ от 01.08.2022 указано, что «признаков патологических изменений органов брюшной полости не определяется». В общем анализе крови выявлена анемия (эритроциты — $3,88 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 100 г/л). Пациентка выписана 01.08.2022 с рекомендациями наблюдения у гастроэнтеролога. Боли в животе возобновились на следующий день, и 08.08.2022 она вновь обратилась за медицинской помощью.

При повторной госпитализации — состояние средней тяжести. Температура тела $36,8^{\circ}C$. Кожные покровы обычной окраски. Тахикардии не было. Артериальное давление 120 и 70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, участвует в дыхании, симметричен. При пальпации справа над лоном нечетко определялось образование 10×5 см, мягко-эластической консистенции, умеренно болезненное и ограниченно подвижное. Симптомов раздражения брюшины, шума плеска не было. Перистальтика выслушивалась. Газы отходили. Стул был жидкий однократно. Исследование *per rectum* — без особенностей. При обзорной рентгенографии органов брюшной полости патологии не выявлено.

В 13:25 выполнено УЗИ органов брюшной полости, при котором врачом функциональной диагностики поставлен предварительный диагноз «инвагинация кишечника». На представленных рисунках отчетливо виден инвагинат, что в руководствах по УЗ-диагностике описан как «симптом мишени» (рис. 1) в поперечном сечении и «симптом псевдопочки», или «клешни краба» (рис. 2), в продольном сечении. Размер образования составил 84×45×46 мм.



Рис. 1. «Симптом мишени» при ультразвуковом исследовании



Рис. 2. «Симптом псевдопочки» при ультразвуковом исследовании



Рис. 3. Тонко-тонкокишечный инвагинат



Рис. 4. Препарат: участок тонкой кишки с полипом на широком основании и участком изъязвления (полип рассечен)

Перистальтика кишки вне образования была сохранена, но в брюшной полости определялось небольшое количество жидкости.

При контрольной рентгенографии брюшной полости в 16:00 контраст частично определялся в атоничном желудке, уровни жидкости не визуализировались. С учетом данных обследования выставлены показания к диагностической лапароскопии. Начало операции в 16:45 (оперирующий хирург — Д.Г. Рехен). При ревизии выявлено, что петли тонкой кишки незначительно раздуты, имеется умеренное количество серозного выпота. Обнаружен тонко-тонкокишечный инвагинат. Попытка эндоскопической дезинвагинации оказалась безуспешной. Выполнена срединная лапаротомия. На расстоянии примерно 70 см от илеоцекального угла обнаружен инвагинат подвздошной кишки протяженностью около 40 см, который не вызывал полную непроходимость кишечника (рис. 3).

Выполнена дезинвагинация. Жизнеспособность инвагинированного участка кишки сомнений не вызвала. При дальнейшей ревизии в инвагинированной петле кишки пальпаторно обнаружено опухолевидное образование, диаметром приблизительно 3 см, эластической консистенции, не прорастающее серозную оболочку. Увеличенных лимфоузлов и других очаговых образований не выявлено. Выполнена резекция тонкой кишки с опухолью с наложением тонко-тонкокишечного анастомоза «бок в бок». В препарате имелось полиповидное образование на широком основании с участком изъязвления, что, по всей видимости, и являлось причиной длительной анемии из-за повторяющихся нетяжелых кишечных кровотечений (рис. 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений. В общем анализе крови сохранялась умеренная анемия (эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 94 г/л). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 10-е сут. после операции.

При первичном гистологическом исследовании препарата дано заключение о наличии гиперпластического полипа. Однако при пересмотре препарата на кафедре патологической анатомии (доцент Н.А. Наволокин) описана типичная гистологическая картина одиночного полипа Пейтца — Егерса (рис. 5, 6).

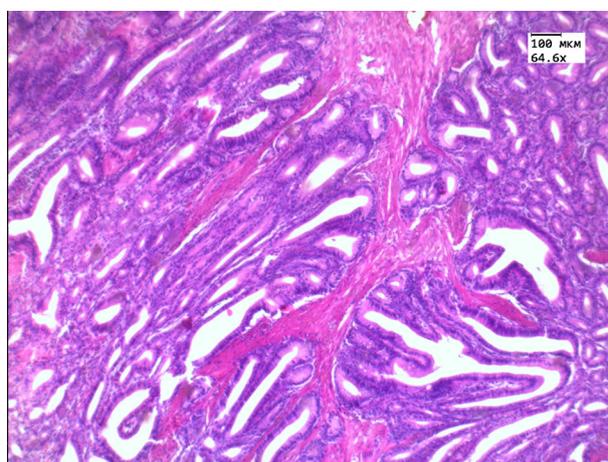


Рис. 5. Микрофотография одиночного полипа Пейтца — Егерса. Представлен гиперплазированный железистый эпителий, с древовидно ветвящейся стромой, состоящей из гладкомышечных клеток

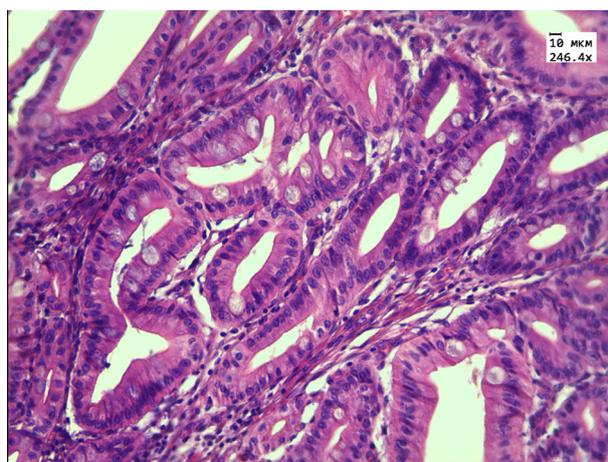


Рис. 6. Микрофотография одиночного полипа Пейтца — Егерса. Железистый эпителий местами напоминает слизистую оболочку матки. В гиперплазированных железах на отдельных участках — большое количество бокаловидных клеток, единичные удлинённые железы, местами изогнутые и спиралевидные. В отдельных железах отмечается дисплазия low grade. Имеются участки изъязвления слизистой

Пациентка осмотрена через 10 мес. после операции. Отмечает улучшение состояния. Боли в животе не беспокоят. Аппетит сохранен. Стул ежедневный, без особенностей. При физикальном исследовании патологии не выявлено. В общем анализе крови все показатели соответствуют норме, признаков анемии нет.

Обсуждение. В представленном случае клиническая картина инвагинации достаточно типична. Схожая симптоматика описывается разными авторами [1–3]. Чаще всего встречаются симптомы: боль в животе, рвота, тошнота, диарея, гематохезис, пальпируемое образование в животе. Длительность таких проявлений варьирует от 2 дней до года [3].

Из дополнительных методов исследования основная роль отводится УЗИ и КТ-исследованию. Диагностическая точность КТ-исследования достигает 100%, а УЗИ — только 50% [1, 3, 9]. В нашем случае инвагинация была дважды верно диагностирована при УЗИ, в то время как КТ-исследование не подтвердило диагноз.

Признаки полной кишечной непроходимости встречаются менее чем в 20% случаев [1]. Следовательно, отсутствие симптомов ОКН не исключает инвагинацию. При установленном диагнозе инвагинации кишечника без признаков ОКН возможно выбрать оптимальное время для операции, например отложить операцию до утра или выполнить ее в плановом порядке [4, 13].

В зарубежной литературе часто затрагивается вопрос хирургического доступа и объема вмешательства с учетом наличия злокачественного новообразования, локализации инвагината, степени инвагинации и изменений в стенке кишки [2].

В большинстве случаев начинать операцию рекомендуют с лапароскопии. Лапароскопический доступ сегодня позволяет выполнить весь объем хирургического вмешательства [2, 12, 13, 14]. Однако есть мнение также о том, что для дезинвагинации и дальнейших манипуляций необходима лапаротомия [4, 9, 11]. На выбор доступа, безусловно, влияет степень запущенности ОКН. Наиболее частыми причинами конверсии при инвагинации являются плохая визуализация и необходимость резекции кишки. Немаловажную роль играет оснащенность лечебного учреждения и опыт хирурга [2, 9].

Дискуссию в литературе вызывает и необходимость дезинвагинации. В отдельных источниках указывается то, что дезинвагинация опасна, может вызвать перфорацию кишки или диссеминацию при опухоли [15]. Большинство авторов придерживаются мнения о необходимости дезинвагинации, прежде всего для уменьшения объема резекции при протяженных инвагинациях. Уточняется, что манипуляции требуют осторожности и понимания, когда необходимо остановиться [16]. При ОКН и выраженных изменениях стенки кишки от дезинвагинации следует воздержаться [2].

Определить злокачественность образования, ставшей причиной инвагинации, во время операции бывает трудно. Вероятность выявления злокачественной опухоли зависит от локализации. В тонкой кишке злокачественный характер опухоли был подтвержден в среднем в 22,5% случаев, в илеоцекальном переходе — в 36,9% случаев, а в толстой кишке — у 46,5% пациентов с инвагинацией, вызванной опухолью [5]. Следовательно, локализация инвагината является еще одним критерием для принятия

решения о возможности дезинвагинации и выборе объема операции.

При синдроме Пейтца — Егерса чаще наблюдается гамартоматозный полипоз тонкой кишки, но встречаются и одиночные полипы [17]. Даже при отсутствии других признаков синдрома Пейтца — Егерса, в частности меланиновой пигментации кожи и слизистых оболочек, нельзя исключить данное заболевание. Пациентка была предупреждена о повышенном риске развития онкологических заболеваний на фоне данного синдрома и необходимости регулярного обследования.

Гамартомные полипы являются частой причиной инвагинации кишечника. Доброкачественный характер полипов Пейтца — Егерса позволяет ограничиться экономной резекцией кишки, особенно при множественном поражении. В качестве варианта лечения для сохранения длины кишечника даже предлагается дезинвагинация с последующей энтеро- и полипэктомией [3].

Заключение. Таким образом, улучшение результатов диагностики и лечения тонкокишечной инвагинации у взрослых может быть достигнуто за счет правильной интерпретации клинических данных и данных дополнительных методов исследования с учетом знаний об особенностях течения этого редкого заболевания.

Следует также подчеркнуть, что при кажущейся неспецифичности клинических проявлений опухолей тонкой кишки упорное повторение симптомов с высокой вероятностью свидетельствует об органическом поражении кишечника. У таких пациентов необходимо использовать весь арсенал средств современной диагностики, включая баллонную и капсульную энтероскопию.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявляется. Подготовка статьи не имела финансовой поддержки.

References (Список источников)

- Honjo H, Mike M, Kusanagi H, Kano N. Adult intussusception: A retrospective review. *World J Surg.* 2015; 39 (1): 134–8. DOI: 10.1007/s00268-014-2759-9
- Yüksel A, Coşkun M. Laparoscopic surgery for adult intussusception: Case series. *Turk J Gastroenterol.* 2021; 32 (8): 611–5. DOI: 10.5152/tjg. 2020.19835
- Álvarez-Bautista FE, Moctezuma-Velázquez P, Pimienta-Ibarra AS, et al. Adult intussusception: Still a challenging diagnosis for the surgeon. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022; 6: S2255-534X (22) 00073–1. DOI: 10.1016/j.rgmex.2022.06.009
- Mathis KL. Expert commentary on adult. *Dis Colon Rectum.* 2021; 64 (6): 648–9. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002043
- Hong KD, Kim J, Ji W, Wexner SD. Adult intussusception: A systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2019; 23 (4): 315–24. DOI: 10.1007/s10151-019-01980-5
- Hejazi P, Yousefi S, Hemmati H, et al. Intussusception of the bowel in a young woman: A case report. *Clin Case Rep.* 2022; 10 (9): e6309. DOI: 10.1002/ccr3.6309
- Hu Q, Sun Y, Shi J. A case of iatrogenic intussusception in adults: A rare case. *BMC Surg.* 2021; 21 (1): 271. DOI: 10.1186/s12893-021-01268-2
- Dutta S, Gaur NK, Reddy A, et al. Antegrade jejunojejunal intussusception: An unusual complication following feeding jejunostomy. *Cureus.* 2021; 13 (2): e13264. DOI: 10.7759/cureus.13264
- Rajput D, David LE, Sharma O, et al. Adult left colocolic intussusception successfully managed by left hemicolectomy and primary anastomosis. *Surg J (N Y).* 2022; 8 (1): e65–8. DOI: 10.1055/s-0042–1742751

10. Poudel D, Lamichhane SR, Ajay KC, Maharjan N. Colocolic intussusception secondary to colonic adenocarcinoma with impending caecal perforation in an elderly patient: A rare case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022; 94: 107093. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107093
11. Song SO, Kim MS, Lee KH, Choi SJ. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the small intestine with distant endobronchial metastasis presenting as intussusception: A case report. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi.* 2021; 82 (5): 1304–9. DOI: 10.3348/jksr.2020.0181 [In Korean]
12. Nakamura K, Shibasaki S, Yamada S, et al. Totally laparoscopic resection using delta-shaped anastomosis of jejunal leiomyosarcoma with intussusception at the angle of Treitz: A case report. *Surg Case Rep.* 2022; 8 (1): 180. DOI: 10.1186/s40792-022-01541-3
13. Cerdán Santacruz C, García Septiem J. Adult intestinal intussusception: Practical issues and concerns. *Dis Colon Rectum.* 2021; 64 (4): 645–8. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002045
14. Siow SL, Goo ZQ, Mahendran HA, Wong CM. Laparoscopic versus open management of adult intussusception. *Surg Endosc.* 2020; 34 (10): 4429–35. DOI: 10.1007/s00464-019-07220-z
15. Garg PK, Jain BK. Reduction of adult intussusception: More harm than benefit. *World J Surg.* 2015; 39 (10): 2606. DOI: 10.1007/s00268-015-3074-9
16. Honjo H, Mike M, Kano N, Kusanagi H. Reduction of adult intussusception: More benefit than harm: Reply. *World J Surg.* 2015; 39 (10): 2607. DOI: 10.1007/s00268-015-3123-4
17. Montgomery EA, Voltaggio L. Interpretation of biopsies of the digestive tract. *Neoplasms. Transl. from English, ed. P.G. Malkov. Vol. 2. Moscow: Practical Medicine, 2019; 432 p. (In Russ.)* Монгомери Э.А., Вольтаджо Л. Интерпретация биопсий пищеварительного тракта. Новообразования. Пер. с англ., под ред. П.Г. Малькова. Т. 2. М.: Практическая медицина, 2019; 432 с.

Статья поступила в редакцию 04.09.2023; одобрена после рецензирования 21.09.2023; принята к публикации 24.11.2023.
The article was submitted 04.09.2023; approved after reviewing 21.09.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

С. Н. Потахин — заведующий кафедрой госпитальной хирургии, доктор медицинских наук, potakhin_sn@rambler.ru, ORCID 0000-0002-4159-3047; **Д. Г. Рехен** — доцент кафедры госпитальной хирургии, кандидат медицинских наук, rehendg@mail.ru, ORCID 0000-0001-8894-8792; **Н. А. Наволокин** — доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук, nik-navolokin@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7876-9758; **М. Ю. Трещев** — ассистент кафедры госпитальной хирургии, mtresev44@gmail.com, ORCID 0000-0001-7164-1567.

Information about the authors:

S. N. Potakhin — Head of the Hospital Surgery Department, DSc, potakhin_sn@rambler.ru, ORCID 0000-0002-4159-3047; **D. G. Rehen** — Assistant Professor of the Hospital Surgery Department, PhD, rehendg@mail.ru, ORCID 0000-0001-8894-8792; **N. A. Navolokin** — Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, PhD, nik-navolokin@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7876-9758; **M. Yu. Treshchev** — Instructor of the Hospital Surgery Department, mtresev44@gmail.com, ORCID 0000-0001-7164-1567.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

М. А. Симонян¹, В. А. Клочков¹, И. А. Гордеев¹, Т. Ю. Калюта¹, А. Р. Киселев^{1,2}, В. И. Гриднев¹, О. М. Посненкова¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF ANEMIC PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (SYSTEMATIC REVIEW)

М. А. Simonyan¹, V. A. Klochkov¹, I. A. Gordeev¹, T. Yu. Kalyuta¹, A. R. Kiselev^{1,2}, V. I. Gridnev¹, O. M. Posnenkova¹

¹Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Для цитирования: Симонян М. А., Клочков В. А., Гордеев И. А., Калюта Т. Ю., Киселев А. Р., Гриднев В. И., Посненкова О. М. Клинические характеристики и исходы пациентов с анемией и ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (систематический обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 370–377. EDN: JNPAAV. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904370>

Аннотация. Цель: дать клиническую характеристику и оценить долгосрочные исходы пациентов с ишемической болезнью сердца и анемическим синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Методика написания обзора. Систематический обзор выполнен по методологии PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka. Глубина поиска — с 2000 по 2022 г. В обзор включено 16 оригинальных исследований. Заключение. Показано, что пациенты с анемией, перенесшие реваскуляризацию, достоверно старше, чаще мужского пола по сравнению с пациентами без анемии. Риск неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных исходов (инфаркта, инсульта, большого кровотечения, смерти от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин) достоверно повышается при наличии анемии даже при незначительном снижении уровня гемоглобина по критериям Всемирной организации здравоохранения (менее 130 г/л для мужчин и менее 120 г/л для женщин). При этом большинство пациентов не соответствуют даже легкой степени анемии согласно федеральным клиническим рекомендациям (гемоглобин 90–110 г/л). Наиболее выраженным влияние анемии на исходы становится после 12 мес. с момента вмешательства на коронарных артериях.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, анемия, анемический синдром, прогноз

For citation: Simonyan MA, Klochkov VA, Gordeev IA, Kalyuta TYu, Kiselev AR, Gridnev VI, Posnenkova OM. Clinical characteristics and outcomes of anemic patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention (systematic review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (4): 370–377. EDN: JNPAAV. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904370> (In Russ.)

Abstract. Objective: to explore clinical characteristics and the influence of anemic syndrome on long-term outcomes of patients with coronary artery disease underwent percutaneous coronary intervention (PCI). Review writing methodology. A systematic review was performed according to PRISMA methodology using PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka databases. Search depth — from 2000 to 2022. The review included 16 original studies. Conclusion. It was shown that the patients with PCI and anemia were older, predominantly male sex as compared with patients without anemic syndrome. The risk of adverse short- and long-term outcomes (myocardial infarction, stroke, major bleeding, cardiovascular and non-cardiovascular death) was significantly increased in anemic patients even with a slight decrease in hemoglobin according to WHO criteria (less than 130 g/l for men and less than 120 g/l for women). But majority of patients were not fit with the criteria of light grade of anemia according federal clinical guidelines (hemoglobin 90–110 g/l). The influence of anemia on outcomes becomes the most significant 12 months after PCI.

Keywords: coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, anemia, anemic syndrome, outcomes

Введение. Количество малоинвазивных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в частности стентирования коронарных

сосудов, неуклонно увеличивается [1–2]. Улучшается качество данного вида процедур и уменьшается количество осложнений [3–6], отодвигается возрастной порог [7], расширяется диапазон клинического применения, в частности появляется возможность применения этой процедуры при различных коморбидных состояниях, сопутствующих ИБС [8], заметную

Ответственный автор — Ольга Михайловна Посненкова
Corresponding author — Olga M. Posnenkova
Тел.: +7 (905) 3803907
E-mail: posnenkova@cardio-it.ru

часть которых составляют нарушения кислородтранспортной функции крови [9].

Распространенность анемии среди пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), составляет, по данным рандомизированных контролируемых исследований [10], от 10 до 23% и с частотой более 30% — в обсервационных регистрах [11]. Снижение гемоглобина и даже латентный железодефицит оказывают существенное влияние на качество жизни и прогноз больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [12–14]. В текущих отечественных и зарубежных клинических руководствах по ведению больных с ИБС, подвергшихся чрескожным вмешательствам, нет рекомендаций относительно пациентов с анемией. Вместе с тем данный контингент в основном представлен лицами старше 50–60 лет со множественными сопутствующими заболеваниями и более обширным и сложным поражением коронарных сосудов, что связано с худшими результатами после ЧКВ [12, 15].

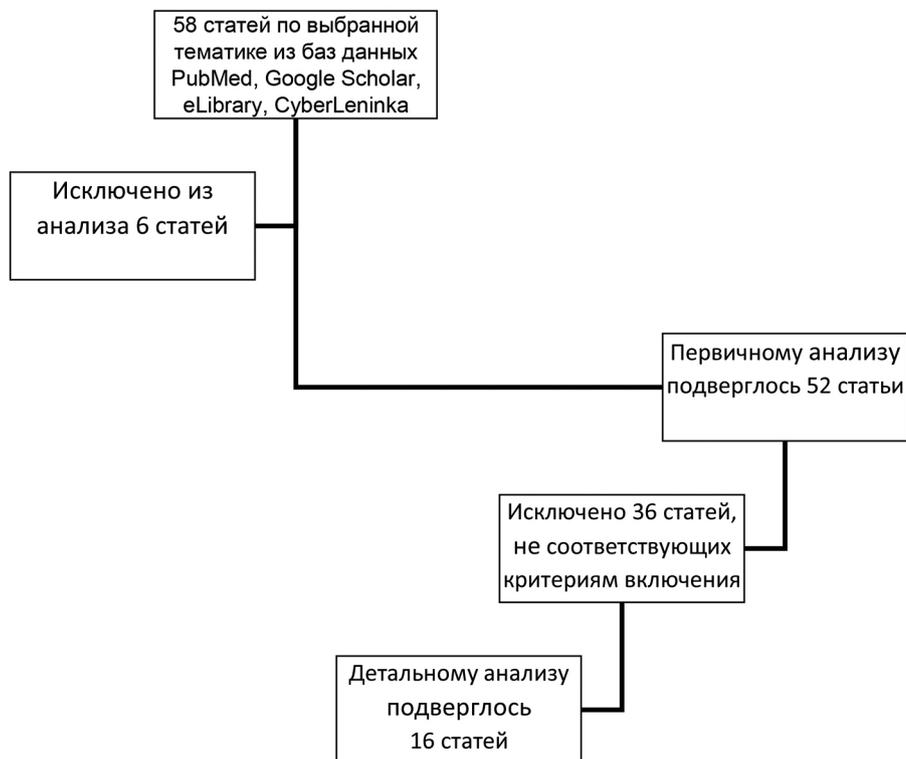
Во многих исследованиях сообщалось, что наличие исходной анемии при ИБС, в том числе при остром коронарном синдроме (ОКС), независимо от других факторов связано со смертностью [16], серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (МАССЕ — Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) и серьезными кровотечениями [17]. При оценке риска ЧКВ анемия также имеет значение в качестве важного предиктора смертности [18–19].

Чтобы затраты системы здравоохранения, связанные с выполнением высокотехнологичного дорогостоящего вмешательства на коронарных артериях у больных ИБС, имели наибольший эффект, необходимы мероприятия по максимальному снижению риска неблагоприятного исхода. Именно поэтому скрининг и коррекция анемии важны для улучшения долгосрочного прогноза после ЧКВ. Выявление

клинических факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом у больных с анемическим синдромом, перенесших ЧКВ, представляется актуальным. Знание их позволит персонализировать наблюдение за пациентами группы риска, выделяя их еще на этапе планирования вмешательства и своевременно корректировать нарушения гематологического статуса.

Цель — дать клиническую характеристику и оценить долгосрочные исходы пациентов с ишемической болезнью сердца и анемическим синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Методика написания обзора. Систематический обзор выполнен по методологии PRISMA — Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов) в период с 01.08.2022 по 30.09.2022 с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka. Глубина поиска — с 2000 по 2022 г. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «чрескожное коронарное вмешательство», «анемия», «анемический синдром», «исход», включая их англоязычный перевод: “percutaneous coronary intervention”, “anemia”, “anaemia”, “anaemic syndrome”, “outcome”, а также по спискам литературы найденных публикаций. Критерии включения статей: оригинальные исследования (рандомизированные, нерандомизированные, когортные, наблюдательные), в которых представлены клинические характеристики и исходы пациентов с диагнозом ИБС, в том числе с ОКС и анемией, перенесших ЧКВ; диагноз анемии соответствует критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (для мужчин уровень гемоглобина — <130 г/л, для женщин — <120 г/л). Исключались повторяющиеся статьи, клинические случаи, обзорные статьи, авторские мнения, клинические рекомендации и руководства. Методология отбора литературных источников представлена на рисунке.



Методология отбора статей для исследования

Была подготовлена сводная таблица с результатами отобранных для анализа исследований, включающая следующие данные: год публикации, страну, количество пациентов с анемией и ИБС перенесших ЧКВ, длительность наблюдения, клинические характеристики пациентов и исходы.

Результаты обзора. Проанализированы клинические характеристики и исходы пациентов с анемией и ИБС, перенесших ЧКВ, представленных в литературе (таблица).

По данным 12 из 16 (75%) отобранных для анализа исследований, медианный уровень гемоглобина соответствовал критериям анемии по ВОЗ (менее 130 г/л для мужчин, менее 120 г/л — для женщин),

но не соответствовал критериям анемии согласно федеральным клиническим рекомендациям: менее 110 г/л для мужчин и женщин [20, 22–29, 31, 33, 35]. Даже в тех исследованиях, где медиана уровня гемоглобина была ниже 110 г/л, степень анемии была легкой у большинства исследуемых [21, 30, 32, 34]. Медиана возраста пациентов превышала 65 лет в 15 из 16 (94%) исследований [20–27, 29–35], а в 56% исследований была более 70 лет [21–22, 25, 27, 30–33, 35]. Мужчины составляли в среднем 60%. ХБП сопутствовала анемии в 35,4% случаев [21–23, 25–27, 29–30, 33–35]. Минимальная длительность наблюдения составила период нахождения в стационаре, а максимальная — 7 лет. В 8 исследованиях из 16

Клинические характеристики и исходы пациентов с анемией и ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Авторы, название статьи, страна, год, ссылка	Количество случаев анемии + ЧКВ	Длительность наблюдения	Клинические характеристики пациентов	Исходы
1. McKechnie R. S., Smith D., Montoye C., et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. США, 2004 г. [20]	11130	Период нахождения в стационаре	Преимущественно ОКС. Мужчины: 6471 человек (58,1%). Возраст: 67,7 года. Hb: 113 г/л. Пациенты с анемией имели в анамнезе артериальную гипертензию (76,2%), ИМ (40,4%), сахарный диабет (40,4%), ЧКВ (39,3%), экстракардиальную сосудистую патологию (28,3%), коронарное шунтирование (24,4%), сердечную недостаточность (20,2%), фибрилляцию предсердий (10,3%), почечную недостаточность, требующую диализа (4,5%), желудочно-кишечное кровотечение (4,3%). Клинический статус: диагноз нестабильная стенокардия (43,2%), ИМ в предшествующие 7 дней (36,4%), ФВ<50% (37,4%), трехсосудистое поражение (25,6%), креатинин >150 мкмоль/л (22,9%). По всем перечисленным признакам пациенты с анемией отличались от пациентов без нее ($p<0,0001$)	У пациентов с анемией по сравнению с пациентами без анемии была более высокая госпитальная летальность (3,0% против 0,8% у мужчин; 2,4% против 1,5% у женщин; $p\leq 0,0001$); чаще развивался послеоперационный ИМ (2,0% против 1,6% у мужчин; 2,4% против 1,6% у женщин; $p\leq 0,02$); выше частота МАССЕ (5,0% против 2,6% у мужчин; 5,1% против 3,5% у женщин; $p=0,0001$). После коррекции сопутствующих заболеваний анемия была связана с более высокими показателями смертности (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,79–2,92; $p<0,0001$); с более частым развитием ИМ (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,05–1,72; $p=0,02$) и МАССЕ (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,05–1,34). У женщин отмечалась достоверная связь анемии и ИМ в послеоперационный период (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,06–1,72; $p=0,02$). У мужчин уровень гемоглобина был ассоциирован с повышением ОШ смерти (2,08–2,54 в зависимости от квантиля гемоглобина; $p\leq 0,003$)
2. Matsue Y., Matsumura A., Abe M., et al. Prognostic implications of chronic kidney disease and anemia after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. Япония, 2011 г. [21]	87	3,9±1,8 года	Пациенты с ОИМ. Мужчины: 63 (72,4%) человек. Возраст: 73,9±9,9 года. Hb: 106±10 г/л; ХБП: 55 (63,2%) человек	По результатам регрессионного анализа Кокса (с поправкой на пол и возраст) ОР развития МАССЕ были значительно выше в группах только с анемией (ОР 5,51; $p=0,002$) и в группе ХБП с анемией (ОР 11,44; $p<0,001$), по сравнению с группой без ХБП и анемии
3. Kim T.-H., Koh Y.-S., Chang K., et al. Improved anemia is associated with favorable long-term clinical outcomes in patients undergoing PCI. Корея, 2012 г. [22]	1321	2,5 года	Форма ИБС не указана. Мужчины: 703 (53,2%) человек. Возраст: 74 (67; 81) года (65% в возрасте ≥65 лет). Стойкая анемия в ходе наблюдения: 972 (73,6%). Hb: 111,2±13,16 г/л; ХБП: 533 (40,7%); СД: 50,4%	Большое кровотечение развилось у 4 пациентов (1,1%) с нестойкой анемией и у 22 пациентов (2,3%) со стойкой анемией. Анемия повышала риск МАССЕ (смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) (ОР 1,479; 95% ДИ 1,025–2,134; $p=0,037$). Стойкая анемия дополнительно повышала риск МАССЕ (ОР 3,558; 95% ДИ 2,285–5,539; $p<0,0001$)
4. Ali Z.A., Poludasu S., Qureshi Y.H., et al. Impact of major bleeding on long-term mortality in anemic versus nonanemic patients undergoing percutaneous coronary intervention using bivalirudin. США, 2014 г. [23]	4185	2,6 [1,4; 3,5] года	Форма ИБС не указана. Мужчины: 2913 (61%) человек. Возраст: 69±12 лет. Hb: 113±12 г/л; ХБП: 2199 (46%)	При анемии зафиксировано большее количество кровотечений ($p<0,001$). У пациентов с анемией большое кровотечение оставалось независимым предиктором смертности (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,0; $p=0,008$)

Продолжение табл.

Авторы, название статьи, страна, год, ссылка	Количество случаев-анемии + ЧКВ	Длительность наблюдения	Клинические характеристики пациентов	Исходы
5. Wang H., Yang Y., Ma L., et al. Impact of anemia and dual antiplatelet therapy on mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Китай, 2015 г. [24]	946	7 лет (контрольные точки — 1 мес., 1 г.)	Форма ИБС не указана. Пациенты после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием. Мужчины: 575 (60,8%). Возраст: 66,93 ± 10,07 года. Hb: 117,86 ± 7,83 г/л	Анемия значительно ухудшала прогноз пациентов после ЧКВ: была выше 30-дневная смертность (ОР 8,05, 95% ДИ 1,46–44,33; $p=0,017$; ОР 3,93, 95% ДИ 1,11–13,98; $p=0,034$); выше смертность через 1 г. (ОР 1,82, 95% ДИ 1,17–2,83; $p=0,008$ для легкой анемии; ОР 3,19, 95% ДИ 1,29–7,86; $p=0,012$ для среднетяжелой анемии); при длительном наблюдении (ОР 1,82, 95% ДИ 1,17–2,83; $p=0,008$ для легкой анемии; ОР 3,19, 95% ДИ 1,29–7,86; $p=0,012$ для среднетяжелой анемии). Двойная дезагрегантная терапия не оказывала значимого влияния на прогноз пациентов с анемией
6. Stähli B. E., Gebhard C., Gick M., et al. Impact of anemia on long-term outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. Германия, 2017 г. [25]	297	2,6 [1,1; 3,1] года	Пациенты с хронической тотальной окклюзией. Мужчины: 240 (81%) человек. Возраст: 70,2±9,9 года. Hb: 117±11 г/л; ХБП: 126 (43%)	Доля смертей от всех причин была значительно выше у пациентов с анемией (27,9% против 9,1%; $p<0,001$; ОР 2,26, 95% ДИ 1,71–2,98; $p<0,001$). Смертность от всех причин снижалась с увеличением терцилей гемоглобина (T1: 18,6%, T2: 8,6%, T3: 8,2%, Log Rank test $p<0,001$)
7. Yazji K., Abdul F., Elan-govan S., et al. Baseline anemia in patients undergoing percutaneous coronary intervention after an acute coronary syndrome-A paradox of high bleeding risk, high ischemic risk, and complex coronary disease. Великобритания 2017 г. [26]	468	1 год	Пациенты с ОКС. Мужчины: 321 (68,6%) человек. Возраст: 69,7±12,1 года. Hb: 112,7±13,9 г/л; ХБП: 19 (4,2%)	Анемия значительно увеличивала риск кровотечений по шкале CRUSADE (34,6±16,9 балла против 24,6±13,4 балла; $p<0,0001$); увеличивала риск по шкале GRACE (165,8±44,9 балла против 141,6±40,1 балла; $p<0,0001$) и процент пациентов с высоким/очень высоким уровнем CRUSADE. Доля анемичных пациентов с высоким риском по шкале GRACE была значительно выше, в сравнении с пациентами без анемии (69,3 против 48,3%; $p<0,0001$). У пациентов с анемией через 12 мес. смертность и тромбоз стента возникали чаще
8. Al-Hijji M. A., Gulati R., Lennon R. J., et al. Outcomes of percutaneous coronary interventions in patients with anemia presenting with acute coronary syndrome. США, 2018 г. [27]	1831	5 лет	Пациенты с ИМ. Мужчины: 1175 (64,2%) человек. Возраст: 72,5±11,5 года. Hb: 112,7±13,9 г/л; ХБП: 180 (10%)	У пациентов со средней степенью тяжести и тяжелой анемией 5-летняя смертность была значительно выше, чем у пациентов без анемии (22,3% [113] по сравнению с 15,4% [323]; $p<0,001$). Тенденция 5-летней смертности была обусловлена повышенной некардиальной смертностью у пациентов с легкой анемией (10,2% [91] против 7,1%; $p=0,04$) и от умеренной до тяжелой анемии (10,4% против 7,1%; $p=0,006$)
9. Jiang L., Gao Z., Song Y., et al. Impact of anemia on percutaneous coronary intervention in Chinese patients: A large single center data. Китай, 2018 г. [28]	3111	2 года	Пациенты с ИМ. Мужчины: 1408 (45,6%) человек. Возраст: 63,9±10,1 года. Hb: 117,8±8,5 г/л	В течение 2 лет у пациентов с анемией до ЧКВ частота кровотечений и инсультов была выше, как и смертность от всех причин, ИМ, реваскуляризации целевого сосуда, кровотечения и МАССЕ. Анемия после ЧКВ была независимым фактором риска ИМ, повторной реваскуляризации и МАССЕ
10. Park J. Y., Choi B. G., Rha S-W., Kang T. S. Five-year outcomes in patients with anemia on admission undergoing a coronary intervention for acute myocardial infarction in Koreans. Корея, 2018 г. [29]	472	5 лет (контрольная точка — 1 мес.)	Пациенты с ОИМ. Мужчины: 280 (59,3%) человек. Возраст: 67,7±11,3 года. Hb: 112±12 г/л; ХБП: 38 (8,15%) человек	Спустя 1 мес. наблюдения за пациентами с анемией и без нее не было выявлено никакой разницы в клинических исходах (смерть от всех причин, кардиальная смерть, ИМ, повторная реваскуляризация). Однако через 5 лет больные анемией показали более высокую частоту случаев распространенного ИМ со смертельным исходом и развития МАССЕ: ИМ развивался в 2 раза чаще (9% против 4,5%; $p=0,027$), реваскуляризация чаще в 1,7 раза (14,8% против 8,7%; $p=0,028$) и МАССЕ в 1,4 раза чаще (26,4% против 19,1%; $p=0,042$) по сравнению с пациентами без анемии

Авторы, название статьи, страна, год, ссылка	Количество случаев анемии + ЧКВ	Длительность наблюдения	Клинические характеристики пациентов	Исходы
11. Cilia L., Sharbaugh M., Marroquin O., et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on outcomes following percutaneous coronary revascularization. США, 2019 г. [30]	2304	3,78 года для пациентов только с анемией; 2,87 года для пациентов с анемией и ХБП	Форма ИБС не указана. Пациенты с анемией и с ХБП. Мужчины: 1378 (59,8%) человек. Возраст: 73,0 [31,2; 98,8] года. Hb: 109±13 г/л	У пациентов с анемией; с анемией и ХБП была самая высокая 5-летняя смертность. Неблагоприятные риски были наивысшими у пациентов с анемией, и с ХБП: ОР 2,83 (95% ДИ 2,49–3,22; $p<0,001$); у пациентов с ХБП: ОР 1,68 (95% ДИ 1,45–1,95; $p<0,001$) у пациентов с анемией: 1,33 (95% ДИ 1,15–1,53; $p<0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась при оценке повторных обращений для повторного ЧКВ
12. Wester A., Attar R., Mohammad M.A., et al. Impact of baseline anemia in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: A prespecified analysis from the VALIDATE SWEDE HEART Trial. Швеция, 2019 г. [31]	792	0,5 года	Пациенты с ОКС. Мужчины: 558 (61,5%) человек. Возраст: 74 [67; 81] года. Hb: 118 [112; 125] г/л	Больные ОКС с анемией имели более высокие показатели 180-дневной смертности (6,9% против 2,1%; ОР 1,9, 95% ДИ 1,3–2,7; $p<0,001$), повторного ИМ (4,3% против 1,9%; ОР 1,7, 95% ДИ, 1,1–2,7; $p=0,013$) и больших кровотечений (13,4% против 8,2%; ОР 1,3, 95% ДИ 1,0–1,6; $p=0,041$). У пациентов с уровнем гемоглобина <100 г/л уровень смертности был выше почти в 10 раз
13. Kani K., Sakakura K., Taniguchi Y., et al. Association of baseline anemia with mid-term clinical outcomes in patients who underwent trans-radial primary percutaneous coronary intervention. Япония, 2020 г. [32]	79	0,82 года	Форма ИБС не указана. Мужчины: 50 (63,3%) человек. Возраст: 77,3±11,9 года. Hb: 106±15 г/л	Анализ Каплана — Мейера показал, что выживаемость пациентов с анемией значительно ниже ($p<0,001$). Регрессионный анализ Кокса показал взаимосвязь уровня гемоглобина с исходом заболевания (при увеличении уровня гемоглобина на 1 г/дл: ОР 0,76, 95% ДИ 0,66–0,88; $p<0,001$)
14. Martí D., Carballeira D., Morales M. J., et al. Impact of anemia on the risk of bleeding following percutaneous coronary interventions in patients ≥75 years of age. Испания, 2020 г. [33]	174	1 год	Форма ИБС не указана. Пациенты ≥75 лет. Мужчины: 121 (69,5%) человек. Возраст: 81±4 года. Hb: 113±12 г/л; ХБП: 46 (26,4%)	У 13,1% пациентов с анемией было кровотечение (ОР 2,75, 95% ДИ 1,37–5,54; $p=0,004$)
15. Hu H., Wang S., Tang G., et al. Impact of anemia on in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. Япония, 2021 г. [34]	378	1 год	Пациенты с рестенозом стента. Мужчины: 14 (3,7%). Возраст: 67,1±10,9 года. Hb: 104,8±15,7. ХБП: 8 (11,9%)	Регрессионный анализ показал влияние анемии на развитие рестеноза стента (ОШ 4,283; 95% ДИ 1,949–9,410; $p<0,001$)
16. Takeuchi M., Dohi T., Takahashi N., et al. The prognostic implications of chronic kidney disease and anemia on long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Япония, 2021 г. [35]	310	3,7 года	Форма ИБС не указана. Пациенты после ЧКВ с ХБП и анемией. Мужчины: 218 (70,3%) человек. Возраст: 74,4±9,4 года. Hb: 111±13 г/л. ХБП: 310 (100%)	В группе пациентов с ХБП и анемией частота осложнений МАССЕ и смерть от всех причин выше, чем в группах только с ХБП и только с анемией (Log Rank test $p<0,001$). В сравнении с группой без анемии и ХБП скорректированные ОР, 95% ДИ осложнений по шкале МАССЕ составили 1,51; (0,92–2,47) для группы только с ХБП; 1,48 (0,94–2,32) для группы только с анемией и 2 (1,18–3,38) для группы ХБП с анемией. Кроме того, скорректированный ОР смертности от всех причин составил 1,42 (0,96–2,10) только для ХБП; 1,79 (1,28–2,51) — только для анемии и 1,92 (1,30–2,84) — для группы ХБП с анемией

Примечание: шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) — шкала оценки 30-дневного риска кровотечения в период госпитализации у пациентов с ОКС без подъема ST; шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) — шкала оценки риска летальности и развития ИМ на госпитальном этапе и в течение последующих 6 мес., а также определения оптимального способа лечения конкретного больного; ДИ — доверительный интервал; ИМ — инфаркт миокарда; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов, ХБП — хроническая болезнь почек.

не была указана форма ИБС [20, 22–24, 30, 32–33, 35]. В 6 из 16 проанализированных исследований показанием к выполнению реваскуляризации являлся ОКС [23, 26–29, 31]. Все виды изучаемых исходов (смерть, кровотечения, церебро- и кардиоваскулярные осложнения) во всех исследованиях достоверно чаще встречались в группе пациентов с анемией, а в группе с анемией и ХБП еще чаще, чем только при анемии [21, 30].

Таким образом, показано, что пациент с анемией, перенесший ЧКВ это, как правило, мужчина пенсионного возраста и старше, уровень гемоглобина которого менее 130 г/л и более 110 г/л. В 1/3 случаев анемия сопутствует ХБП. По истечению 1 года наблюдения у таких пациентов в разы чаще, чем у пациентов без анемии развиваются следующие нежелательные события: ИМ, инсульт, кровотечение, тромбоз и рестеноз стента, повторная реваскуляризация, смерть от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин. Клинический портрет пациента с анемией, составленный по результатам данного систематического обзора, призван помочь практическим врачам вовремя обратить внимание на данную группу риска и предпринять меры по коррекции анемии, чтобы избежать неблагоприятных событий в средние и долгосрочные периоды. Исследования показали, что своевременная коррекция анемии позволяет улучшить прогноз после ЧКВ [25, 32]. При этом, согласно данным исследований, целесообразно ориентироваться на уровень гемоглобина до вмешательства на коронарных артериях и руководствоваться критериями ВОЗ дополнительно к положениям федеральных клинических рекомендаций, поскольку последние предлагают активную тактику коррекции анемии только при уровне гемоглобина менее 110 г/л. Проведенный систематический анализ подтвердил то, что даже незначительное снижение гемоглобина, определяемое критериями ВОЗ, существенно ухудшает долгосрочный прогноз пациентов после ЧКВ. В то же время в распоряжении практических врачей нет алгоритмов лечения анемии в диапазоне гемоглобина 110 г/л и более, а доля группы пациентов с небольшим снижением гемоглобина достаточно высока — до 25%, по данным Н.А. Макаровой [36].

Для подтверждения полученного клинического портрета в реальной клинической практике требуются регистровые исследования среди пациентов, перенесших ЧКВ [12]. Практические рекомендации по преодолению бремени анемии у больных, перенесших ЧКВ, позволяют сформулировать исследования текущей врачебной тактики у данной группы пациентов. Представляется крайне важным исследование различных тактик ведения, поскольку своевременно скорректированная анемия возможно позволит профилактировать нежелательные события в долгосрочный период, что повысит социально-экономический эффект от проведенного высокотехнологичного вмешательства. Необходимы также исследования клинико-экономической эффективности активной тактики в отношении анемии легкой степени у пациентов, получивших высокотехнологичную медицинскую помощь. Поскольку большинству пациентов ЧКВ выполняется по поводу ОКС в экстренном порядке независимо от гематологического статуса, крайне важно обеспечить в дальнейшем всемерную коррекцию имеющихся модифицируемых предикторов неблагоприятного исхода, одним из которых является сниженный уровень гемоглобина. Мероприятия по коррекции анемии целесообразно

включать в программу кардиореабилитации после перенесенного ЧКВ.

Заключение. Показано, что пациенты с анемией, перенесшие реваскуляризацию, достоверно старше (как правило, старше 65 лет), чаще мужского пола по сравнению с пациентами без анемии. Риск неблагоприятных кратко- и долгосрочных исходов (инфаркта, инсульта, большого кровотечения, смерти от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин) достоверно повышается при наличии анемии даже при незначительном снижении уровня гемоглобина по критериям ВОЗ (менее 130 г/л для мужчин и менее 120 г/л — для женщин). При этом большинство пациентов не соответствуют даже легкой степени анемии согласно федеральным клиническим рекомендациям (гемоглобин 90–110 г/л). Наиболее выраженным влиянием анемии на исходы становится после 12 мес. с момента вмешательства на коронарных артериях. Необходима активная тактика в отношении анемии у данной категории пациентов и динамический контроль гематологического статуса на долгосрочный период.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России на 2021–2023 гг. «Разработка технологии выбора персональной тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от наличия анемического синдрома» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 122030300082–7).

References (Список источников)

1. Alekyan BG, Boytsov SA, Ganyukov VI, Manoshkina EM. Impact of the COVID-19 pandemic on myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022; 18 (4): 411–9. (In Russ.) Алекян Б. Г., Бойцов С. А., Ганюков В. И., Маношкина Е. М. Влияние пандемии COVID-19 на реваскуляризацию миокарда у больных с острым коронарным синдромом в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022; 18 (4): 411–9. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-03
2. Erikkh AD. How “real life” treatment of patients with ST-elevation acute coronary syndrome has changed during recent several years (data from a series of the Russian RECORD Registries). *Cardiology*. 2018; 58 (7): 23–31. (In Russ.) Эрлих А. Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров «РЕКОРД»). *Кардиология*. 2018; 58 (7): 23–31. DOI:0.18087/cardio.2018.7.10140
3. Alekyan BG, Karapetyan NG, Meleshenko NN, Revishvili ASH. Results of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with intermediate coronary stenosis under control of instantaneous wave-free ratio. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2021; 8 (1): 20–6 (In Russ.) Алекян Б. Г., Карапетян Н. Г., Мелешенко Н. Н., Ревিশвили А. Ш. Результаты реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с пограничным поражением коронарных артерий под контролем моментального резерва кровотока. *Эндovasкулярная хирургия*. 2021; 8 (1): 20–6. DOI:10.24183/2409-4080-2021-8-1-20-26
4. Ziankou AA, Isaev MN, Kondratyev DA, et al. Minimally invasive multivessel coronary artery bypass grafting safe and efficient: The experience of the first 500 cases. *Clinical and Experimental Surgery*. Petrovsky Journal. 2021; 9 (4): 20–8. (In Russ.) Зеньков А. А., Исаев М. Н., Кондратьев Д. А. и др. Мини-инвазивное многососудистое коронарное шунтирование безопасно и эффективно: опыт первых 500 случаев. *Клиническая*

- и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. 2021; 9 (4): 20–8. DOI:10.33029/2308-1198-2021-9-4-20-28
5. Vasiliev DK, Rudenko BA, Shanoyan AS, et al. Endovascular myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease with chronic total occlusion and high surgical risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (6): 2697. (In Russ.) Васильев Д. К., Руденко Б. А., Шаноян А. С. и др. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска с наличием многососудистого поражения и хронических окклюзий коронарного русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (6): 2697. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2697
 6. Bockeria LA, Berishvili II, Vakhromeeva MN, et al. Comparative analysis of results of coronary artery bypass grafting combined with transmyocardial laser revascularization versus CABG alone in patients with ischemic heart disease. Prospective controlled non-randomized study. *Annals of Surgery*. 2012; (4): 34–40. (In Russ.) Бокерия Л. А., Беришвили И. И., Вахромеева М. Н. и др. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с помощью аортокоронарного шунтирования в сочетании с трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией и без нее. Проспективное контролируемое нерандомизированное исследование. *Анналы хирургии*. 2012; (4): 34–40.
 7. Shevchenko YuL, Musaev IA, Borshchev GG, et al. Myocardial revascularization in elderly patients with severe myocardial insufficiency. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center N.I. Pirogov*. 2020; 15 (4): 12–8 (in Russ.) Шевченко Ю. Л., Мусаев И. А., Борщев Г. Г. и др. Реваскуляризация миокарда у пожилых пациентов с выраженной миокардиальной недостаточностью. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2020; 15 (4): 12–8. DOI:10.25881/BPNMSC.2020.22.25.002
 8. Kichin VV, Sozykin AV, Yurishv AV, et al. Long-term results of stenting patients with multivessel coronary disease and concomitant type II diabetes mellitus with Zotarolimus drug-eluting stents. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015; 9 (1): 46–52. (In Russ.) Кичин В. В., Созыкин А. В., Юришев А. Ю. и др. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом II типа стентами с лекарственным покрытием «Зотаролимус». *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015; 9 (1): 46–52.
 9. Denisenko-Kankiya EI, Chanakhchian FN, Vasilenko EI, et al. Comparative analysis of myocardial perfusion scintigraphy data in patients with coronary artery disease of varying severity. *Cardiology Bulletin*. 2019; 14 (4): 59–65. (In Russ.) Денисенко-Канкия Е. И., Чанахчян Ф. Н., Василенко Е. И., Вахромеева М. Н. Сравнительный анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с поражением коронарных артерий различной степени выраженности. *Кардиологический вестник*. 2019; 14 (4): 59–65. DOI:10.36396/MS.2019.15.4.008.
 10. Tsujita K, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol*. 2010; 105 (10): 1385–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.001
 11. Kitai Y, Ozasa N, Morimoto T, et al. Prognostic implications of anemia with or without chronic kidney disease in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2013; (168): 5221–8. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.08.029
 12. Erlikh AD, Gratsianskiy NA. Treatment specifics and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome and anaemia: RECORD registry results. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; (5): 12–6. (In Russ.) Эрликх А. Д., Грацианский Н. А. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. *Результаты регистра РЕКОРД. Российский кардиологический журнал*. 2012; 17 (5): 12–6.
 13. Denisova EYu, Zheleznyakova NA, Kalyuta TYu, et al. Influence of anemia on indicators of quality of life in patients with pathology of the cardiovascular system. *Therapy*. 2021; (3): 68–7. (In Russ.) Денисова Е. Ю., Железнякова Н. А., Калюта Т. Ю. и др. Влияние анемии на показатели качества жизни у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. *Терапия*. 2021; (3): 68–7. DOI:10.18565/therapy.2021.3.68–73
 14. Morozova VD, Glushakov IA, Kalyuta TYu, et al. Anemia in acute coronary syndrome: Prognostic value and treatment. *Therapy*. 2021; (3): 74–9. (In Russ.) Морозова В. Д., Глушаков И. А., Калюта Т. Ю. и др. Анемия при остром коронарном синдроме: прогностическое значение и лечение. *Терапия*. 2021; (3): 74–9. DOI: 10.18565/therapy.2021.3.74–79
 15. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; (35): 2541–619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278
 16. Huynh R, Huynh K, D'Souza M, et al. Outcomes of anemic patients presenting with acute coronary syndrome: An analysis of the Cooperative National Registry of Acute Coronary Care, Guideline Adherence and Clinical Events. *Clin Cardiol*. 2019; 42 (9): 791–6. DOI:10.1002/clc.23219
 17. Rathod KS, Jones DA, Rathod VS, et al. A Prognostic impact of anemia on patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI. *Coron Artery Dis*. 2014; 25 (1): 52–9. DOI:10.1097/MCA.0000000000000038
 18. Zykov MV, Dyachenko NV, Trubnikova OA, et al. Comorbidity and gender of patients in assessing the risk of death in hospital after emergency percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2020; 60 (9): 38–45. (In Russ.) Зыков М. В., Дьяченко Н. В., Трубникова О. А. и др. Коморбидность и пол пациентов в оценке риска смерти в стационаре после экстренного чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология*. 2020; 60 (9): 38–45. DOI:10.18087/cardio.2020.9.n1166
 19. Mansurova JA, Karazhanova LK. Independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention during hospitalization. *Kardiologiya*. 2018; 58 (12): 22–9 (In Russ.) Мансурова Д. А., Каражанова Л. К. Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе. *Кардиология*. 2018; 58 (12): 22–9. DOI:10.18087/cardio.2018.12.10205
 20. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004; 110 (3): 271–7. DOI:10.1161/01.CIR.0000134964.01697.C7
 21. Matsue Y, Matsumura A, Abe M, et al. Prognostic implications of chronic kidney disease and anemia after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. *Heart Vessels*. 2013; 28 (1): 19–26. DOI:10.1007/s00380-011-0209-2
 22. Kim T-H, Koh Y-S, Chang K, et al. Improved anemia is associated with favorable long-term clinical outcomes in patients undergoing PCI. *Coronary Artery Disease*. 2012; 23 (6): 391–9. DOI:10.1097/mca.0b013e3283564869
 23. Ali ZA, Poludasu S, Qureshi YH, et al. Impact of major bleeding on long-term mortality in anemic versus nonanemic patients undergoing percutaneous coronary intervention using bivalirudin. *Am J Cardiol*. 2014; 113 (9): 1481–6. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.01.427
 24. Wang H, Yang Y, Ma L, et al. Impact of anemia and dual antiplatelet therapy on mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Sci Rep*. 2015; (5): 17213. DOI: 10.1038/srep17213
 25. Stähli BE, Gebhard C, Gick M, et al. Impact of anemia on long-term outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018; 91 (2): 226–33. DOI:10.1002/ccd.27412
 26. Yazji K, Abdul F, Elangovan S, et al. Baseline anemia in patients undergoing percutaneous coronary intervention after an acute coronary syndrome-A paradox of high bleeding risk, high ischemic risk, and complex coronary disease. *J Interv Cardiol*. 2017; 30 (5): 491–9. DOI:10.1111/joic.12406
 27. Al-Hijji MA, Gulati R, Lennon RJ, et al. Outcomes of percutaneous coronary interventions in patients with anemia presenting with acute coronary syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018; 93 (10): 1448–61. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.03.030
 28. Jiang L, Gao Z, Song Y, et al. Impact of anemia on percutaneous coronary intervention in Chinese patients: A large single center data. *J Interv Cardiol*. 2018; 1–8. DOI: 10.1111/joic.12570.

29. Park JY, Choi BG, Rha S-W, Kang TS. Five-year outcomes in patients with anemia on admission undergoing a coronary intervention for acute myocardial infarction in Koreans. *Coronary Artery Disease*. 2018; 29 (8): 647–51. DOI:10.1097/MCA.0000000000000657
30. Cilia L, Sharbaugh M, Marroquin O, et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on outcomes following percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2019; 124 (6): 851–6. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.06.001
31. Wester A, Attar R, Mohammad MA, et al. Impact of baseline anemia in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: A prespecified analysis from the VALIDATE-SWEDEHEART trial. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (16): e012741. DOI:10.1161/jaha.119.012741
32. Kani K, Sakakura K, Taniguchi Y, et al. Association of baseline anemia with mid-term clinical outcomes in patients who underwent trans-radial primary percutaneous coronary intervention. *Int Heart J*. 2021; 62 (2): 256–63. DOI:10.1016/10.1536/ihj.20–536
33. Martí D, Carballeira D, Morales MJ, et al. Impact of anemia on the risk of bleeding following percutaneous coronary interventions in patients ≥ 75 years of age. *Am J Cardiol*. 2020; 125 (8): 1142–7. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.01.010
34. Hu H, Wang S, Tang G, et al. Impact of anemia on in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021; 21 (1): 548. DOI:10.1186/s12872-021-02355-1
35. Takeuchi M, Dohi T, Takahashi N, et al. The prognostic implications of chronic kidney disease and anemia on long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2021; 36 (8): 1117–24. DOI:10.1007/s00380-021-01794-2
36. Makarova AN. The distribution of anemia and iron deficiency of patients with ischemic heart disease. *Medical Science and Education of the Urals*. 2009; 3 (59): 104–5. (In Russ.) Макарова Н.А. Распространенность анемии и дефицита железа у больных ишемической болезнью сердца. *Медицинская наука и образование Урала*. 2009; 3 (59): 104–5.

Статья поступила в редакцию 31.09.2023; одобрена после рецензирования 20.11.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 31.09.2023; approved after reviewing 20.11.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Маргарита Андреевна Симонян — старший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии, кандидат медицинских наук, m.a.simonyan@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9866-3069; **Виктор Александрович Ключков** — ведущий научный сотрудник отдела профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, доктор медицинских наук, v-klochkov1@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7076-4610; **Игорь Алексеевич Гордеев** — студент VI курса, igor.gordeev2000@mail.ru, ORCID 0000-0001-9580-0796; **Татьяна Юрьевна Калюта** — старший научный сотрудник отдела профилактической кардиологии и реабилитации НИИ кардиологии, директор научно-образовательного центра клинических и биомедицинских исследований, кандидат медицинских наук, tatianakaluta@yandex.ru, ORCID 0000-0003-3172-0804; **Антон Робертович Киселев** — заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий НИИ кардиологии; заместитель директора по научно-техническому развитию, доцент, доктор медицинских наук, antonkis@list.ru, ORCID 0000-0003-3967-3950; **Владимир Иванович Гриднев** — директор НИИ кардиологии, доцент, доктор медицинских наук, gridnev@cardio-it.ru, ORCID 0000-0001-6807-7934; **Ольга Михайловна Посненкова** — заведующий отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, доктор медицинских наук, posnenkova@cardio-it.ru, ORCID 0000-0001-5311-005X.

Information about the authors:

Margarita A. Simonyan — Senior Research Scientist of the Department for Promotion of New Cardiological Information Technologies of the Research Institute of Cardiology, PhD, m.a.simonyan@yandex.ru, ORCID 0000-0002-9866-3069; **Viktor A. Klochkov** — Principal Research Scientist of the Department of Preventive Cardiology and Rehabilitation of the Research Institute of Cardiology, DSc, v-klochkov1@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7076-4610; **Igor A. Gordeev** — Undergraduate Student, igor.gordeev2000@mail.ru, ORCID 0000-0001-9580-0796; **Tatyana Yu. Kalyuta** — Senior Research Scientist of the Department of Preventive Cardiology and Rehabilitation of the Research Institute of Cardiology, PhD, tatianakaluta@yandex.ru, ORCID 0000-0003-3172-0804; **Anton R. Kiselev** — Chair of the Department for Promotion of New Cardiological Information Technologies of the Research Institute of Cardiology, Deputy Director for Scientific and Technical Development, Associate Professor, DSc, antonkis@list.ru, ORCID 0000-0003-3967-3950; **Vladimir I. Gridnev** — Director of Research Institute of Cardiology, Associate Professor, DSc, gridnev@cardio-it.ru, ORCID 0000-0001-6807-7934; **Olga M. Posnenkova** — Chair of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease of the Research Institute of Cardiology, DSc, posnenkova@cardio-it.ru, ORCID 0000-0001-5311-005X.

УДК 616.53-006-053.2
EDN: JNZFVH
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904378>

Клинический случай

НЕВУС ЯДАССОНА У РЕБЕНКА 8 ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И. Н. Сормолотова¹, Т. А. Рашевская², И. П. Рыбак², Е. И. Белоусова²

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

²Многопрофильный медицинский центр «Медлюкс», Чита, Россия

8-YEAR-OLD CHILD'S NEVUS SEBACEOUS OF JADASSOHN (CLINICAL CASE)

I. N. Sormolotova¹, T. A. Rashevskaya², I. P. Rybak², E. I. Belousova²

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia

²Multidisciplinary medical center "Medlux", Chita, Russia

Для цитирования: Сормолотова И. Н., Рашевская Т. А., Рыбак И. П., Белоусова Е. И. Невус Ядассона у ребенка 8 лет (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 378–381. EDN: JNZFVH. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904378>

Аннотация. Невус сальных желез Ядассона является редким врожденным пороком развития придаточных структур кожи. Распространенность данной патологии составляет 0,3% от общего количества образований на коже новорожденных и детей раннего возраста. На примере клинического случая рассмотрены клиническая картина, диагностические критерии и современные подходы к лечению невуса сальных желез у детей.

Ключевые слова: невус сальных желез Ядассона, диагностика, лечение

For citation: Sormolotova IN, Rashevskaya TA, Rybak IP, Belousova EI. 8-year-old child's Nevus sebaceous of Jadassohn (clinical case). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (4): 378–381. EDN: JNZFVH. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904378> (In Russ.)

Abstract. Nevus sebaceous of Jadassohn is a rare congenital malformation of the adnexal structures of the skin. The prevalence of this pathology is 0.3% of the total number of formations on the skin of newborns and young children. Using a clinical case as an example, the clinical picture, diagnostic criteria and modern approaches to the treatment of sebaceous nevus are considered.

Keywords: nevus sebaceous of Jadassohn, diagnosis, treatment

Введение. Современная дерматология изучает и описывает широкий спектр разнообразных заболеваний кожи, среди которых встречаются редкие и слабо изученные патологии. Одним из таких заболеваний является невус сальных желез Ядассона (синонимы: сальножелезистый невус, аденоматозный невус, прогрессирующая аденома сальных желез). Он определяется как редкий врожденный порок развития — гамартома (тканевая аномалия развития) придаточных структур кожи.

Органоидный невус, затрагивающий придаточные структуры, впервые описал немецкий дерматолог Йозеф Ядассон в 1895 г. Затем, уже в XX в., тремя авторами был описан синдром, включающий наличие большого линейного невуса сальных желез и внекожных нарушений со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой, костной систем (гипофосфатемический рахит, умственная отсталость

и когнитивные нарушения). Этот редкий наследственный синдром получил название Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса [1, 2].

Невус Ядассона представляет собой доброкачественное образование, включающее эпидермальный, сальножелезистый и апокринный компоненты и расценивается как результат дифференцировки плюрипотентных клеток (клетки, которые могут дифференцироваться в любую ткань или орган) в сторону зрелых сальных и апокриновых структур. Данная особенность может объяснить развитие на фоне невуса других опухолей придатков кожи [3].

В большинстве случаев диагностируется у новорожденных или в раннем детском возрасте с частотой от 0,1 до 0,3%. Гендерных и этнических различий нет. Описаны единичные семейные случаи [1, 2].

Раньше считалось, что невус Ядассона генетически не детерминирован, но недавние исследования предполагают наследование по аутосомно-доминантному типу, связанные с мутациями в генах HRAS (хромосома 11p15) и KRAS (хромосома 12p12), которые вызывают повышение клеточной пролиферации

Ответственный автор — Ирина Николаевна Сормолотова
Corresponding author — Irina N. Sormolotova
Тел.: +7 (924) 3827582
E-mail: isorm@mail.ru

и, возможно, предрасполагают к развитию вторичных опухолей в зоне невуса [1, 2].

По разным данным, вторичные новообразования появляются в 10–30% случаев, чаще у пациентов старше 40 лет. Большинство вторичных образований придатков кожи на фоне невуса Ядассона являются доброкачественными. К ним относятся гидраденома, эккринная порома, трихобластома, сиригрома, трихилеммома, кератоакантома и ряд других. Злокачественные появляются только в 3% случаев. Могут возникнуть базальноклеточная, плоскоклеточная, микрокистозная карциномы. Вероятность развития злокачественных новообразований у пациентов с невусом сальных желез Ядассона с возрастом повышается [1–5].

Перед написанием статьи получено информированное согласие от родителей на публикацию фотоматериалов и данных из истории болезни ребенка.

Описание клинического случая. В многопрофильный медицинский центр «Медлюкс» (Чита) обратилась мама с девочкой 8 лет с жалобами на образование в области лица без субъективных ощущений.

Со слов мамы, образование появилось с рождения, имело вид полоски слегка желтоватого цвета, не возвышающейся над уровнем кожи. С течением времени увеличивалось в размерах, и на поверхности стали появляться мелкие узелки на фоне легкого покраснения. Самостоятельно не лечили. Два месяца назад образование было травмировано, быстро эпителизировалось. Обратились по поводу косметического дефекта.

Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности родилась в срок с оценкой состояния 8 по шкале Апгар. До одного года на естественном вскармливании. Росла и развивалась нормально. Обследована у педиатра, невролога. В результате обследования сопутствующих соматических заболеваний не выявлено. Профилактические прививки делались по календарю. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены.

Status praesens. Положение активное, сознание ясное, общее состояние удовлетворительное. Развитие соответствует возрастным показателям. Периферические лимфатические узлы, доступные для пальпации, не увеличены. *Status localis.* На лице в области левой щеки выявлено солитарное линейное асимметричное образование диаметром 0,8×15 мм с гладкой поверхностью, лишенное волос. На фоне легкой гиперемии различные по размеру папулы желтоватого цвета (рис. 1).

Для подтверждения диагноза была проведена дерматоскопия. Визуализировались желтоватые округлые глобулы различного диаметра, местами сливного характера. Глобулы хаотично расположены на фоне светло-желтой бесструктурной области и мелкой капиллярной сосудистой сети (рис. 2).

Ввиду возможности прогрессирования изменений, наличия эстетического дефекта и желания родителей выполнено лазерное удаление новообразования под медикаментозным сном с забором биоматериала на гистологическое исследование.

В ходе гистологического исследования кожи при окраске гематоксилином и эозином выявлено образование со слабым гиперкератозом и акантозом эпидермиса. Субэпителиально в верхних и средних отделах дермы выявлена мальформация сальных желез в виде мелких скоплений, abortивных



Рис. 1. Невус сальных желез Ядассона в области лица у девочки 8 лет



Рис. 2. Дерматоскопическая картина невуса сальных желез Ядассона у девочки 8 лет

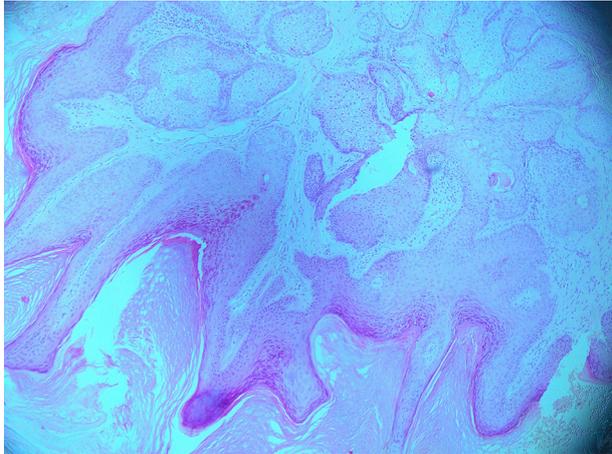


Рис. 3. Гистологическая картина невууса сальных желез Ядассона у девочки 8 лет

волосяных фолликулов и сосудов капиллярного типа. Встречаются единичные пилосебоцитарные комплексы. Гистологическое заключение: «Себоцейный невуус (невуус сальных желез Ядассона), зрелая стадия» (рис. 3).

Контрольные осмотры через 1 нед. и 1 мес. показали хорошую регенерацию и удовлетворительное эстетическое состояние тканей.

Обсуждение. Для невууса Ядассона характерна возрастная динамика изменений, обусловленная дифференцировкой сальных и потовых желез. Выделяют три стадии развития образования.

Так, 1-я стадия приходится на период новорожденности и раннего детского возраста. Невуус Ядассона клинически представлен папулой или бляшкой, имеет бархатистую поверхность, лишен волос, почти не выступает над поверхностью кожи. Имеет различные формы и размеры, розовый или светло-коричневый цвет. Рельеф часто неравномерный за счет мелких узелков. При расположении на волосистой части выявляется очаг алопеции. Крайне редко регистрируются гигантские и множественные невуусы. Как правило, лишен волос. У маленьких пациентов дерматоскопическая картина представлена множественными желтыми и оранжевыми комками (глобулами) округлой формы на фоне светло-желтой бесструктурной области, которая определяется не во всех случаях. Гистологически определяются участки, состоящие из долек сальных желез, дезорганизованных потовых желез и аномально сформированных сально-волосяных единиц [1, 2, 6].

В пре- и пубертатный периоды наступает 2-я стадия, которая сопровождается гиперплазией сальных желез и других придаточных образований кожи вследствие гормонального влияния. За счет процессов гиперкератоза, папилломатоза и акантоза очаг утолщается и увеличивается в размерах. На поверхности формируются тесно прилегающие узелки желтого или коричневого цветов. Невуус на этой стадии может легко травмироваться и быть болезненным. В этот период гистологическая картина представлена гиперплазией эпидермиса, зрелыми сальными железами, не имеющими выводных протоков и располагающимися необычно высоко в дерме, а также эктопическими апокринными, гиперплазированными эккринными железами и плохо сформированными волосными фолликулами. Меняется и дерматоскопическая картина: множественные желтые

и оранжевые комки больших размеров, практически всегда определяющиеся на фоне светло-желтой или темно-желтой бесструктурных областей [1–3, 6].

Последняя, 3-я, стадия наблюдается у взрослых. В этот период значительно увеличивается вероятность развития нового образования в пределах ранее стабильного невууса сальных желез. В зависимости от локализации невуус может обезображивать человека. В дерматоскопической картине появляются незначительные особенности: у каждого пациента воспроизводится бесструктурная область и появляются дерматоскопические структуры различных цветов и форм по типу «комков-в-комке». В гистологической картине доминируют гиперплазия эпидермиса, крупные сальные и эктопические апокринные железы. Волосные фолликулы остаются слабо дифференцированными. В случае развития новой опухоли придатков кожи каждая из них имеет свои гистологические признаки [1, 2, 4, 6].

Представленный нами клинический случай согласуется с данными литературы. У пациентки образование появилось с рождения в виде желтоватой, не возвышающейся полоски и с течением времени увеличилось в размерах.

Характерна локализация на лице в зоне высокой концентрации сальных желез. Ряд авторов отмечают появление невууса Ядассона преимущественно в области головы (особенно волосистой части) и гораздо реже — на других участках кожного покрова, как правило, распределенных в соответствии с ориентацией линий Блашко [1, 3]. Возраст девочки и клиническая картина соответствуют 2-й стадии развития невууса. С данными литературы согласуется наличие единичного линейного образования, слегка приподнимающегося над уровнем кожи, с мелкими желтоватыми полушаровидными узелками. Характерно отсутствие субъективных симптомов. Дерматоскопическая картина с наличием глобул на фоне светло-желтой бесструктурной области и гистологическая картина с мальформацией сальных желез и abortивными волосными фолликулами подтверждало 2-ю стадию заболевания.

Синдром Шиммельпеннинга — Фейерштейна — Мимса исключен в связи с отсутствием внекожных осложнений в раннем возрасте.

Дифференциальный диагноз сальных невуусов зависит от стадии развития. В раннем возрасте может включать врожденную аглазию кожи (отличается более гладкой папирусовидной поверхностью), мастоцитому (отличается по гистологическому строению), гипертрофию мозговой ткани (может иметь форму подкожного узла и связана с мозгом). На более поздних стадиях развития дифференциальную диагностику проводят с достаточно большим количеством образований придатков кожи. Дерматоскопический признак невууса — желтые комочки — не является специфичным и встречается при гиперплазии сальных желез и синдроме Мьюира — Торре (сочетание множественных опухолей сальных желез со злокачественными опухолями внутренних органов). Определяющим для постановки диагноза является гистологическое исследование [2, 4, 6].

Подходы к лечению невууса Ядассона варьируют от наблюдения до раннего удаления в детстве. Нет единого мнения по поводу удаления с профилактической целью, так как злокачественная трансформация сального невууса происходит достаточно редко. В то же время ряд исследователей рекомендует удаление в пубертатный период. Лечение также показано

пациентам, которых беспокоит эстетический и психологический дискомфорт. Наиболее частым методом терапии является хирургическое вмешательство, которое позволяет удалять опухоли любого размера. Кроме того, используют лазерные технологии, крио-, фотодинамическую терапию [2, 4, 5, 7, 8].

В представленном нами случае девочки 8 лет удаление кожного образования проведено в связи с наличием проблемы эстетического характера по желанию родителей.

Заключение. Невус сальных желез Ядассона является редким поражением кожи и требует своевременного распознавания, дифференциальной диагностики заболевания и его лечения. Несмотря на доброкачественный характер, образование может вызывать косметический дефект, а также потенциально способствовать развитию определенных типов рака кожи, что делает актуальным и важным изучение данной проблемы. Приведенный клинический случай представляет интерес для практикующих врачей различных специальностей.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Список источников)

1. Neto MPDS, Assis BR, Andrade GR. Sebaceous nevus of Jadassohn: Review and clinical-surgical approach. *An Bras Dermatol.* 2022; 97 (5): 628–36. DOI:10.1016/j.abd.2021.11.001

2. Baigrie D, Troxell T, Cook C. Nevus Sebaceus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482493/> (10 May 2023).

3. Kakagia DD, Christodoulou KC, Noulas CN, et al. A linear waxy verrucous plaque of the scalp. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37881. DOI:10.7759/cureus.37881

4. Ravodin RA, Galkin VN, Potekaev NN, Novozhilova OL. Sebaceous nevus of Jadassohn associated with basal cell skin carcinoma. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2023; 22 (2): 192–9. (In Russ.) Раводин Р.А., Галкин В.Н., Потекеев Н.Н., Новожилова О.Л. Невус сальных желез Ядассона, ассоциированный с базальноклеточным раком кожи. *Клиническая дерматология и венерология.* 2023; 22 (2): 192–9. DOI:10.17116/klinderma202322021192

5. Hsu MC, Liao JY, Hong JL, et al. Secondary neoplasms arising from nevus sebaceus: A retrospective study of 450 cases in Taiwan. *J Dermatol.* 2016; 43: 175–80. DOI:10.1111/1346-8138.13070

6. Zhuchkov MV, Bolshakova EE, Sonin DB, Rodionova SA. Dermatoscopic diagnostics of nevus sebaceus of Jadassohn. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018; 94 (3): 39–44. (In Russ.) Жучков М.В., Большакова Е.Е., Сонин Д.Б., Родионова С.А. Дерматоскопическая диагностика невусов сальных желез Ядассона. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018; 94 (3): 39–44. DOI:10.25208/0042-4609-2018-94-3-39-44

7. Moreno-Arrones OM, Perez-Garcia B. Nevus sebaceus on the face: Experience with photodynamic therapy in adults and children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019; 85 (4): 440. DOI:10.4103/ijdv.IJDVL_1162_16

8. Gaydina TA, Dvornikov AS, Skripkina PA, Arutyunyan GB. Rationale for removing nevus sebaceus of Jadassohn in young patients. *Bulletin of RSMU.* 2018; 3: 80–3. DOI:10.24075/vrgmu.2018.033

Статья поступила в редакцию 05.07.2023; одобрена после рецензирования 21.09.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 05.07.2023; approved after reviewing 21.09.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Ирина Николаевна Сормолотова — заведующая кафедрой дерматовенерологии, кандидат медицинских наук, isorm@mail.ru, ORCID 0000-0002-1254-9039; **Татьяна Андреевна Рашевская** — заместитель главного врача, cosmetolog.best@gmail.com; **Ирина Петровна Рыбак** — врач-дерматовенеролог, ira-elf2005@yandex.ru; **Екатерина Ивановна Белоусова** — врач-дерматовенеролог, katya.belousova.19021990@mail.ru.

Information about the authors:

Irina N. Sormolotova — Head of the Department of Dermatovenereology, PhD, isorm@mail.ru, ORCID 0000-0002-1254-9039; **Tatyana A. Rashevskaya** — Deputy Chief Physician for multidisciplinary, cosmetolog.best@gmail.com; **Irina P. Rybak** — Dermatovenerologist, ira-elf2005@yandex.ru; **Ekaterina I. Belousova** — Dermatovenerologist, katya.belousova.19021990@mail.ru.

УДК 613.5:613.15]:621.327

EDN: JRKFXH

<https://doi.org/10.15275/ssmj1904382>

Оригинальная статья

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЛУЧАТЕЛЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО СВЕТОДИОДНОГО ДЛЯ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ ПОВЕРХНОСТЕЙ И ВОЗДУХА ПОМЕЩЕНИЙ

Н. И. Миклис, И. И. Бурак, Н. В. Железняк

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

HYGIENIC CHARACTERISTIC OF THE UV LED IRRADIATOR FOR THE DISINFECTING SURFACES AND INDOOR AIR

N. I. Miklis, I. I. Burak, N. V. Zheleznyak

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Для цитирования: Миклис Н.И., Бурак И.И., Железняк Н.В. Гигиеническая характеристика облучателя ультрафиолетового светодиодного для обеззараживания поверхностей и воздуха помещений. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 382–389. EDN: JRKFXH. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904382>

Аннотация. *Цель:* гигиеническая оценка бактерицидных характеристик и эффективности обеззараживания поверхностей и воздуха помещений облучателем бактерицидным ультрафиолетовым светодиодным (ОБУ-С). *Материал и методы.* Исследования выполнены в научных лабораториях в условиях, приближенных к естественным, гигиеническими, физическими и микробиологическими методами в соответствии со стандартными современными методиками. В ходе работы производили сравнение прибора ОБУ-С со стандартом. В качестве стандарта использован серийный открытый облучатель бактерицидный ультрафиолетовый ртутный производства ОАО «Витязь» ОБУ-15-21П (ОБУ-Р). *Результаты.* ОБУ-С характеризуется гигиенической и экологической безопасностью при использовании, более низкой потребляемой мощностью, мощностью ультрафиолетового излучения, суммарным бактерицидным потоком, поверхностной и объемной плотностью бактерицидного потока и бактерицидной энергии в 2,5–5,6 раза, рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией в спектре С меньше в 4,4–5,5 раза, в спектре В — больше в 5,8–9,3 раза по сравнению с ОБУ-Р. ОБУ-С при обеззараживании контаминированной тест-культурой *Escherichia coli* поверхности подавляет ее рост в среднем на 96,4±0,8%, *Staphylococcus aureus* — на 96,4±0,9%, контаминированного *S. aureus* воздуха — на 99±0,3% по сравнению с контролем. *Заключение.* ОБУ-С с гигиенически безопасными бактерицидными характеристиками эффективно обеззараживает воздух и поверхности.

Ключевые слова: облучатель, светодиоды, обеззараживание, гигиеническая безопасность, профилактика инфекций

For citation: Miklis NI, Burak II, Zheleznyak NV. Hygienic characteristic of the UV led irradiator for the disinfecting surfaces and indoor air. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (4): 382–389. EDN: JRKFXH. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904382> (In Russ.)

Abstract. *Objective:* to assess from the hygienic point of view the bactericidal characteristics and effectiveness of disinfection of surfaces and indoor air with the developed bactericidal ultraviolet LED irradiator (BUI-L). *Material and methods.* The studies were carried out in scientific laboratories in conditions close to natural, by usage of standard modern hygienic, physical and microbiological methods. *Results.* The BUI-L is characterized by hygienic and environmental safety at usage, lower power consumption, ultraviolet radiation power, total biocidal flux, surface and volume density of biocidal flux and biocidal energy by 2.5–5.6 times, operating energy illumination and energy exposure in spectrum C is less in 4.4–5.5 times, in spectrum B — more in 5.8–9.3 times in comparison with the standard bactericidal ultraviolet mercury irradiator. BUI-L during disinfection of the surface contaminated with the *Escherichia coli* test culture inhibits its growth on 98.2%, *Staphylococcus aureus* — on 96.4%, air contaminated with *S. aureus* — 98.8% respectively, in comparison with the control. *Conclusion.* The irradiator meets the regulatory hygienic requirements and can be recommended for disinfecting air and surfaces during sanitary and anti-epidemic measures to prevent infectious diseases, including health care associated infections in healthcare organizations.

Keywords: irradiator, LED, disinfection, hygiene safety, infection prevention

Введение. Ультрафиолетовое излучение (УФИ) является оптической частью солнечного спектра с длиной волны 400–100 нм. Оно делится на близкое по свойствам к видимому свету длинноволновое мягкое — УФА (400–315 нм), средневолновое средней жесткости — УФВ (315–280 нм) и коротковолновое жесткое — УФС (280–100 нм). Следует отметить, что УФИ оказывает многообразное действие на человека. Вследствие малой проникающей способности оно воздействует только на эпидермис, видимые слизистые оболочки и ткани глаза, являющиеся вместе с иммунной системой критическими органами-мишенями. УФИ способствует образованию витамина *D*, увеличению неспецифической резистентности человека, но вместе с тем может вызывать ожоги кожи и слизистых, заболевания глаз, канцерогенный, мутагенный и другие эффекты [1–3].

В борьбе с инфекционными заболеваниями, в том числе инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, важное значение отводится обеззараживанию воздушной среды и поверхностей коротковолновому жесткому и средневолновому средней жесткости УФИ в диапазоне 205–315 нм, которое обладает бактерицидным действием и обозначается как бактерицидное ультрафиолетовое излучение (БУИ). Оно характеризуется мощностью, поверхностной и объемной плотностью, поверхностной и объемной энергией, а также бактерицидной эффективностью. Степень инактивации микроорганизмов и бактерицидная эффективность БУИ пропорциональна энергии и экспозиции излучения, определяется бактерицидной дозой и зависит от вида микрофлоры [4, 5].

Бактерицидное действие УФИ обусловлено в основном фотохимическими повреждениями молекул ДНК и РНК микроорганизмов, приводящими к гибели микробной клетки в первом или последующем поколениях. Помимо бактерицидного, УФИ оказывает вирули-, фунги- и спороцидное действия. Более чувствительны к воздействию УФИ вирусы и бактерии в вегетативной форме, менее чувствительны — грибы и простейшие, наиболее устойчивые — споровые формы.

Для обеззараживания воздуха в помещениях используются открытые, закрытые и комбинированные ультрафиолетовые бактерицидные облучатели, содержащие одну или несколько бактерицидных ламп, пускорегулирующий аппарат, отражательную арматуру, крепежные и сетевые детали, элементы подавления помех. В качестве источников БУИ в облучателях используют ксеноновые, амальгамные и ртутные лампы. Ксеноновые лампы, содержащие ксенон, создают интенсивное УФИ, однако имеют короткий срок эксплуатации и для работы требуют дополнительного оборудования. Амальгамные лампы с колбами, покрытыми изнутри пленкой из сплава ртути, индия и висмута, характеризуются высокой мощностью, имеют самый долгий срок службы из всех бактерицидных и используются в основном для обеззараживания воды. Разрядные ртутные лампы высокого давления при большой мощности обладают низкой бактерицидной отдачей и малым сроком службы. Разрядные ртутные лампы низкого давления более 60% УФИ создают на волне 254 нм с максимальным

бактерицидным действием и являются стандартом, с которым сравниваются все другие источники [6, 7].

Бактерицидные лампы с УФИ с длиной волны менее 200 нм, выходящим за пределы колбы, генерируют озон в воздушной среде помещений и относятся к озонным. У безозонных ламп выход излучения менее 200 нм отсутствует за счет конструкции колбы или применения специального задерживающего излучение материала и озон в воздухе не образуется.

В организациях здравоохранения предпочтение отдается облучателям с разрядными ртутными лампами низкого давления безозонными, которые создают УФИ на длине волны 205–280 нм и практически не образуют озон. В настоящее время широкое применение для обеззараживания поверхностей и воздуха в больницах и поликлиниках находят серийный открытый бактерицидный облучатель ОБУ-15-21П производства ОАО «Витязь» потребляемой мощностью 90 Вт. Он состоит из корпуса с отражателем, прикрепленных к нему источников УФИ — двух бактерицидных ртутных безозоновых ламп низкого давления мощностью по 15 Вт и пускорегулирующего аппарата с дросселем и стартером. Колбы ламп в форме цилиндрических трубок из увиолевого стекла заполнены аргоном с дозированным количеством ртути, в оба конца ламп впаяны по два электрода из тонкой вольфрамовой проволоки. После включения в сеть необходимый режим зажигания и горения ртутных бактерицидных ламп обеспечивается пускорегулирующим аппаратом через несколько секунд. УФИ с суммарным бактерицидным потоком 7 Вт возникает за счет тлеющего разряда в ртутных парах низкого давления с максимумом на длине волны 254 нм [8].

Сегодня для получения БУИ также используются ультрафиолетовые светодиоды с короткой и средней длиной волны. Однако стоимость бактерицидного модуля на светодиодах для дезинфекции больших площадей очень высока, по сравнению со ртутной лампой низкого давления, и на практике применяются компактные устройства для дезинфекции небольших поверхностей и оборудования. Так, для обеззараживания поверхностей площадью до 20 см², в том числе настенных, применяется устройство с УФ-светодиодом с максимумом излучения на длине волны 275±10 нм и мощностью 70 мВт [9]. Для обработки воздуха вверху помещения в присутствии людей, обеззараживания поверхностей диаметром 30 см и воздуха в закрытых бактерицидных установках применяется бактерицидный ультрафиолетовый светодиодный облучатель (ОБУ-С) с УФ-светодиодом мощностью 50–100 мВт на длине волны 280 нм [10].

Для обеззараживания воздуха и поверхностей предложен открытый облучатель бактерицидный ультрафиолетовый светодиодный, создающий направленное в рабочую зону ультрафиолетовое излучение с суммарным бактерицидным потоком 1,25 Вт преимущественно диапазонов *C* и *B* с максимумом на длине волны 270±25 нм [11]. Однако поверхностная и объемная плотности бактерицидного излучения и бактерицидной энергии, а также бактерицидная эффективность разработанного облучателя окончательно не изучены.

Цель — гигиеническая оценка бактерицидных характеристик и эффективности обеззараживания поверхностей и воздуха помещений облучателем бактерицидным ультрафиолетовым светодиодным.

Материал и методы. Исследования выполнены в рамках научно-исследовательской работы

Ответственный автор — Наталья Ивановна Миклис
Corresponding author — Natalia I. Miklis
Тел.: +3 (75212) 645033
E-mail: miklisnatalia@gmail.com

«Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней человека» №ГР 20191502 на кафедрах экологической и профилактической медицины и клинической микробиологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Для проведения исследований применяли открытый ОБУ-С. В качестве стандарта использован серийный открытый облучатель бактерицидный ультрафиолетовый ртутный производства ОАО «Витязь» ОБУ-15-21П (ОБУ-Р).

Выполнено 4 серии опытов, опыты дублировали. В 1-й серии изучали показатели гигиенической безопасности — создаваемую поверхностную ($ПП_{\text{бн}}$) и объемную плотности ($ОП_{\text{бн}}$) бактерицидного потока, поверхностную ($ПП_{\text{бс}}$) и объемную плотности ($ОП_{\text{бс}}$) бактерицидной энергии, а также определяли энергетическую освещенность и энергетическую экспозицию УФ-спектров B и C УФ-радиометром с ослабляющим фильтром «ТКА-ПКМ» в сравнении со стандартным ОБУ-Р [12, 13].

Во 2-й серии давали гигиеническую оценку бактерицидной активности ОБУ-С с создаваемой рабочей энергетической освещенностью в спектре C 161 мВт/м² и спектре B 248 мВт/м² и энергетической экспозицией в спектре C 9,7 Дж/м² и спектре B 14,5 Дж/м² при обеззараживании чашек Петри с тест-штаммами *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Предварительно оценивали эффективность работы ОБУ-С микробиологическим методом при облучении в течение 15 мин с расстояния 1 м культуры кишечной палочки, содержащей 10⁹ КОЕ/см³, на чашке Петри с питательной средой Эндо, прикрыв одну половину чашки Петри листом черной бумаги. После облучения чашку инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч и определяли рост бактерий на облученной и затененной половинах чашки Петри. В дальнейшем определяли бактерицидную эффективность ОБУ-С при облучении 1 см³ взвеси тест-штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка на чашках Петри с питательной средой, содержащих 200–300 КОЕ, с расстояния 1 м в течение 5; 10 и 15 мин на одной половине чашки Петри. После облучения чашки помещали в термостат при температуре 37°C на 24 ч, затем производили подсчет выросших колоний на облученных и необлученных половинах [5].

В 3-й серии давали гигиеническую оценку бактерицидной активности ОБУ-С с создаваемой рабочей энергетической освещенностью в спектре C 161 мВт/м² и спектре B 248 мВт/м² и энергетической экспозицией в спектре C 9,7 Дж/м² и спектре B 14,5 Дж/м² при обеззараживании поверхностей в условиях, приближенных к естественным. Для этого с расстояния 1 м в течение 2; 5; 10 или 15 мин облучали 10⁸ КОЕ тест-культур кишечной палочки и золотистого стафилококка на керамической плитке площадью 900 см² в квадраты размером 3×3 см и подсушенных в течение 90 мин. С облученных поверхностей брали смывы, помещали в пробирку, отмывали, 1 см³ засеивали на чашки с плотной питательной средой. Пробирки и чашки помещали в термостат при температуре 37°C на 24 ч. После инкубации в пробирках отмечали помутнение, на чашках подсчитывали количество выросших колоний. В контроле тест-культуры не облучали [5, 13]. Для сравнения культуры тест-штаммов кишечной палочки и золотистого

стафилококка облучали ОБУ-Р с создаваемой рабочей энергетической освещенностью в спектре C 780 мВт/м² и спектре B 32,8 мВт/м² и энергетической экспозицией в спектре C 53 Дж/м² и спектре B 1,89 Дж/м² с расстояния 1 м при указанных выше экспозициях.

В 4-й серии давали гигиеническую оценку бактерицидной активности ОБУ-С, создающего рабочую энергетическую освещенность на расстоянии 0,4; 1 и 1,6 м в спектре C 750; 161 и 71,8 мВт/м² и спектре B 875; 248 и 115 мВт/м² и энергетическую экспозицию на расстоянии 0,4; 1 и 1,6 м в спектре C 45; 9,7 и 4,3 Дж/м² и спектре B 52; 14,5 и 6,7 Дж/м² соответственно при обеззараживании воздуха помещений. Для этого в течение 15 мин облучали воздух в объеме 25 м³, загрязненный тест-культурой *S. aureus* ATCC 25923, содержащей 188–199 КОЕ/м³. Количество стафилококков в воздухе до облучения и после облучения определяли на расстоянии 1,6 м аспирационным методом [14] с помощью аппарата Кротова.

Для сравнения загрязненный тест-культурой золотистого стафилококка воздух облучали ОБУ-Р с создаваемой рабочей энергетической освещенностью на расстоянии 0,4; 1 и 1,6 м в спектре C 4070; 780 и 325 мВт/м² и спектре B 152; 32,8 и 12,4 мВт/м² и энергетической экспозицией в спектре C 206; 53 и 19,1 Дж/м² и спектре B 8,2; 1,9 и 0,8 Дж/м² при тех же условиях.

Полученные результаты исследования обрабатывали с использованием параметрических методов статистического анализа (после предварительной проверки на нормальность распределения) пакетом прикладных программ Statistica, Excel, значимость различий средних значений оценивали по коэффициенту Стьюдента (t), достоверность сдвигов учитывали при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения.

Результаты. Результаты 1-й серии опытов показали, что стандартный ОБУ-Р создавал $ПП_{\text{бн}}$ 7 Вт/м² и $ПП_{\text{бс}}$ 7 Дж/м², $ОП_{\text{бн}}$ 0,3 Вт/м³ и $ОП_{\text{бс}}$ 0,3 Дж/м³. На расстоянии 0,4 м у ОБУ-Р энергетическая освещенность была в спектре C 4076,7±37,1, в спектре B — 152±4,2 мВт/м², на расстоянии 1 м — 780±17,3, 32,8±0,7 мВт/м², на расстоянии 1,6 м — 326,7±6,1, 12,4±0,6 мВт/м² соответственно. Энергетическая экспозиция на расстоянии 0,4 м отмечалась в спектре C 206±4,3, в спектре B — 8,2±0,2, на расстоянии 1 м — 53±3,2, 1,9±0,1, на расстоянии 1,6 м — 19,2±0,6, 0,786±0,02 Дж/м² соответственно (рис. 1, 2).

ОБУ-С создавал $ПП_{\text{бн}}$ 1,3 Вт/м² и $ПП_{\text{бс}}$ 1,3 Дж/м², $ОП_{\text{бн}}$ 0,1 Вт/м³ и $ОП_{\text{бс}}$ 0,1 Дж/м³. На расстоянии 0,4 м создаваемая ОБУ-С энергетическая освещенность в спектре C была 751,3±8,7, в спектре B — 874±10,7, на расстоянии 1 м — 161±4,9, 248±7 Вт/м², на расстоянии 1,6 м — 72±1,3, 115±4,7 мВт/м² соответственно. Энергетическая экспозиция на расстоянии 0,4 м в спектре C составила 45,6±2, в спектре B — 52±3,2, на расстоянии 1 м — 9,7±0,3, 14,5±0,8 на расстоянии 1,6 м — 4,3±0,2, 6,7±0,2 Дж/м² соответственно (рис. 1, 2).

Результаты 2-й серии опытов показали, что облучение суточной агаровой тест-культуры кишечной палочки на чашке Петри ОБУ-С, а также стандартным ОБУ-Р с создаваемыми рабочими энергетической освещенностью и энергетической экспозицией в предварительном исследовании с расстояния 1 м в течение 15 мин обусловило задержку роста микроба на облученной половине на 100% по сравнению

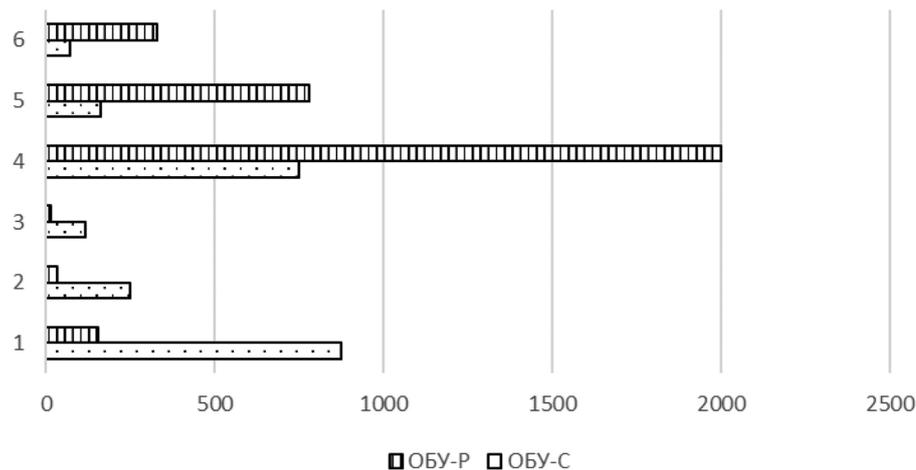


Рис. 1. Энергетическая освещенность (E_e , мВт/м²) ОБУ-С и ОБУ-Р: 1–3 — в спектре В на расстоянии 0,4; 1 и 1,6 м соответственно; 4–6 — в спектре С на расстоянии 0,4; 1 и 1,6 м соответственно

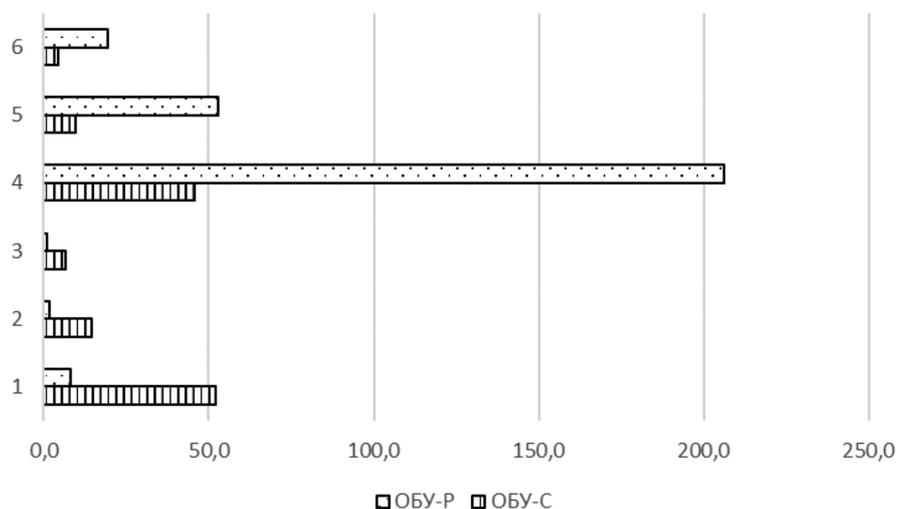


Рис. 2. Энергетическая экспозиция (H_e , Дж/м²) ОБУ-С и ОБУ-Р: 1–3 — в спектре В на расстоянии 0,4; 1 и 1,6 м соответственно; 4–6 — в спектре С на расстоянии 0,4; 1 и 1,6 м соответственно

Таблица 1

Гигиеническая оценка бактерицидной активности облучателей ОБУ-С и ОБУ-Р в отношении стандартных тест-культур, КОЕ/см³ ($x \pm m$)

Облучатель	Испытание	<i>E. coli</i>			<i>S. aureus</i>		
		экспозиция, мин			экспозиция, мин		
		5	10	15	5	10	15
ОБУ-С	Опыт	3,3±0,3	2,3±0,3	0,7±0,3	5,7±0,3	2,3±0,3	0
	Контроль	106,3±7,8	106,3±10,4	155,7±8,8	109±8,6	105,3±6,5	131,7±7,3
ОБУ-Р	Опыт	1,3±0,3	0	0	0,7±0,3	0	0
	Контроль	105,3±7,5	124,3±12,1	139,3±5,2	108±10,4	117,7±5,8	120±5,1

с необлученной затененной, на которой отмечался сплошной рост.

Облучение ОБУ-С с рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией суточной тест-культуры *E. coli* на чашке Петри с питательной средой с расстояния 1 м в течение 5 мин привело к задержке роста микроба на 96,8%, в течение 10 мин — на 98,1%, в течение 15 мин — на 99,6%

соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$), суточной тест-культуры *S. aureus* — к задержке роста микроба на 94,7; 97,8 и 100% соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 1). При облучении стандартным ОБУ-Р с рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией суточной тест-культуры *E. coli* на питательной среде с расстояния 1 м в течение 5 мин отмечалась

Гигиеническая оценка бактерицидной активности облучателя ОБУ-С в отношении стандартных тест-культур в условиях, приближенных к естественным, КОЕ/см³ ($x \pm m$)

Экспозиция, мин	Испытание	<i>E. coli</i>			<i>S. aureus</i>		
		КОЕ/см ³	Ig	RF, Ig	КОЕ/см ³	Ig	RF, Ig
15	Опыт	26666±3333	4,4	2,2	56666±3333	4,8	1,8
	Контроль	3550000±173205	6,6	—	4533333±2939	6,6	—
10	Опыт	60000±5773	4,8	1,8	86666±12018	4,9	1,7
	Контроль	3633333±187823	6,6	—	4050000±9094	6,6	—
5	Опыт	80000±5773	4,9	1,7	123333±12018	5,1	1,5
	Контроль	3666666±231540	6,6	—	4166667±9094	6,6	—
2	Опыт	103333±8819	5,0	1,6	243333±8819	5,4	1,2
	Контроль	3616666±248886	6,6	—	4150000±8678	6,6	—

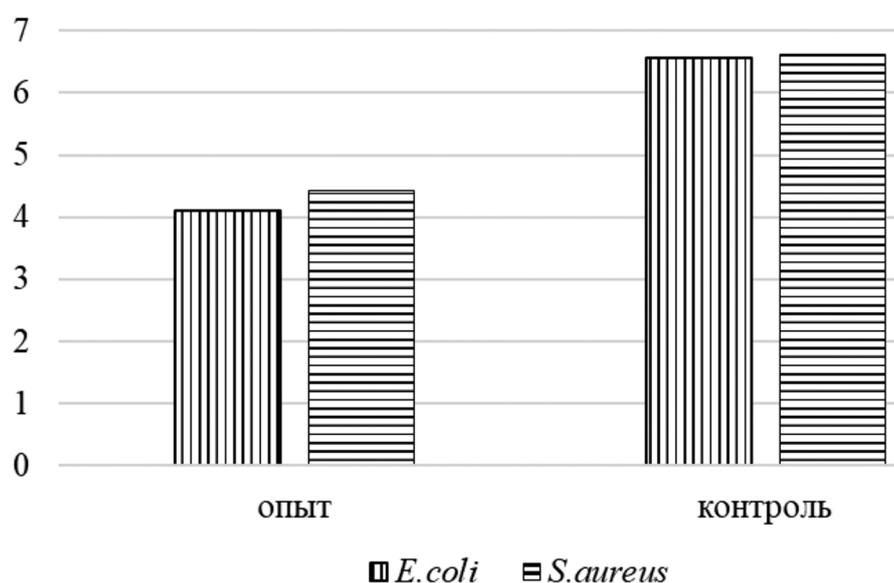


Рис. 3. Lg *E. coli* и *S. aureus* (КОЕ/см³) в опыте и контроле

задержка роста микроба на 99,8%, в течение 10 мин — на 100%, в течение 15 мин — на 100%, суточной тест-культуры *S. aureus* — на 99,47; 100 и 100% соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 1).

Результаты 3-й серии опытов показали, что в условиях, приближенных к естественным, ОБУ-С с рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией при облучении загрязненных кишечной палочкой поверхностей с расстояния 1 м в течение 15 мин обусловил подавление роста *E. coli* на 99,2%, в течение 10 мин — на 98,3%, в течение 5 мин — на 97,8%, в течение 2 мин — на 97,1%, загрязненных золотистым стафилококком — к подавлению роста *S. aureus* на 98,7; 97,8; 97 и 94,1% соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 2).

При облучении загрязненных кишечной палочкой поверхностей с расстояния 1 м в течение 15 мин стандартным ОБУ-Р с рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией в контроле выросло 3600000±180277, в опыте 13333±3333 КОЕ/см³, золотистым

стафилококком — 4083333±372305 и 26666±3333 КОЕ/см³ в контроле и опыте соответственно. Таким образом, ОБУ-Р привел к задержке роста *E. coli* на 99,6%, *S. aureus* — на 99,4% соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (рис. 3).

При облучении загрязненных кишечной палочкой поверхностей с расстояния 1 м в течение 2; 5; 10 и 15 мин ОБУ-С обусловил подавление роста микроба с фактором редукции (RF) 1,6–2,2 lg, загрязненных золотистым стафилококком — с RF 1,2–1,8 lg соответственно по сравнению с контролем (табл. 3). Стандартный ОБУ-Р при облучении в течение 15 мин загрязненных кишечной палочкой и золотистым стафилококком поверхностей подавил их рост с фактором редукции 2,5 и 2,2 lg соответственно по сравнению с контролем (рис. 3).

Результаты 4-й серии показали, что при облучении ОБУ-С с создаваемой рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией в течение 15 мин загрязненного 188±11,7 КОЕ/м³ тест-культурой золотистого стафилококка воздуха в объеме 25 м³ выжило 2,3±0,3 КОЕ/м³ *S. aureus*. При облучении стандартным ОБУ-Р с энергетической

освещенностью на расстоянии 0,4; 1 и 1,6 м в спектре С 4070, 780 и 325 мВт/м² и спектре В 152; 32,8 и 12,4 мВт/м² и энергетической экспозицией в спектре С 206; 53 и 19,1 Дж/м² и спектре В 8,2; 1,9 и 0,8 Дж/м² при тех же условиях выжило 1,3±0,3 КОЕ/м³ *S. aureus* из 211,7±20,3 КОЕ/м³, загрязняющих воздух.

Обсуждение. Результаты исследования бактерицидных параметров исследованных облучателей позволяют заключить, что ОБУ-С для обеззараживания воздуха и поверхностей характеризуется высокой механической прочностью, отсутствием инерционности при включении, гигиенической и экологической безопасностью при использовании из-за отсутствия ртути и озона, в отличие от облучателя бактерицидного ультрафиолетового ОБУ-15-21П с ртутными лампами.

У ОБУ-С ниже в 3,2 раза потребляемая мощность, в 2,5 раза — мощность ультрафиолетового излучения и в 5,6 раза — суммарный бактерицидный поток по сравнению со стандартным ОБУ-Р. Генерируемые поверхностная и объемная плотность бактерицидного потока, а также поверхностная и объемная плотность бактерицидной энергии у ОБУ-С в 5,6 раза меньше создаваемых ОБУ-Р.

ОБУ-С создает рабочую энергетическую освещенность на расстоянии 0,4 м в спектре С меньше в 5,4 раза, в спектре В — больше в 5,8 раза, на расстоянии 1 м в спектре С — меньше в 4,8 раза, в спектре В — больше в 7,6 раза, на расстоянии 1,6 м в спектре С — меньше в 4,5 раза, в спектре В — больше в 9,3 раза соответственно и энергетическая экспозиция на расстоянии 0,4 м в спектре С меньше в 4,6 раза, в спектре В — больше в 6,3 раза, на расстоянии 1 м в спектре С меньше в 5,5 раза, в спектре В — больше в 7,7 раза, на расстоянии 1,6 м — в спектре С меньше в 4,4 раза, в спектре В — больше в 8,5 раза соответственно ($p < 0,001$) по сравнению со стандартным ОБУ-Р. Указанное позволяет считать ОБУ-С более безопасным с гигиенической точки зрения по сравнению с ОБУ-Р. Следует отметить наличие обратной зависимости между бактерицидными показателями УФИ у исследованных облучателей и расстоянием, на что указывают и другие исследователи [15, 16].

Следует подчеркнуть, что рабочая энергетическая экспозиция стандартного облучателя ОБУ-Р в 53 Дж/м² на расстоянии 1 м соответствует рекомендуемой бактерицидной эффективности более 90 и 95% в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки соответственно [5]. При этом у ОБУ-С рабочая энергетическая экспозиция в 9,7 Дж/м² в 5,5 раза меньше стандарта и, следовательно, риск развития фотореакций будет значительно меньшим [17, 18].

Работу облучателей с рабочими энергетической освещенностью и энергетической экспозицией, обусловившими подавление роста тест-культуры кишечной палочки на облученной половине чашки Петри с питательной средой, можно считать удовлетворительной с точки зрения бактерицидной эффективности и соответствующей нормативным требованиям [5].

Результаты гигиенической оценки бактерицидной активности исследованных облучателей при обеззараживании поверхностей позволяют заключить, что ОБУ-С обладает высокой бактерицидной эффективностью при низком энергопотреблении вследствие наличия ультрафиолетового спектра С и В с максимумом на длине волны 270±25 нм и направленности создаваемого ультрафиолетового потока в рабочую зону. Так, при облучении кишечной палочки на чашке

Петри с питательной средой разработанный облучатель приводит к задержке роста микроба на незатененной половине с расстоянием 1 м в течение 5 мин на 96,8%, 10 мин — на 98,1%, 15 мин — на 99,57%, облучении золотистого стафилококка в течение 5 мин — на 94,67%, 10 мин — на 97,8%, 15 мин — на 100% по сравнению с контролем ($p < 0,001$) при создаваемой рабочей энергетической освещенности в спектре С 161 мВт/м² и в спектре В — 248 мВт/м² и энергетической экспозиции 9,7 и 14,5 Дж/м² соответственно.

Бактерицидная эффективность облучателя ОБУ-С значимо не отличается от таковой у стандартного облучателя с рабочей энергетической освещенностью в спектрах С и В 161 и 248 мВт/м² и энергетической экспозицией 53 и 1,89 Дж/м² соответственно ($p > 0,001$) при облучении указанных тест-культур в течение 5; 10 и 15 мин и соответствует нормативным требованиям (бактерицидная эффективность при облучении тест-культуры с расстояния 1 м в течение 15 мин должна быть не менее 90%) [5]. Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что практически одинаковая бактерицидная эффективность в отношении тест-культур кишечной палочки и золотистого стафилококка отмечается у ОБУ-С при меньших рабочих энергетических освещенности и экспозиции по сравнению со стандартным облучателем.

Облучатель ОБУ-С с создаваемой рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией в условиях, приближенных к естественным, при обеззараживании контаминированной тест-культурой кишечной палочки поверхности с расстояния 1 м в течение 15 мин обусловил подавление роста *E. coli* на 99,2%, 10 мин — на 98,3%, 5 мин — на 97,8%, 2 мин — на 97,1%, контаминированных золотистым стафилококком — к подавлению роста *S. aureus* на 98,7; 97,8; 94,1 и 97% соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и будет эффективным при профилактике инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Бактерицидная эффективность обеззараживания поверхностей ОБУ-С достоверно не отличается от таковой у стандартного ОБУ-Р при облучении указанных тест-культур в течение 2, 5, 10 и 15 мин ($p > 0,001$) и соответствует нормативным требованиям (бактерицидная эффективность при облучении тест-культуры с расстояния 1 м в течение 15 мин должна быть не менее 90%) [5].

Облучатель ОБУ-С, так же, как и стандартный ОБУ-Р, подавляет рост тест-культур кишечной палочки и золотистого стафилококка на облучаемой поверхности с фактором редукции 1,4–2,5 lg, который соответствует нормативным требованиям (должен быть более единицы) [5]. Высокую инактивацию патогенов пищевого происхождения (*E. coli* O157: H7, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype *Typhimurium* и *Listeria monocytogenes*) на различных поверхностях и *E. coli* ATCC 11229, 15597, 700891 и 25922 показали ультрафиолетовые диодные лампы и в исследованиях других авторов [19, 20].

Результаты исследования гигиенической оценки бактерицидной активности исследованных облучателей при обеззараживании воздуха позволяют заключить, что ОБУ-С с рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией при облучении в течение 15 мин загрязненного золотистым стафилококком воздуха в объеме 25 м³ приводит к снижению роста микроба на 98,8% по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Бактерицидная эффективность

обеззараживания воздуха ОБУ-С достоверно не отличается от стандартного ОБУ-Р ($p > 0,001$) при тех же условиях облучения.

Таким образом, облучатели бактерицидные ультрафиолетовые обеззараживают загрязненный золотистым стафилококком воздух в объеме 25 м^3 на $98,8\text{--}99,4\%$ с расстояния $1,6\text{ м}$ и соответствуют нормативным гигиеническим требованиям [5]. Поскольку бактерицидные показатели на расстоянии 1 и $0,4\text{ м}$ у изучаемых облучателей значительно выше $1,6\text{ м}$, можно предположить более высокую бактерицидную эффективность обеззараживания воздуха на меньших расстояниях.

Следует отметить, что бактерицидная эффективность обеззараживания воздуха ОБУ-С в 90% в отношении золотистого стафилококка достигается при объемной плотности бактерицидной энергии $0,05\text{ Дж/м}^3$, что значительно ниже рекомендуемой дозы 130 Дж/м^3 [5] и, следовательно, указанный облучатель является более гигиенически безопасным по сравнению со стандартным, у которого бактерицидная эффективность обеззараживания воздуха в 90% в отношении золотистого стафилококка достигается при объемной плотности бактерицидной энергии $0,28\text{ Дж/м}^3$.

В целом следует отметить, что эффективное обеззараживание поверхностей и воздуха помещений ОБУ-С будет одним из важных моментов при проведении санитарно-противоэпидемических мероприятий в профилактике инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в организациях здравоохранения.

Выводы:

1. ОБУ-С характеризуется более низкими потребляемой мощностью, мощностью ультрафиолетового излучения, суммарным бактерицидным потоком, поверхностной и объемной плотностью бактерицидного потока и бактерицидной энергии в $2,5\text{--}5,6$ раза ($p < 0,001$) по сравнению со стандартным ОБУ-Р.

2. ОБУ-С создает рабочую энергетическую освещенность на расстоянии $0,4\text{ м}$ в спектре С $751,3 \pm 8,7$, в спектре В — $874 \pm 10,7$, на расстоянии 1 м — $161 \pm 4,9$; $248 \pm 7\text{ Вт/м}^2$, на расстоянии $1,6\text{ м}$ — $72 \pm 1,34$; $115 \pm 4,7\text{ мВт/м}^2$ соответственно и рабочую энергетическую экспозицию на расстоянии $0,4$; 1 и $1,6\text{ м}$ в спектре С $45,6 \pm 2$; $9,7 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,2$, в спектре В — $52 \pm 3,2$; $14,5 \pm 0,8$ и $6,7 \pm 0,2\text{ Дж/м}^2$ соответственно. Указанная рабочая энергетическая освещенность и энергетическая экспозиция на расстоянии $0,4$; 1 и $1,6\text{ м}$ в спектре С меньше в $4,4\text{--}5,5$ раза, в спектре В — больше в $5,8\text{--}9,3$ раза ($p < 0,001$) у разработанного облучателя по сравнению с ОБУ-Р, что позволяет считать его более безопасным с гигиенической точки зрения.

3. ОБУ-С с рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией в условиях, приближенных к естественным, при обеззараживании контаминированной тест-культурой кишечной палочки поверхности с расстояния 1 м в течение 2 ; 5 ; 10 и 15 мин подавляет рост *E. coli* на $97,1\text{--}99,2\%$, контаминированной золотистым стафилококком — на $94,1\text{--}98,7\%$ соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и будет эффективным при профилактике инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Бактерицидная эффективность обеззараживания поверхностей разработанного облучателя достоверно не отличается от таковой у стандартного

облучателя и соответствует нормативным гигиеническим требованиям.

4. Облучатель с рабочей энергетической освещенностью и энергетической экспозицией при обеззараживании загрязненного золотистым стафилококком воздуха в объеме 25 м^3 в течение 15 мин приводит к снижению роста микроба на 99% по сравнению с контролем ($p < 0,001$), что особенно значимо для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в помещениях с асептическим режимом.

5. ОБУ-С можно рекомендовать в качестве гигиенически безопасного оборудования, эффективно обеззараживающего воздух и поверхности для качественного проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий и предупреждения инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в организациях здравоохранения.

Вклад авторов: Н. И. Миклис — концепция и дизайн исследования, проведение испытаний гигиенической безопасности и бактерицидной активности, статистическая обработка данных, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, редактирование, утверждение рукописи для публикации; И. И. Бурак — проведение испытаний гигиенической безопасности, обсуждение данных; Н. В. Железняк — проведение испытаний бактерицидной активности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой клинической микробиологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Генералову Игорю Ивановичу.

References (Список источников)

- Bernard J, Gallo R, Krutmann J. Photoimmunity: how ultraviolet radiation affects the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2019; 19 (11): 688–701. DOI:10.1038/s41577-019-0185-9
- Neale RE, Lucas RM, Byrne SN, et al. The effects of exposure to solar radiation on human health. *Photochem Photobiol Sci*. 2023; 22 (5): 1011–47. DOI:10.1007/s43630-023-00375-8
- Ivanov I, Mappes T, Schaupp P, et al. Ultraviolet radiation oxidative stress affects eye health. *J of Biophotonics*. 2018; 11 (7): e201700377. DOI:10.1002/jbio.201700377
- Prue H, Norval M, Scott N, et al. Exposure to ultraviolet radiation in the modulation of human diseases annual review of pathology. *Mechanisms of Disease*. 2019; (14): 55–81. DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012809
- The use of ultraviolet biocidal radiation for disinfection of air and surfaces in health care organizations: methodical recommendations 26–0101. Minsk, 2001. 42 p. (In Russ.) Применение ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха и поверхностей в лечебно-профилактических учреждениях: метод. рекомендации, утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 01.06.2001 № 26–0101. Минск, 2001. 42 с.
- Strekalovskaya AD, Baranova OV, Rachinskih AV, et al. Disinfection of Medical Devices/Advances in Health Sciences Research, volume 42 Proceedings of the Conference on Health and Wellbeing in Modern Society (CHW 2021). 281–5. URL: <https://www.atlantis-press.com/proceedings/chw-21/125968759> (25 Feb 2023).
- Allash M, Eliseev N, Popov O, et al. Testing and characterization of mercury and amalgam germicidal ND UV lamps from different manufacturers *Light & Engineering* 2019; (3): 24–32. (In Russ.) Аллаш М. Е., Елисеев Н. П., Попов О. А. и др. Тестирование и анализ характеристик ртутных и амальгамных бактерицидных УФ ламп НД разных производителей. *Светотехника*. 2019; (3): 24–32.
- Miklis NI, Burak II, Grigorieva SV. Efficiency of using the air recirculator "Vityaz". *Health and Environment* 2012; (21): 119–29.

(In Russ.) Миклис Н. И., Бурак И. И., Григорьева С. В. Эффективность использования рециркулятора воздуха «Витязь». Здоровье и окружающая среда. 2012; (21): 119–29.

9. Glazunov VI, Glazunov GV, Frolov VI, et al. Device for surface disinfection: patent RU 2751750 С 1 Russian Federation, А61L 2/10, А61L 2/24. 07/16/2021. Bull. 20. (In Russ.) Устройство для обеззараживания поверхности: патент RU 2751750 С 1 Рос. Федерации, МПК А61L 2/10, А61L 2/24. Глазунов В. И., Глазунов Г. В., Фролов В. И. и др.; заявитель ООО «ТД «Химмед»; заявл. 11.12.2020; опубл. 16.07.2021. Бюл. №20.

10. Efimov NA. Bactericidal ultraviolet LED irradiator: patent RU 197893 U 1 Russian Federation, А61L 9/20. 06/04/2020. Bull. 16. (In Russ.) Ефимов Н. А. Бактерицидный ультрафиолетовый светодиодный облучатель: патент RU 197893 U 1 Рос. Федерации, МПК А61L 9/20; заявитель ООО «ТБК»; заявл. 02.03.2020, опубл. 04.06.2020. Бюл. №16.

11. Ignatov SA, Miklis NI, Burak II. Device for the disinfection of surfaces and air with ultraviolet light: the decision to issue a patent 30/01/2023, А61L 9/20 (2006.01), А 61L 2/10 (2006.01). ВУ и 20220278. (In Russ.) Устройство для обеззараживания поверхностей и воздуха ультрафиолетовым светом: решение о выдаче пат. на пол. модель от 30/01/2023, МПК А61L 9/20 (2006.01), МПК А 61L 2/10 (2006.01). Игнатов СА, Миклис НИ, Бурак ИИ. заявитель Вит. гос. мед. ун-т, ОАО «Зенит». заявка ВУ и 20220278; заявл. 08.12.2022.

12. State system for ensuring the uniformity of measurements. Measurement of irradiance and dose ultraviolet radiation in photobiology. Procedure of measurements. StSt P 8.759–2011. Moscow, 2019. 6 p. (In Russ.) Государственная система обеспечения единства измерений. Измерение энергетической освещенности и энергетической экспозиции ультрафиолетового излучения в фотобиологии: Методика измерений. ГОСТ Р 8.759–2011. М., 2019. 6 с.

13. Methods for testing and evaluating the antimicrobial activity of disinfectants and antiseptics: Instruction on application 11-20-204-2003, 12.12.2003. Minsk, 2003. 41 p. (In Russ.) Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств: инстр. по применению

№ 11-20-204-2003, утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 12.12.2003. Минск, 2003. 41 с.

14. The number of microorganisms in the air of the premises of health care organizations: a measurement technique by counting colonies AMI. MN 0022–2021. Minsk, 2021. 12 p. (In Russ.) Количество микроорганизмов в воздухе помещений организаций здравоохранения: методика измерений методом подсчета колоний АМИ. МН 0022–2021. М-во здравоохран. Респ. Беларусь. Минск, 2021. 12 с.

15. Itraeva-Liudchik SL, Klebanov RD. Comparative radiation assessment of workers in the conditions of welding. Health and Environment. 2015; 25 (2): 11–5. (In Russ.) Итнаева-Людчик С. Л., Клебанов Р. Д. Сравнительная оценка условий облучения работников при выполнении сварочных работ. Здоровье и окружающая среда. 2015; 25 (2): 11–5.

16. Litvinova NA, Litvinov DO. Assessment of ultraviolet radiation from various sources of illumination. Dialogue of Sciences in the 21st century. 2015; 1 (2): 31–3. (In Russ.) Литвинова Н. А., Литвинов Д. О. Оценка ультрафиолетового излучения от различных источников освещения. Диалог наук в XXI веке. 2015; 1 (2): 31–3.

17. Cela E, Friedrich A, Paz M, et al. Time-course study of different innate immune mediators produced by UV-irradiated skin: Comparative effects of short and daily versus a single harmful UV exposure. Immunology. 2015; 145 (1): 82–93. DOI:10.1111/imm.12427

18. Rzaeva N, Agayev T, I Dmitrenko A, et al. Study of visual perception under conditions of extreme light exposures. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk. 2011; 42 (1): 67–96. (In Russ.) Рзаева Н. М., Агаев Т. М., Дмитренко А. И. и др. Исследование зрительной перцепции в условиях экстремальных световых воздействий. Успехи физиологических наук. 2011; 42 (1): 67–96.

19. Kim D, Kang D. Effect of surface characteristics on the bactericidal efficacy of UVC LEDs. J Food Control. 2020; 108: 106869. DOI:10.1016/j. foodcont. 106869

20. Xiao IY, Chu XN, He M, et al. Impact of UVA pre-radiation on UVC disinfection performance: Inactivation, repair and mechanism study. Water Research. 2018; 141: 279–88. DOI:10.1016/j. watres. 2018.05.021

Статья поступила в редакцию 29.03.2023; одобрена после рецензирования 07.05.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 29.03.2023; approved after reviewing 07.05.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Наталья Ивановна Миклис — заведующая кафедрой экологической и профилактической медицины, доцент, кандидат медицинских наук, ORCID 0000-0001-6496-4472; **Иван Иванович Бурак** — профессор кафедры экологической и профилактической медицины, профессор, доктор медицинских наук, ORCID 0000-0002-7204-3056; **Наталья Васильевна Железняк** — доцент кафедры клинической микробиологии, доцент, кандидат медицинских наук, ORCID 0000-0002-1193-0225.

Information about the authors:

Natalia I. Miklis — Head of the Department of Environmental and Preventive Medicine, Associate Professor, PhD, ORCID 0000-0001-6496-4472; **Ivan I. Burak** — Professor of the Department of Environmental and Preventive Medicine, Professor, DSc, ORCID 0000-0002-7204-3056; **Natalia V. Zheleznyak** — Assistant Professor of Department of Clinical Microbiology, Associate Professor, PhD, ORCID 0000-0002-1193-0225.

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 611.08
EDN: JVDNGU
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904390>

Оригинальная статья

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

О. В. Калмин, Д. А. Лукьяненко, Т. Н. Галкина, Е. М. Фрунзе, О. О. Калмин
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

SEXUAL DIFFERENCES IN THE BODY COMPOSITION OF ADOLESCENT MEDICAL STUDENTS LIVING IN THE PENZA REGION

O. V. Kalmin, D. A. Lukyanenko, T. N. Galkina, E. M. Frunze, O. O. Kalmin
Penza State University, Penza, Russia

Для цитирования: Калмин О. В., Лукьяненко Д. А., Галкина Т. Н., Фрунзе Е. М., Калмин О. О. Половые различия компонентного состава тела студентов-медиков юношеского возраста, проживающих в Пензенской области. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 390–394. EDN: JVDNGU. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904390>

Аннотация. Цель: выявить половые различия компонентного состава тела студентов-медиков юношеского возраста, проживающих в Пензенской области. **Материалы и методы.** Объект исследования — 239 человек (97 юношей и 142 девушки) в возрасте 16 лет — 21 года, родившихся в период 1999–2004 г. и постоянно проживающих в г. Пензе и Пензенской области. Применяли соматометрию по методу В. В. Бунака с последующим соматотипированием методом индексов и вычислением компонентного состава тела (по методу И. Матейки). **Результаты.** Абсолютные показатели компонентного состава тела юношей: масса жирового компонента 16,74 (11,60; 25,68) кг, масса костного компонента — 9,67±0,18 кг, масса мышечного компонента — 26,11 (20,46; 31,78) кг. У девушек данные показатели имели следующие значения: масса жирового компонента — 19,8 (14,81; 26,12) кг, масса костного компонента — 8,53 (7,34; 9,47) кг, масса мышечного компонента — 14,63 (10,53; 18,68) кг. **Заключение.** Для юношей характерно достоверное преобладание весоростовых показателей (на 7 и 18,9% соответственно) и мышечного компонента тела (на 44% среди абсолютных показателей и в 1,4 раза — среди относительных), для девушек — значений кожно-жировых складок (на 11,8 и 42,9%) и жирового компонента тела (на 15,5% среди абсолютных показателей и в 1,4 раза среди относительных).

Ключевые слова: тип телосложения, соматометрия, компонентный состав тела, юношеский возраст

For citation: Kalmin OV, Lukyanenko DA, Galkina TN, Frunze EM, Kalmin OO. Sexual differences in the body composition of adolescent medical students living in the Penza region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (4): 390–394. EDN: JVDNGU. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904390> (In Russ.)

Abstract. Objective: to identify gender differences in the body composition of adolescent medical students living in the Penza region. **Material and methods.** The object of the study were 239 people (97 boys and 142 girls) aged 16–21, born in the period 1999–2004 and permanently residing in the city of Penza and the Penza region. For the study, somatometry was carried out according to the method of V. V. Bunak with subsequent somatotyping by the method of indices and calculation of the component composition of the body (according to the method of J. Matejka). **Results.** Absolute indicators of the component composition of the body of young men: the mass of the fat component is 16.74 (11.60; 25.68) kg, the mass of the bone component is 9.67 ± 0.18 kg, the mass of the muscle component is 26.11 (20.46; 31.78) kg. In girls, these indicators had the following values: the mass of the fat component was 19.8 (14.81; 26.12) kg, the mass of the bone component was 8.53 (7.34; 9.47) kg, the mass of the muscle component was 14.63 (10.53; 18.68) kg. **Conclusions.** For boys, there is a significant predominance of weight and height indicators (by 7% and 18.9%, respectively) and the muscular component of the body (by 44% among absolute indicators and 1.4 times among relative ones), for girls — the values of skin-fat folds (by 11.8% and 42.9%) and the fat component of the body (by 15.5% among absolute indicators and 1.4 times among relative ones).

Keywords: body type, somatometry, body composition, youthful age

Введение. Одним из важнейших показателей уровня здоровья населения является физическое развитие. Его определение и исследование

актуально во все возрастные периоды жизни человека, однако стоит помнить, что характерной особенностью именно юношеского возрастного периода является торможение процессов роста организма с относительно равномерным развитием размерных признаков, происходящих в том числе под воздействием экзогенных факторов: климатогеографических, социальных и экономических [1–6].

Ответственный автор — Данила Александрович Лукьяненко
Corresponding author — Danila A. Lukyanenko
Тел.: +7 (951) 3574257
E-mail: lukjanenkodanila@yandex.ru

Одним из базовых показателей уровня физического развития считается масса тела, но стоит заметить, что данный показатель весьма тесно связан с перечисленными факторами, вследствие чего является достаточно лабильным, что создает известную проблему в точном определении типов телосложения по индексу массы тела (ИМТ) [7]. Более точную оценку гармоничности развития лиц юношеского возраста позволяет провести определение компонентного состава тела, что в совокупности с методом индексов раскрывает общую картину распределения в популяции типов телосложения [8, 9]. Несмотря на то, что данные важны для общего скрининга физического развития и физического здоровья молодежи Российской Федерации, конкретно в Пензенском регионе соматометрические исследования юношей и девушек именно 1999–2004 гг. рождения прежде не проводились.

Цель — выявить половые различия компонентного состава тела студентов-медиков юношеского возраста, проживающих в Пензенской области.

Материал и методы. Объектами исследования являлись 97 юношей 17 лет — 21 года (1-я группа) и 142 девушки 16–20 лет (2-я группа) (средний возраст обеих групп 18,4±0,9 года) 1999–2004 гг. рождения, обследованных на протяжении 2020–2021 гг. на базе кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» в рамках антропологического исследования. Согласие совершеннолетних и согласие законных представителей несовершеннолетних на добровольное проведение исследования получено. Критерии включения в исследование: девушки в возрасте 16–20 лет, юноши в возрасте 17 лет — 21 года на момент исследования, уроженцы и постоянные жители г. Пензы и населенных пунктов Пензенской области. Критерии исключения: аномалии развития, хронические деформирующие заболевания опорно-двигательного аппарата, беременность, хронические эндокринные патологии.

Проводилась соматометрия по методу В. В. Бунака стандартным инструментарием с изучением таких параметров, как рост стоя, масса тела, кожно-жировой складки (КЖС) на груди, спине, животе, плече спереди, плече сзади, предплечье, кисти, бедре и голени. Были подсчитаны площадь тела и ИМТ, определены абсолютные и относительные значения компонентного состава тела по методу И. Матейки [10].

В данной работе изучалась общая тенденция половых различий компонентного состава тела юношей и девушек 1999–2004 гг. рождения, проживающих в Пензенской области, на примере студентов-медиков для реализации дальнейших этапов исследования с конкретным распределением компонентного состава по типам телосложения.

Для статистической обработки данных исследования использовали программный пакет IBM SPSS Statistics v25. Для определения нормальности распределения применяли критерий Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении вычислялись и сравнивались среднее значение и стандартная ошибка среднего значения ($M \pm m$); при распределении, отличающемся от нормального: медиана (Me) с 1-м и 3-м квартилями (Q_1 ; Q_3). Для определения значимости отличий использовали критерий U Манна — Уитни, уровень значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты. Исследование показало, что между всеми исследуемыми параметрами двух групп имеются значимые различия, за исключением КЖС груди ($p > 0,05$) (табл. 1).

Так, рост стоя юношей на 7,0%, масса тела на 18,9%, КЖС на кисти на 33,3% больше, чем аналогичные показатели девушек. Однако во 2-й группе отмечалось преобладание полученных результатов сравнительного анализа большинства КЖС: КЖС на спине на 11,8%, КЖС на животе на 13,6%, КЖС на плече спереди на 42,9%, КЖС на плече сзади на 40,0%, КЖС на предплечье на 41,7%, КЖС

Таблица 1

Антропометрические и соматометрические параметры лиц юношеского возраста 1999–2004 гг. рождения

Параметр	Группа		Значимость различий, p
	1-я	2-я	
	$M \pm m / Me$ (Q_1 ; Q_3)	$M \pm m / Me$ (Q_1 ; Q_3)	
Рост стоя, см	179,1±0,72	166,6±0,5	<0,001
Масса тела, кг	73,0 (64,0; 73,0)	59,2±0,7	<0,001
КЖС, см			
на груди	1,2 (1,0; 1,5)	1,4 (1,0; 1,5)	0,141
на спине	1,5 (1,0; 2,1)	1,7 (1,3; 2,5)	0,042
на животе	1,9 (1,3; 2,3)	2,2 (1,6; 2,4)	0,041
на плече спереди	0,8 (0,5; 1,5)	1,4 (0,9; 1,5)	<0,001
на плече сзади	1,2 (0,7; 2,0)	2,0 (1,4; 2,7)	<0,001
на предплечье	0,7 (0,4; 1,1)	1,2 (0,8; 1,4)	<0,001
на кисти	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,2; 0,3)	0,029
на бедре	1,6 (1,0; 2,5)	2,7 (2,1; 3,7)	<0,001
на голени	1,2 (0,8; 1,6)	2,0 (1,4; 3,03)	<0,001
Площадь тела, m^2	1,9 (1,8; 2,0)	1,66 (1,6; 1,7)	<0,001
ИМТ, kg/m^2	22,4 (22,4; 25,00)	21,2 (19,2; 23,1)	<0,001

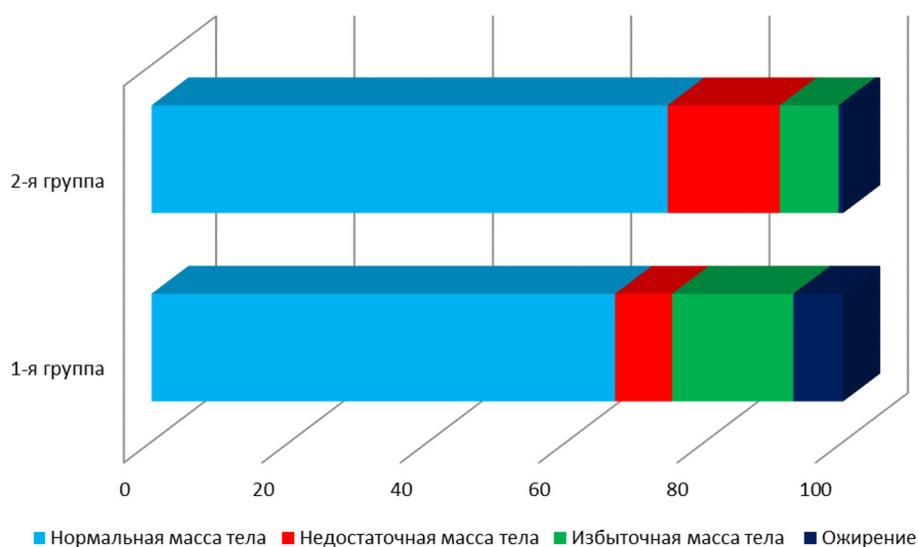


Рис. 1. Индекс массы тела лиц юношеского возраста 1999–2004 гг. рождения

Таблица 2

Абсолютные и относительные показатели компонентного состава тела лиц юношеского возраста 1999–2004 гг. рождения

Параметр	Группа		Значимость различий, <i>p</i>
	1-я	2-я	
	$M \pm m / Me$ (Q1; Q3)	$M \pm m / Me$ (Q1; Q3)	
Масса, кг			
жирового компонента	16,7 (11,6; 25,7)	19,8 (14,8; 26,1)	0,022
костного компонента	9,67±0,18	8,5 (7,3; 9,5)	<0,001
мышечного компонента	26,1 (20,5; 31,8)	14,6 (10,5; 18,7)	
Относительная масса, %			
жирового компонента	24,8	34,3	<0,001
костного компонента	13,4	14,9	
мышечного компонента	36,6	25,9	
внутренних органов и остатка	25,3	24,9	

на бедре на 40,7%, КЖС на голени на 40,0% больше результатов исследования 1-й группы.

Вычисленные медианы значений площади поверхности тела и ИМТ пензенских юношей больше соответствующих параметров жительниц Пензы и области на 14,0 и 5,4% соответственно. Стоит отметить, что медианные значения ИМТ как юношей, так и девушек находились в пределах нормальной массы тела (22,4 [22,4; 25,00] и 21,2 [19,2; 23,1] кг/м² соответственно). Анализ распределения представителей обеих групп по ИМТ выявил, что преобладающим типом телосложения являлась нормальная масса тела, встречающаяся среди лиц 2-й группы в 1,1 раза чаще; отмечалось также двукратное преобладание лиц с недостаточной массой тела среди обследуемых лиц 2-й группы по сравнению с 1-й группой (16,2 и 8,3% соответственно). В свою очередь, среди представителей мужского пола в 2 раза чаще встречались лица с избыточной массой тела (17,5 и 8,5%) и в 10 раз чаще — лица с ожирением, в отличие от женской половины обследуемых лиц (7,2 и 0,7% случаев соответственно) (рис. 1).

Сравнительный анализ полученных расчетов абсолютных показателей компонентного состава соммы двух групп показал следующее: юноши имели на 11,8 и на 44,0% большее представительство костного и мышечного компонента соответственно, в то время как у девушек отмечалась на 15,5% больше массы жировой ткани, чем у лиц мужского пола (табл. 2).

Распределение средних показателей относительных масс компонентного состава тел изучаемых групп показало, что в 1-й группе в 1,4 раза больше процентного содержания мышечного компонента соммы, в то время как во 2-й группе в 1,1 раза и в 1,4 раза больше относительной массы костного и жирового компонентов соответственно (табл. 2).

Проанализировав распределение компонентного состава тела в зависимости от результатов расчетов ИМТ в обеих группах, выявлено следующее: при нормальной массе тела юношей и девушек преобладающим являлся мышечный компонент соммы (в 1,3 раза больше случаев среди юношей), также в 1,3 раза и в 1,1 раза чаще среди представительниц Пензенского региона отмечалась жировой и костный компоненты соответственно. При недостаточной массе

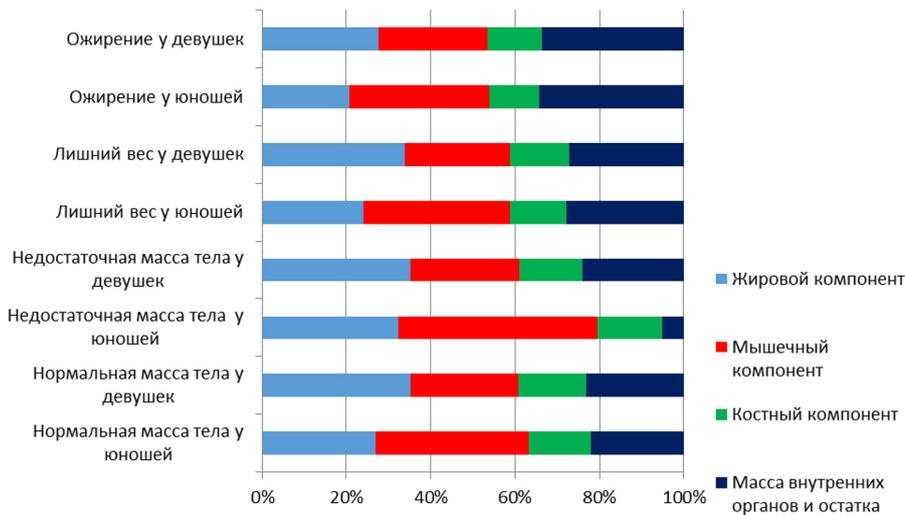


Рис. 2. Соотношение компонентного состава тела и результатов расчетов индекса массы тела лиц юношеского возраста 1999–2004 г. рождения

тела преобладающим компонентом сомы представителей 1-й группы являлся мышечный компонент (в 1,6 раза превышал аналогичный показатель во 2-й группе), в то время для представительниц Пензы и области характерно преобладание жирового компонента (в 1,2 раза больше аналогичного показателя в 1-й группе) с незначительным преобладанием процентного распределения костного компонента по сравнению с 1-й группой (16,9% против 15,3% случаев). Среди юношей с лишним весом характерным компонентом являлся мышечный (в 1,4 раза чаще, чем среди жительниц Пензы и области), в отличие от девушек — для данной группы преобладающим компонентом являлся жировой (в 1,4 раза чаще, чем среди представителей 1-й группы); процентное содержание костного компонента в обеих группах имело примерно равное значение (13,3% в 1-й группе и 14,0% — во 2-й группе соответственно). Схожее распределение компонентного состава тела отмечалось и в группах с ожирением: среди представителей региона данной группы массы тела преобладал мышечный компонент сомы (в 1,3 раза превышал аналогичный показатель группы девушек), в то время как наибольшее распространение среди представительниц региона имел жировой компонент (с преобладанием в 1,3 раза над соответствующим показателем в 1-й группе); отмечалось незначительное процентное преобладание костного компонента в группе девушек по сравнению с юношами (13,0% против 12,0% случаев соответственно) (рис. 2).

Обсуждение. Характерные антропометрические особенности, результаты вычисления ИМТ и компонентного состава сомы юношей и девушек Пензенской области сравнивали с результатами якутских исследователей для выявления возможных региональных отличий [11]. Так, рост и масса тела пензенских юношей и девушек превышал средние и медианные показатели роста представителей Якутии: пензенцы на 3% выше и на 12,3% тяжелее, в то время как представительницы Сурского региона на 3,7% выше на 7,4% тяжелее. Выяснилось, что среди пензенских юношей, по сравнению с коренными якутами, отмечалось более низкое количество лиц с нормальной и недостаточной массой тела (в 1,1 раза и в 1,4 раза меньше соответственно), однако имелась тенденция к избыточному весу: так, лиц с избыточным

весом встречалось в 1,3 раза чаще в пензенской группе юношей, при этом среди якутов отсутствовали лица с ожирением (при 7,2% в группе Сурского региона). Представительницы сравниваемых регионов показали отличные разделения по ИМТ: так, пензенские девушки имели незначительное преобладание лиц с нормальной и недостаточной массой тела по сравнению с жительницами Якутии (74,6% против 70,3% и 16,2% против 15,3% случаев соответственно), в то время как якутские студентки имели в 1,5 раза большее количество случаев лишнего веса и в 1,7 раза большее количество случаев ожирения по сравнению с представительницами Пензы.

Сравнение абсолютных значений компонентного состава тела лиц юношеского возраста двух регионов выявило, что жирового компонента на 36% больше имелось у пензенских юношей по сравнению с якутскими, в то время как якуты имели на 9,4% большее значение мышечного компонента. На 27,3% чаще жировой компонент встречался в соме пензенских девушек, на 22,1% чаще имело представительство мышечного компонента сомы якутских девушек по сравнению с пензенскими. При сравнении относительных значений компонентного состава тела тенденция подтвердилась: так, жировой компонент юношей Пензы в 1,4 раза чаще, мышечный — в 1,3 раза реже встречался в соме по сравнению с якутами. Среди представительниц двух регионов якутские девушки имели в 1,4 раза большее представительство жирового и мышечного компонентов сомы по сравнению с пензенскими девушками.

Проведенное исследование существенно дополнило антропологическую базу данных лиц юношеского возраста Российской Федерации за счет выявления региональных антропометрических особенностей и особенностей компонентного состава тела юношей и девушек Пензенской области, однако ставит новые вопросы к обсуждению возможных социально-экономических, климатогеографических причин, приводящих к региональным отличиям лиц юношеского возраста в пределах одной страны.

Заключение. В результате исследования выявлено, что рост стоя и масса тела пензенских юношей статистически значимо превышает аналогичные параметры девушек на 7,0 и 18,9% соответственно, в то время как жительницы Пензы имели достоверно

большие значения КЖС, за исключением КЖС на кисти (на 33,3% большие значения имели юноши). По результатам сравнения расчетов ИМТ отмечалось преобладание среди обеих групп лиц с нормальной массой тела (в 1,1 раза чаще в 1-й группе). Половые различия компонентного состава изученных групп заключались в преобладании мышечного компонента сомы среди лиц 1-й группы по отношению ко 2-й группе при сравнении абсолютных (на 44,0%), относительных (в 1,4 раза) показателей; во 2-й группе, в свою очередь, преобладал жировой компонент сомы: при сравнении абсолютных показателей с 1-й группой на 15,5%, относительных — в 1,4 раза больше соответственно. Результаты сравнения распределения компонентного состава тела по группам относительно результатов расчетов ИМТ также показало, что среди юношей во всех группах характерно преобладание мышечного компонента (33,2–47,3%), в то время как для представительниц региона наиболее часто встречающимся компонентом сомы во всех группах явился жировой компонент (27,7–39,8%).

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Список источников)

1. Arzhakova LI, Garmayeva DK, Vinokurov SP, et al. Features of somatometric and genitometric indicators of young men of the Republic of Sakha (Yakutia). Morphological statements. 2021; 29 (4): 40–6. (In Russ.) Аржакова Л.И., Гармаева Д.К., Винокуров С.П. и др. Особенности соматометрических и генитометрических показателей юношей Республики Саха (Якутия). Морфологические ведомости. 2021; 29 (4): 40–6.
2. Kononets IE, Adaeva AM, Uralieva ChK. Features of vegetative homeostasis and physical development of adolescents living in the lowlands of Kyrgyzstan. Biology and Integrative Medicine. 2021; 53 (6): 155–61. (In Russ.) Кононец И.Е., Адаева А.М., Уралиева Ч.К. Особенности вегетативного гомеостаза и физического развития подростков, проживающих в условиях низкогогорья Кыргызстан. Биология интегративная медицина. 2021; 53 (6): 155–61.
3. Torshin VI, Yakunina EB, Severin AE, et al. Influence of climatic and geographical conditions on anthropometric and functional indicators of students. Human Ecology. 2012; 9: 23–5. (In Russ.) Торшин В.И., Якунина Е.Б., Северин А.Е. и др. Влияние климатогеографических условий на антропометрические

и функциональные показатели у студентов. Экология человека. 2012; 9: 23–5.

4. Izatulin VG, Karabinskaya OA, Lebedinskiy VYu, et al. Features of the physical development of young men, taking into account their ethnic differences. Siberian medical journal. 2018; 152 (1): 28–33. (In Russ.) Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Лебединский В.Ю. и др. Особенности физического развития юношей с учетом их этнических различий. Сибирский медицинский журнал. 2018; 152 (1): 28–33.

5. Kolokol'tsev MM. Constitutional characteristics of female students of the Baikal region according to the index of sexual dimorphism. Modern problems of science and education. 2016; (5): 281. (In Russ.) Колокольцев М.М. Конституциональная характеристика девушек-студенток Прибайкалья по индексу полового диморфизма. Современные проблемы науки и образования. 2016; (5): 281.

6. Kaverin AV, Shchankin AA, Shchankina GI. Influence of environmental factors on the physical development and health of the population. Bulletin of the Mordovian University. 2015; 25 (2): 87–97. (In Russ.) Каверин А.В., Щанкин А.А., Щанкина Г.И. Влияние факторов среды на физическое развитие и здоровье населения. Вестник Мордовского университета. 2015; 25 (2): 87–97.

7. Davis EM, Zyzanski SJ, Olson CM, et al. Racial, ethnic, and socioeconomic differences in the incidence of obesity related to childbirth. Am J Public Health. 2009; 99 (2): 294–9.

8. Gaivoronsky IV, Semenov AA, Risunkova EV, et al. Component composition of the body as one of the indicators of physical development. In: Proceedings of the All-Russian jubilee scientific conference dedicated to the 150th anniversary of Academician V.N. Tonkov. St. Petersburg, 2022: 87–92. (In Russ.) Гайворонский И.В., Семенов А.А., Рисункова Е.В. и др. Компонентный состав тела как один из показателей физического развития. Ст.-Петербург, 2022: 87–92.

9. Sheykh-Zade YuR, Baybakov SE, Bakhareva NS, et al. Critical analysis of body mass index. Morphology. 2014; (3): 223. (In Russ.) Шейх-Заде Ю.Р., Байбаков С.Е., Бахарева Н.С. и др. Критический анализ индекса массы тела. Морфология. 2014; (3): 223.

10. Tegako LI, Kmetinskiy E. Anthropology. Moscow: Novoe znanie, 2004; 400 p. (In Russ.) Терако Л.И., Кметинский Е. Антропология. М.: Новое знание, 2004; 400 с.

11. Gur'eva AB, Alekseeva VA, Nikolaev VG. Anthropometric and bioimpedance parameters of Yakutia students in the context of gender differences. Journal of New Medical Technologies. E-edition. 2019; 13 (1): 139–44. (In Russ.) Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Николаев В.Г. Антропометрические и биоимпедансометрические параметры студентов Якутии в контексте гендерных различий. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019; 13 (1): 139–44.

Статья поступила в редакцию 11.09.2023; одобрена после рецензирования 22.09.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 11.09.2023; approved after reviewing 22.09.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Олег Витальевич Калмин — заведующий кафедрой анатомии человека, профессор, доктор медицинских наук, ovkalm@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4084-967X; **Данила Александрович Лукьяненко** — старший преподаватель кафедры анатомии человека Медицинского института, lukjanenkodanila@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0558-2017; **Татьяна Нестеровна Галкина** — доцент кафедры анатомии человека Медицинского института, кандидат медицинских наук, galkinatn@gmail.com, ORCID 0000-0001-5186-0156; **Елена Михайловна Фрунзе** — старший преподаватель кафедры анатомии человека Медицинского института, elenafrunze2714@gmail.com, ORCID 0000-0003-1599-7379; **Олег Олегович Калмин** — доцент кафедры анатомии человека Медицинского института, кандидат медицинских наук, kalmmin.o.o@gmail.com, ORCID 0000-0002-8284-5423.

Information about the authors:

Oleg V. Kalmin — Head of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute, Professor, DSc, ovkalm@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4084-967X; **Danila A. Lukyanenko** — Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute, lukjanenkodanila@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0558-2017; **Tatyana N. Galkina** — Assistant Professor of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute, Associate Professor, PhD, galkinatn@gmail.com, ORCID 0000-0001-5186-0156; **Elena M. Frunze** — Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute, elenafrunze2714@gmail.com, ORCID 0000-0003-1599-7379; **Oleg O. Kalmin** — Assistant Professor of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute, Associate Professor, PhD, kalmmin.o.o@gmail.com, ORCID 0000-0002-8284-5423.

CHANGES IN THE AMINO ACID POOL OF CEREBRAL HEMISPHERES
IN RATS WITH TOTAL CEREBRAL ISCHEMIAE. I. Bon¹, N. E. Maksimovich¹, V. Yu. Smirnov¹, E. M. Doroshenko¹, Yu. E. Razvodovsky², E. V. Moroz¹, E. I. Vishnevskaya¹, N. V. Kokhan¹¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the Belarus National Academy of Sciences, Grodno, Belarus**For citation:** Bon EI, Maksimovich NE, Smirnov VYu, Doroshenko EM, Razvodovsky YuE, Moroz EV, Vishnevskaya EI, Kokhan NV. Changes in the amino acid pool of cerebral hemispheres in rats with total cerebral ischemia. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (4): 395–398. EDN: BMNILM. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904395> (In English)**Abstract:** *Objective:* assessment of changes in the pool of amino acids (AA) in rats with total cerebral ischemia (TCI). *Material and Methods.* Experiments were performed on 16 male outbred white rats weighing 260±20 g. TCI was modeled by decapitation of animals. Brain tissue was sampled 1 hour after decapitation. *Results.* In the parietal lobe (PL) and hippocampus (HC) of TCI group animals 1 hour after their decapitation, we detected an increase in the content of tyrosine (by 43%, $p=0.044$, and 40%, $p=0.044$, respectively) and tryptophan (by 24%, $p=0.036$, and 23%, $p=0.046$, respectively). Similar trend was observed for methionine that increased by 32% in PL ($p=0.046$) and by 27% in HC ($p=0.046$). Analogous increase in the content of L-arginine was noted in PL and HC (by 20%, $p=0.037$, and 33%, $p=0.037$, correspondingly). Isoleucine content increased by 12% in PL ($p=0.054$), while valine content decreased by 15% in HC ($p=0.053$). The ratio of the combined total content of branched-chain amino acids (BCAA) to the combined content of aromatic AA in TCI significantly declined from 1.4 to 1.0 in PL ($p=0.053$) and from 1.6 to 1.0 in GC ($p=0.053$). We observed an increase in methionine content by 33% ($p=0.046$) in PL and an increase in tryptophan content by 24% ($p=0.046$) in HC. *Conclusion.* One-hour TCI caused the following changes in the AA pool: an increase in the content of aromatic AA (tyrosine and tryptophan) and methionine; an increase in the content of L-arginine; and also, an increase in the concentration of the inhibitory neurotransmitter glycine.**Keywords:** total cerebral ischemia, incomplete cerebral ischemia, amino acid pool, brain homogenates**Introduction.** Amino acids (AA) are important in metabolism and brain function. This is due not only to their crucial role as the sources of synthesis of various biologically important compounds (proteins, mediators, lipids, biologically active amines), but also to their involvement in synaptic transmission as neurotransmitters and neuromodulators (glutamate, aspartate, glycine, GABA, taurine). Some AA are in charge of the formation of nervous system mediators: e. g., methionine (acetylcholine, DOPA, dopamine), tyrosine (catecholamines), serine and cysteine (taurine), tryptophan (serotonin), histidine (histamine), L-arginine (NO), glutamic acid (glutamate) [1–3].

Major cerebral circulatory disorders, which are modeled by total cerebral ischemia (TCI), lead to severe brain dysfunction. TCI affects the normal ratio of AA playing an important role in the functioning of the nervous system. AA and their compositions can act as therapeutic agents for cerebral ischemia. To develop new AA preparations, it is necessary to study in detail how their ratios and

quantities change during cerebral ischemia of varying severity, including TCI [4–7].

The *objective* of our study was to assess changes in the pool of AA in rats with TCI.**Material and methods.** The experiments were performed on 16 outbred white male rats weighing 260±20 g in compliance with the requirements of the Directive of the European Parliament and Council #2010/63/EC of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Protocol #1 of 5 January 2022).

The simulation was carried out under intravenous thiopental anesthesia (40–50 mg/kg). TCI was modeled by decapitation of animals. Brain samples were collected 1 hour after decapitation. After this time, according to the results of our previous studies, significant histological disorders of neurons occur (wrinkling and hyperchromia) [4–7]. At the same time, it was of interest to determine changes in the AA pool corresponding to these disorders. This model was developed by the authors.

The control group consisted of decapitated rats; their heads were immediately immersed in liquid nitrogen, and the AA composition of the brain was examined after short-term cooling.

Corresponding author – Elizaveta I. Bon
Tel.: +375 (33) 687-87-64
E-mail: asphodela@list.ru

Method for studying the amino acid pool of the brain. After the brain was removed, fragments of the parietal lobe cortex and hippocampus were sampled and frozen in liquid nitrogen. Preparation of samples for the study included homogenization in a 10-fold volume of 0.2 M perchloric acid, centrifugation for 15 minutes at 13,000 g at 4°C, followed by collection of the supernatant. AA were analyzed by reverse-phase chromatography with pre-column derivatization using o-phthalaldehyde and 3-mercaptopropionic acid in sodium borate buffer on an Agilent 1100 chromatograph.

To avoid systematic measurement errors, we examined brain samples from the compared control and experimental groups of animals under the same conditions.

Continuous data were obtained. Since our experiment involved small samples following a non-normal distribution, the analysis was performed by nonparametric statistics using the licensed software STATISTICA 10.0 for Windows (StatSoft, Inc., USA). All data are presented as *Me* (LQ; UQ), where *Me* is the median, LQ is the lower quartile value, and UQ is the upper quartile value. Differences between groups were considered significant at $p=0.046$ (non-parametric Games-Howell post-hoc test).

Results. The main pool of AA in the cerebral cortex was characterized by the parameters identified for the control group (Table).

Compared with the values characteristic for the control group, 1 hour after decapitation, the TCI group animals exhibited in their parietal lobe (PL) and

Amino acid pool in cerebral hemispheres of rats with total cerebral ischemia (TCI), nmol/g; *Me* (LQ/UQ)

amino acids	Parietal lobe		Hippocampus	
	group of animals		group of animals	
	control	TCI	control	TCI
Neurotransmitters				
Glycine	176 (161/201)	206 (187/223)	174 (150/190)	199 (193/251)
Glutamate	3,137 (3,040/3,277)	3,427 (3,349/3,619)	3,375 (3,146/3,574)	3,224 (3,018/3,527)
Aspartate	1,653 (1,501/1,820)	1,696 (1,524/1,862)	1,603 (1,351/1,768)	1,407 (1,357/1,608)
Taurine	1,035 (909/1,120)	1,165 (1,044/1,283)	1,032 (983/1,125)	1,147 (673/1,226)
GABA	481 (446/534)	930 (851/1,016) *	523 (485/665)	1,235 (860/1,313) *
Endogenous antagonist of NMDA receptors				
A-aminoadipic acid	21.5 (20.2/24)	26.6 (21.7/29.5)	13 (11.5/14.1)	9.19 (6.36/10.9)
Sulfur-containing				
Cysteine	1.66 (0.767/2.16)	1.67 (1.57/2.25)	1.03 (0.278/1.69)	1.55 (1.24/1.8)
Cystathionine	36.7 (30.3/40.2)	35.7 (28.3/38.7)	37.7 (34.7/40.8)	56.7 (31.5/82.7)
Taurine	1,035 (909/1,120)	1,165 (1,044/1,283)	1,032 (983/1,125)	1,147 (673/1,226)
Methionine	16.7 (15.6/20.3)	25 (23.6/26.6) *	19.3 (17.9/23.4)	25.7 (23.3/26.6)
Cysteine sulfinic acid	1.27 (0.757/3.07)	3.03 (1.9/4.69)	2.56 (1.24/4.05)	1.98 (1.81/4.4)
Glycogen amino acids				
Aspartate	1,653 (1,501/1,820)	1,696 (1,524/1,862)	1,603 (1,351/1,768)	1,407 (1,357/1,608)
Asparagine	92.3 (87.8/98.1)	110 (104/119)	101 (92.5/105)	120 (109/126)
Threonine	330 (282/443)	367 (334/402)	425 (345/567)	371 (350/391)
Serine	566 (535/580)	598 (554/649)	516 (496/552)	518 (360/535)
Glutamine	1,937 (1,600/2,084)	2,221 (1,966/2,293)	1,981 (1,831/2,172)	2,069 (1,993/2,153)
Glutamate	3,137 (3,040/3,277)	3,427 (3,349/3,619)	3,375 (3,146/3,574)	3,224 (3,018/3,527)
Glycine	176 (161/201)	206 (187/223)	174 (150/190)	199 (193/251)
Alanine	264 (251/276)	443 (431/461) *	318 (297/334)	480 (423/498) *
Valine	61.1 (54.8/78.3)	65.4 (60.8/67)	74.9 (70.8/79.1)	63.7 (60.8/67.5)
Methionine	16.7 (15.6/20.3)	25 (23.6/26.6) *	19.3 (17.9/23.4)	25.7 (23.3/26.6)
Histidine	19.9 (16.2/21.4)	19.7 (17.8/23.9)	17.7 (16.3/19)	16.9 (14.8/17.5)
Arginine	32.1 (30.5/33.5)	39.7 (38/45.3) *	27.8 (21.2/32.4)	41.9 (38.2/47.6) *
Ketogenic amino acids				
Lysine	160 (129/191)	134 (122/147)	227 (179/259)	195 (168/277)
Leucine	56.7 (49.8/67.2)	60 (57.4/62.4)	68.2 (64.8/72)	62.9 (61.2/64.8)
Histidine derivatives				
3-methylhistidine	5.57 (4.96/5.9)	6.54 (5.41/6.71)	4.65 (4.37/5.84)	5.43 (4.68/5.99)

The end of Table

amino acids	Parietal lobe		Hippocampus	
	group of animals		group of animals	
	control	TCI	control	TCI
Nonessential amino acids				
Glycine	176 (161/201)	206 (187/223)	174 (150/190)	199 (193/251)
Alanine	264 (251/276)	443 (431/461) *	318 (297/334)	480 (423/498) *
Glutamine	1,937 (1,600/2,084)	2,221 (1,966/2,293)	1,981 (1,831/2,172)	2,069 (1,993/2,153)
Glutamate	3,137 (3,040/3,277)	3,427 (3,349/3,619)	3,375 (3,146/3,574)	3,224 (3,018/3,527)
Aspartate	1,653 (1,501/1,820)	1,696 (1,524/1,862)	1,603 (1,351/1,768)	1,407 (1,357/1,608)
Asparagine	92.3 (87.8/98.1)	110 (104/119)	101 (92.5/105)	120 (109/126)
Serine	566 (535/580)	598 (554/649)	516 (496/552)	518 (360/535)
Tyrosine	46.2 (40.1/50.1)	81.2 (71.6/87) *	49.3 (44.6/50.2)	82 (78/90.6) *
Ornithine	10.6 (8.89/13.4)	11.5 (9.06/13.7)	11.2 (9.78/14.2)	13.9 (11.7/17.2)
Essential amino acids				
Valine	61.1 (54.8/78.3)	65.4 (60.8/67)	74.9 (70.8/79.1)	63.7 (60.8/67.5)
Isoleucine	29.7 (26.2/34.4)	34.3 (32.5/35.1)	33.2 (31.1/35.1)	32.3 (30.7/33.5)
Leucine	56.7 (49.8/67.2)	60 (57.4/62.4)	68.2 (64.8/72)	62.9 (61.2/64.8)
Methionine	16.7 (15.6/20.3)	25 (23.6/26.6) *	19.3 (17.9/23.4)	25.7 (23.3/26.6)
Lysine	160 (129/191)	134 (122/147)	227 (179/259)	195 (168/277)
Histidine	19.9 (16.2/21.4)	19.7 (17.8/23.9)	17.7 (16.3/19)	16.9 (14.8/17.5)
Threonine	330 (282/443)	367 (334/402)	425 (345/567)	371 (350/391)
Tryptophan	27.7 (24.6/32)	37.6 (32/40.4) *	29.8 (25.1/31.8)	39 (36.4/40.9) *
Phenylalanine	29.4 (24.6/33.7)	36.2 (34.4/38.2)	31.6 (26/39.2)	37.1 (36.2/42.4)
Aromatic amino acids				
Tyrosine	46.2 (40.1/50.1)	81.2 (71.6/87) *	49.3 (44.6/50.2)	82 (78/90.6) *
Tryptophan	27.7 (24.6/32)	37.6 (32/40.4) *	29.8 (25.1/31.8)	39 (36.4/40.9) *
Phenylalanine	29.4 (24.6/33.7)	36.2 (34.4/38.2)	31.6 (26/39.2)	37.1 (36.2/42.4)
Branched-chain amino acids				
Valine	61.1 (54.8/78.3)	65.4 (60.8/67)	74.9 (70.8/79.1)	63.7 (60.8/67.5)
Isoleucine	29.7 (26.2/34.4)	34.3 (32.5/35.1)	33.2 (31.1/35.1)	32.3 (30.7/33.5)
Leucine	56.7 (49.8/67.2)	60 (57.4/62.4)	68.2 (64.8/72)	62.9 (61.2/64.8)
Ratios of amino acids				
Branched-chain amino acids/aromatic amino acids	1.4 (1.4/1.6)	1.04 (0.979/1.08) *	1.56 (1.4/1.7)	1 (0.95/1.03) *
Nonessential/Essential	10.0 (9.5/10.9)	11.1 (10.8/11.6)	8.4 (7.5/9.8)	9.59 (8.71/10.8)
Glycogen/Ketogenic	40.1 (33.4/46.5)	46.4 (42.2/55.1)	28 (27/34.9)	31.9 (24.4/42.1)
Amino acid content	10,033 (8,904/10,741)	11,716 (11,056/12,182)	10,835 (9,734/11,603)	11,639 (10,720/12,050)

Note: * — $p=0.046$, compared with the control group.

hippocampus (HC) samples the following trends: an increase in the content of aromatic AA (precursors of biogenic monoamines): tyrosine (by 43%, $p=0.047$, and 40%, $p=0.047$, respectively) and tryptophan (by 24%, $p=0.049$, and 23%, $p=0.049$, respectively).

Also, in TCI group vs. the control animals, the level of methionine increased by 32% in PL ($p=0.046$) and by 27% in HC ($p=0.056$). Methionine is a precursor of other sulfur-containing AA (serine, cystathionine, cysteine). In addition, we observed elevated levels of other sulfur-containing AA (cysteine, taurine), with the exception

of cystathionine in PL and cysteine sulfinic acid in HC. In the TCI group, we noted an increase in the content of L-arginine in both PL and HC (by 20%, $p=0.038$ and 33%, $p=0.038$, correspondingly).

In contrast to the HC, in the PL of the TCI animals, the content of the citrulline, which is a precursor of L-arginine, increased by 22%, $p=0.046$.

As for the group of branched-chain amino acids (BCAA) (valine, isoleucine, leucine), the changes in TCI were multidirectional: specifically, we observed an increase in the isoleucine level by 12% in PL ($p=0.046$) and

a decrease in valine content by 15% in HC ($p=0.054$). Levels of other BCAA did not change ($p=0.057$).

The ratio of the combined total content of BCAA to the combined content of aromatic AA in TCI significantly declined from 1.4 to 1.0 in PL ($p=0.046$) and from 1.6 to 1.0 in GC ($p=0.039$). We observed an increase in methionine content by 33% ($p=0.046$) in PL and an increase in tryptophan content by 24% ($p=0.046$) in HC.

The content of the inhibitory neurotransmitter glycine in TCI tended to increase in PL and HC (by 15% and 13%, respectively, $p=0.049$), while the content of excitatory neurotransmitters (aspartate and glutamate) did not change ($p=0.058$).

Changes in the content of essential amino acids (valine, isoleucine, leucine, methionine, lysine, histidine, threonine, tryptophan, phenylalanine) in TCI animals were multidirectional both in PL and HC. In PL, the methionine content increased by 33% ($p=0.046$), and in HC, tryptophan level increased by 24% ($p=0.047$).

However, the ratio of nonessential to essential AA in the TCI group did not change ($p=0.053$).

Discussion. The increase in methionine content in TCI reflects the identified lack of activation of oxidative processes in this grade of cerebral ischemia [2, 3, 8–11].

An increase in the content of sulfur-containing AA echoes actively occurring transsulfuration and dioxygenase reactions in the context of the pathway of cysteine transformations, including the synthesis of taurine [2, 10].

An increase in the level of L-arginine during cerebral ischemia may be associated with the low activity of reactions of its utilization due to oxygen deficiency, among which the formation of nitrogen monoxide plays a significant role. In turn, NO performs mediator functions, participates in the regulation of cerebral blood flow as a vasodilator, and is capable of exhibiting antioxidant, antiplatelet and anti-inflammatory properties [7–9, 12, 13].

An increase in the level of L-arginine and citrulline reflects the active course of reactions associated with the cytoplasmic part of the ornithine cycle, with the exception of those involving arginine [2, 3, 7].

Conclusion. One-hour TCI caused the following changes in the AA pool: an increase in the content of aromatic AA (tyrosine and tryptophan) and methionine; an increase in the content of L-arginine; and also, an increase in the concentration of the inhibitory neurotransmitter glycine.

Changes in the AA pool in the PL and HC were similar, which made it possible to exclude a significant increase in methionine levels in the PL as a reflection of active oxidative effects in this part of the brain in combination with more pronounced morphological changes in the PL of rats with PCI.

The article was submitted on 06.05.2023; approved after review on 01.06.2023; accepted for publication on 24.11.2023.

Information about the authors:

Elizaveta I. Bon — Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology n. a. D.A. Maslakov, PhD, asphodela@list.ru, ORCID 0000-0001-7189-0838; **Natalia Y. Maksimovich** — Head of the Department of Pathological Physiology n. a. D.A. Maslakov, Professor, DSc, mne@grsmu.by; **Vitaly Yu. Smirnov** — Senior Research Scientist of the Research Laboratory, PhD Biol., vit_sm@mail.ru; **Evgeniy M. Doroshenko** — Principal Research Scientist of the Research Laboratory, PhD Biol., vit_sm@mail.ru; **Yuri E. Razvodovsky** — Head of the Division, PhD, razvodovsky@tut.by; **Ekaterina V. Moroz** — Student, morozisolnce@mail.ru; **Elizaveta I. Vishnevskaya** — Student, yezaveta@mail.ru; **Nikita V. Kokhan** — Student, nikita.kokhan1@gmail.com, ORCID 0009-0009-8000-803X.

Authors' contributions: all authors gave equivalent contributions to the publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

References

- Berlucchi G, Vallar G. The history of the neurophysiology and neurology of the parietal lobe. *Handb Clin Neurol*. 2018; (151): 3–30. DOI:10.1016/B978-0-444-63622-5.00001-2
- Shimizu H, Graham SH, Chang LH, et al. Relationship between extracellular neurotransmitter amino acids and energy metabolism during cerebral ischemia in rats monitored by microdialysis and in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Brain Research*. 1993; 605 (1): 33–42. DOI:10.1016/0006-8993(93)91353-t
- Li JS, Qiu HM, Jiang QS, et al. Changes in the levels of 18 amino acids in the cortex and plasma of cerebral ischemia in C57BL/6 mice. *Biomed Chromatogr*. 2021; 35 (6): e5084. DOI:10.1002/bmc.5084
- Bon E, Maksimovich N, Karnyushko S, et al. Disorders of energy metabolism in neurons of the cerebral cortex during cerebral ischemia. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021; 40 (1): 31932–7.
- Bon EI, Maksimovich NE, Dremza IK, et al. Characterizing a disorder of prooxidant-oxidant balance in rats with cerebral ischemia. *Ulyanovsk Journal on Medical Technology*. 2022; (3): 97–106. (In Russ.)
- Maksimovich NE, Bon EI, Zimatkin SM, et al. The Cerebral Cortex of Rats and its Response to Ischemia. Grodno State Medical University Publishers, 2020; 240 p. (In Russ.)
- Razvodovsky YuE, Razvodovsky YuE, Doroshenko EM, et al. The content of amino acids and their derivatives in the cerebral cortex of rats with incomplete cerebral ischemia. *Bulletin of Smolensk State Medical Academy*. 2019; 18 (1): 5–9. (In Russ.)
- Sun W, Chen Y, Zhang Y, et al. Modified four-vessel occlusion model of global cerebral ischemia in rats. *J Neurosci Methods*. 2021; 352: 109090. DOI:10.1016/j.jneumeth.2021.109090
- Weitkamp R, Rajapakse N, Robins G, et al. Transient focal ischemia increases endothelial nitric oxide synthase in cerebral blood vessels. *Stroke*. 2002; 33 (11): 2704–10. DOI:10.1161/01.str.0000033132.85123.6a
- Fernstrom D.D. Branched chain amino acids and brain function. *J Nutr*. 2005; 135 (6 Suppl): 1539S-46S. DOI:10.1093/jn/135.6.1539S
- Gibson GE, Peterson S, Sanson J. Decreased amino acid and acetylcholine metabolism during hypoxia. *J Neurochem*. 1981; 37 (1): 192–201. DOI:10.1111/j.1471-4159.1981.tb05308.x
- Erecińska M, Nelson D, Wilson DF, Silver IA. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion. *Brain Res*. 1984; 304 (1): 9–22. DOI:10.1016/0006-8993(84)90857-6
- Razvodovsky YuE, Smirnov VYu, Doroshenko YuM, et al. Effect of blockade of synthesis of nitric oxide by L-NAME on the level of free amino acids and biogenic amines in the brain cortex of rats with subtotal cerebral ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2019; 16 (3): 291–7.

УДК 616–092.11
EDN: BWCGAB
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904399>

Обзор

НАРУШЕНИЕ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ОБЗОР)

Ю. В. Быков

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

IMPAIRMENT OF THE MELATONERGIC SYSTEM IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY (REVIEW)

Yu. V. Bykov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Для цитирования: Быков Ю. В. Нарушение мелатонинергической системы в патофизиологии диабетической энцефалопатии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 399–403. EDN: BWCGAB. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904399>

Аннотация. Цель: провести анализ научной литературы для выявления основных патофизиологических механизмов нарушения мелатонинергической системы в формировании диабетической энцефалопатии и осветить возможную терапевтическую эффективность мелатонина (МЛТ). Методика написания обзора. Проанализированы 50 научных работ, размещенных в базах данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape. Период электронного поиска — 2011–2023 гг., проводили с использованием комбинации ключевых слов: «*diabetes mellitus*», «*melatonergic system*», «*melatonin*» и «*diabetic encephalopathy*». Заключение. Патофизиология диабетической энцефалопатии до конца не изучена, продолжается поиск новых механизмов развития, среди которых нарушение мелатонинергической системы рассматривается как перспективная гипотеза в развитии данного осложнения. Оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление, нарушение активации пути передачи инсулина и увеличение апоптоза клеток головного мозга могут нарушать выработку МЛТ и запускать процесс дисфункции мелатонинергической системы. МЛТ обладает ярко выраженными нейротропными эффектами и недостаточность его выработки может усиливать когнитивные нарушения при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, мелатонин, диабетическая энцефалопатия, оксидативный стресс, воспаление, апоптоз

For citation: Bykov Yu V. Impairment of the melatonergic system in the pathophysiology of diabetic encephalopathy (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (4): 399–403. EDN: BWCGAB. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904399> (In Russ.)

Abstract. Objective: to analyze the scientific literature to identify the main pathophysiological mechanisms of melatonergic system disorders in the formation of diabetic encephalopathy and to highlight the possible therapeutic efficacy of melatonin (MLT). Review writing methodology. A total of 50 scientific papers were found using the Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape, and analyzed. Database search had been performed for papers published from 2011 to 2023 using the keyword combination “*diabetes mellitus*”, “*melatonergic system*”, “*melatonin*” and “*diabetic encephalopathy*”. Conclusion. The pathophysiology of diabetic encephalopathy is not yet fully understood, and search is ongoing for novel mechanisms underlying its development, with melatonergic system dysfunction seen as a promising hypothetical mechanism. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, disruption of the insulin signal transduction pathway and increased brain cell apoptosis may impair the production of MLT and trigger the melatonergic system dysfunction process. MLT is known for its marked neurotrophic effects, and its insufficiency may exacerbate cognitive impairment in *diabetes mellitus*.

Keywords: *diabetes mellitus*, melatonin, diabetic encephalopathy, oxidative stress, inflammation, apoptosis

Введение. Сахарный диабет (СД) — распространенное хроническое заболевание, которое характеризуется гипергликемией, вызванной либо резистентностью к инсулину, либо снижением его секреции [1]. Согласно многочисленным современным данным, в последние годы отмечается резкое увеличение заболеваемости СД [2–4]. Данная эндокринопатия — одна из ведущих причин смертности во всем мире, а по прогнозам Международной федерации сахарного диабета, к 2035 г. заболеваемость СД превысит значение 600 млн человек [5].

СД связан с возникновением достаточно тяжелых макро- и микрососудистых осложнений по ходу течения заболевания, включая диабетическую ретинопатию, нефро-, кардиомиопатию и периферическую невропатию, которые являются основными причинами летальности и снижением качества жизни у этих пациентов [2, 4]. В последние годы именно поражение центральной нервной системы (ЦНС) при СД вызывает пристальное внимание со стороны исследователей

в связи с высокой распространенностью и тяжестью данного осложнения [2, 3, 6]. Показано, что развитие дисфункции ЦНС на фоне СД зависит от продолжительности заболевания, а также от качества гликемического контроля, но может быть только частично предотвращено экзогенной инсулинотерапией и, по мнению некоторых авторов, является необратимым процессом [6].

Согласно современным представлениям, именно диабетическая энцефалопатия (ДЭ) — наиболее распространенная форма поражения ЦНС при СД, которая характеризуется специфическими изменениями в структуре, функции и метаболическом состоянии головного мозга, вызванные длительно сохраняющейся гипергликемией, которая в конечном итоге приводит к клиническим проявлениям церебральной недостаточности [2, 3, 6]. Для ДЭ характерны электрофизиологические, структурные и нейрохимические нарушения работы головного мозга [7, 8]. Например, показано, что при ДЭ на фоне СД, в головном мозге происходит несколько структурных изменений и функций, таких как уменьшение размера гиппокампа, снижение нейрогенеза, атрофия мозговой ткани и др. [9]. Клинически ДЭ проявляется когнитивной

Ответственный автор — Юрий Витальевич Быков
Corresponding author — Yuri V. Bykov
Тел.: +7 (962) 4430492
E-mail: yubykov@gmail.com

дисфункцией, снижением обучаемости и скорости обработки информации, мнестическими расстройствами и высоким риском развития деменции [2, 7, 8]. Таким образом, ДЭ на фоне СД характеризуется медленно прогрессирующими клинически выраженными когнитивными нарушениями, сопровождающимися нейрофизиологическими и структурными нарушениями головного мозга [6].

Несмотря на большое количество исследуемых патофизиологических механизмов в развитии данного осложнения, четкий патогенез ДЭ до конца не выяснен [7]. Выдвигаются основные гипотезы, согласно которым патофизиология ДЭ в первую очередь может быть связана с глюкозотоксичностью, резистентностью к инсулину, апоптозом нервных клеток, оксидативным стрессом (ОС), митохондриальной дисфункцией (МД), воспалительной реакцией, отложением амилоида и нарушением нейропластичности [7, 10, 11]. В последние годы особое внимание в патогенезе ДЭ при СД уделяется именно нарушению в выработке некоторых нейромедиаторов (глутамин, ацетилхолин, дофамина) и нейропептидов [4, 6, 11]. Среди нейропептидов наиболее обсуждаемым является гормон пенальной железы — мелатонин (МЛТ), который, согласно последним научным данным, может быть задействован в патофизиологии церебральной недостаточности при СД [4]. С одной стороны, показано, что уровни МЛТ были значительно снижены у пациентов с СД как 1-го, так и 2-го типа [12]. С другой стороны, низкие уровни этого гормона являются маркерами когнитивной дисфункции различного генеза, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях и СД [13]. Таким образом, дисфункция мелатонинергической системы (МЛТС) может быть актуальным направлением в изучении патофизиологии ДЭ, тем более, что лучшее понимание лежащих в основе этих механизмов нарушения, может позволить оспорить концепцию о том, что ускоренное снижение когнитивных функций у этих пациентов является необратимым процессом [6].

Цель — провести анализ научной литературы, для выявления основных патофизиологических механизмов нарушения мелатонинергической системы в формировании диабетической энцефалопатии и обосновать возможную терапевтическую эффективность мелатонина.

Методика написания обзора. Проанализированы 50 научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed, eLibrary.ru, Medscape. Период электронного поиска составил 2011–2023 гг. с использованием комбинации ключевых слов: «*diabetes mellitus*», «*melatonergic system*», «*melatonin*» и «*diabetic encephalopathy*». Изначально просмотрено и проанализировано 144 публикации, из которых отобрано 50 исследований, соответствующих критериям включения в обзор. Критериями включения в обзор являлись работы, изданные не позднее 2010 г. и освещающие вопросы дисфункции МЛТС только при ДЭ. Критериями исключения из обзора были работы по проблематике нарушения МЛТС при иных формах энцефалопатии (печеночной, сосудистой и др.), а также изданные ранее 2010 г.

Мелатонинергическая система и мелатонин: общая характеристика

Известно, что МЛТС регулирует множество важнейших физиологических процессов, что позволяет ей быть неотъемлемым патофизиологическим аспектом большинства заболеваний [14]. Физиология мелатонинергической передачи сигналов выяснена только частично, но четко доказано, что основным

компонентом МЛТС является гормон эпифиза — МЛТ [15]. МЛТ представляет собой нейропептид, который имеет первостепенные физиологические функции в регуляции сна, циркадных ритмов, иммунной регуляции, процессов воспаления и антиоксидантной защиты [2, 16, 17]. Помимо того, МЛТ играет ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы и энергетического обмена, что может быть особенно важно в свете рассматриваемых в данной работе патофизиологических механизмов ДЭ [16, 18]. МЛТ — уникальная хронобиотическая молекула, которая не просто ограничивается указанными функциями, а имеет возможность прямого воздействия на ЦНС (нейротропный эффект) [16, 19]. Известно, что МЛТ инициирует сигнальные пути, связываясь со специфическими мелатониновыми рецепторами трех подтипов: МЛТ_{1,2,3} [16, 20]. МЛТ₁- и МЛТ₂-рецепторы преимущественно расположены в головном мозге и других экстрапищевых тканях (печени, кости и сетчатке) [16, 20]. МЛТ₃ рецепторы в первую очередь идентифицируются в печени, почках, сердце и жировой ткани [16, 20].

Известно, что активированные МЛТ-рецепторы как компоненты МЛТС запускают различные сигнальные и транскрипционные пути и оказывают нейропротекторный эффект при многих заболеваниях ЦНС [16, 20]. Сам МЛТ может непосредственно проникать через гематоэнцефалический барьер и защищать от повреждения головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях, травмах и гипоксических состояниях [21].

Показано, что в основе нейропротективного и прокогнитивного эффекта МЛТ могут лежать механизмы уменьшения ОС, МД и воспаления, предотвращения апоптоза нейронов и активации пути передачи сигналов инсулина [2]. В связи с этим именно данные патофизиологические процессы могут вызывать нарушения в МЛТС и дефицит выработки самого МЛТ, что и может являться одной из причин развития ДЭ [2].

Основные патофизиологические механизмы, приводящие к дисфункции мелатонинергической системы при диабетической энцефалопатии.

Оксидативный стресс. ОС рассматривается как один из главных патофизиологических механизмов развития ДЭ [4, 7, 11, 22]. ОС представляет собой дисбаланс между производством активных форм кислорода (АФК) и/или активных форм азота (АФА), и параллельным снижением ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем организма [7]. Избыточное образование АФК и/или АФА вызывает окислительное повреждение клеточных белков, липидов или ДНК, что нарушает гомеостаз внутри нейронов и в конечном итоге приводит к апоптозу клеток головного мозга [11]. Усиление ОС при СД способствует окислительному повреждению во многих областях головного мозга, в первую очередь в гиппокампе, который напрямую задействован в процессах формирования памяти [4]. Показано, что ОС провоцирует дефицит МЛТ и вызывает нарушения МЛТС, что приводит к мозговой дисфункции и клиническим проявлениям церебральной недостаточности [23, 24].

Известно также, что МЛТ — очень мощный антиоксидант, частично из-за структуры его молекулы, которая одновременно липо- и гидрофильная, поэтому может легко преодолевать все биобарьеры и накапливаться в больших количествах в субклеточных органеллах, включая митохондрии, которые являются основными местами для производства АФК [4]. В связи с этим МЛТ уменьшает проявления ОС, нейтрализуя свободные радикалы и индуцируя производство основных антиоксидантных ферментов,

включая глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, каталазу и супероксиддисмутазу [25].

МЛТ также ингибирует экспрессию прооксидантных ферментов, таких как синтаза оксида азота, циклооксигеназа-2, миело- и пероксидаза и др. [26]. Ингибирование вызванной ОС активации каскада поли (АДФ-рибоза) — полимеразы — фермента, катализирующего поли-АДФ-рибозилирование, один из видов посттрансляционной модификации белков, является еще одним механизмом, с помощью которого МЛТ может улучшать вызванные высоким уровнем глюкозы изменения уровней глутамата и снижать проявления эксайтотоксичности [27].

Таким образом, нарушения в МЛТС, снижение синтеза МЛТ в результате ОС может являться триггером ДЭ, в то время как сам МЛТ обладает выраженной антиоксидантной активностью, способствуя повышению уровня антиоксидантов в мозге, снижению АФК/АФА, а также ингибированию апоптоза астроцитов, играющему важную роль в гомеостазе ЦНС [16, 28].

Митохондриальная дисфункция. «Здоровые» митохондрии имеют решающее значение для обеспечения необходимой энергии при поддержании эндогенных нейропротекторных механизмов в головном мозге, в то время как МД характеризуется нарушением работы нейронов, связанными в первую очередь с избыточной продукцией свободных радикалов на фоне ОС [29], то есть ОС еще больше усугубляет МД, что в конечном итоге ускоряет дисфункцию нейронов, нейродегенерацию и когнитивные нарушения, в том числе и при СД [29]. Показано, что проявления МД снижают концентрацию МЛТ в митохондриях, что усиливает дисфункцию МЛТС [30].

Как мы уже указывали выше, МЛТ очень легко проникает в клетки головного мозга, особенно в митохондрии, и достаточно активно участвует в митохондриальном энергетическом метаболизме, чтобы уменьшить повреждение митохондрий, вызванное ОС [31]. Некоторые исследования показали, что МЛТ может напрямую взаимодействовать с митохондриями и индуцировать выработку антиоксидантных ферментов, чтобы уменьшить повреждение окислительной дыхательной цепи, улучшить функцию митохондрий и уменьшить ОС и клеточный апоптоз [32]. Следовательно, МД может являться одной из причин нарушения МЛТС и снижения выработки МЛТ, что провоцирует развитие ДЭ, в то время как сам МЛТ способствует улучшению функций митохондрий.

Воспаление. Воспаление (а в первую очередь — нейровоспаление) может лежать в основе патогенеза когнитивного дефицита, связанного с СД [22]. Фактически хроническая гипергликемия может активировать основной воспалительный сигнальный путь транскрипционного фактора NF-κB и приводить к развитию ДЭ [33]. Показано, что именно путь NF-κB участвует в патологическом воспалении головного мозга и связан с экспрессией провоспалительных цитокинов [34]. Так, провоспалительные цитокины были повышены у пациентов с СД 2-го типа с проявлениями ДЭ, включая С-реактивный белок [35]. По данным некоторых авторов, именно низкие уровни МЛТ могут быть связаны с повышенными показателями хронического воспаления [36], следовательно, воспалительная реакция может усугублять дисфункцию МЛТС.

МЛТ имеет функцию ингибирования активации провоспалительных цитокинов в путях MAPK и NF-κB [4], а также может улучшать противовоспалительную активность, снижая, например, экспрессию циклооксигеназы-2 [37]. МЛТ ингибирует экспрессию мРНК фактора некроза опухоли α и ядерного

фактора, связанного с эритроидом-2, фактора 2 (Nrf²) [9, 38, 39]. Это указывает на то, что МЛТ является эффективным противовоспалительным нейропептидом и потенциально может бороться с систематической воспалительной реакцией при СД, в то время как снижение его выработки усиливает воспалительную реакцию и дисфункцию МЛТС [40, 41]. Таким образом, ингибирование нейровоспаления со стороны МЛТ может ослаблять когнитивные нарушения, вызванные различными патологическими состояниями, в том числе и при СД [42, 43].

Нарушение активации пути передачи сигналов инсулина. Инсулин секретируется периферически β-клетками поджелудочной железы, при этом он играет важную роль в регуляции когнитивной функции [44]. Все больше данных свидетельствует о том, что передача сигналов инсулина в головном мозге необходима для поддержания физиологии нейронных клеток, улучшения обучения и памяти, снижения ОС и, как следствие, повышения выживаемости нейронов [44]. Обнаружено, что нарушение передачи сигналов инсулина имеет отношение к патофизиологическим механизмам ДЭ [44]. У пациентов с данной эндокринопатией наблюдалось снижение уровня МЛТ и функциональная взаимосвязь между низким содержанием этого нейропептида и инсулиновой недостаточностью, что указывает на то, что нарушения в пути передачи инсулина могут быть триггером дисфункции МЛТС [45].

В доклинических исследованиях авторами представлено то, что МЛТ может уменьшить нарушение нейро- и синаптогенеза в гиппокампе с сопутствующим нарушением памяти, пусковым механизмом которых являлись нарушения в пути передачи инсулина [46]. Недавно доказано, что введение МЛТ улучшает нарушения памяти у крыс с СД за счет восстановления передачи сигналов инсулина [47]. В целом это указывает на то, нарушения индукции пути передачи сигналов инсулина может вызывать дисфункцию МЛТС и что МЛТ может обладать потенциалом предотвращения когнитивных нарушений, вызванных СД [22].

Апоптоз. Апоптоз — морфологическая, запрограммированная и генетически кодируемая форма гибели клеток [6]. Апоптоз может произойти как при нормальных физиологических условиях, так и при патологических состояниях, в том числе и при СД [6]. Увеличение апоптоза играет ключевую роль в прогрессировании ряда неврологических заболеваний с когнитивным дефицитом, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона и боковой амиотрофический склероз [48]. Показано увеличение уровня апоптоза в нейронах гиппокампа головного мозга, что частично отражает влияние СД на нарушения обучения и памяти, наблюдаемые у пациентов с данной эндокринопатией и экспериментальных животных [6]. Недостаточность МЛТ может быть связана с активацией процессов апоптоза, что еще больше усиливает дисфункцию МЛТС [17].

Текущие данные показывают, что МЛТ может защищать целостность и функционирование митохондрий и модулировать белки, регулирующие апоптоз, благодаря антиоксидантным и антиапоптотическим свойствам [49]. МЛТ может улучшить обучение и память у экспериментальных животных с СД 2-го типа, активируя аутофагию через путь TLR4/Akt/mTOR, тем самым подавляя нейровоспаление и апоптоз микроглии, что свидетельствует о том, что блокирование данного пути может лежать в основе противовоспалительных и антиапоптотических эффектов МЛТ [22].

Основные патофизиологические механизмы в дисфункции мелатонинергической системы при диабетической энцефалопатии и возможная эффективность мелатонина

Патофизиологический механизм	Оксидативный стресс	Митохондриальная дисфункция	Воспаление	Нарушение активации пути передачи сигнала инсулина	Апоптоз
Вовлечение в формирование ДЭ	ОС провоцирует дефицит МЛТ и вызывает нарушения МЛТС, что приводит к мозговой дисфункции	МД снижает концентрацию МЛТ в митохондриях, что усиливает дисфункцию МЛТС	Низкие уровни МЛТ связаны с повышенными показателями хронического воспаления, а воспалительная реакция усугубляет дисфункцию МЛТС	Функциональная взаимосвязь между низким содержанием МЛТ и инсулиновой недостаточностью	Недостаточность МЛТ связана с активацией процессов апоптоза, что играет ключевую роль в прогрессировании ДЭ
Эффективность МЛТ	МЛТ индуцирует производство основных антиоксидантных ферментов и ингибирует экспрессию прооксидантных ферментов	МЛТ индуцирует выработку антиоксидантных ферментов, за счет чего уменьшается повреждение окислительной дыхательной цепи и улучшается функция митохондрий	МЛТ ингибирует активацию провоспалительных цитокинов и улучшает противовоспалительную активность	МЛТ уменьшает нарушение нейрональной синаптогенеза, восстанавливает нарушение передачи инсулина в головном мозге	МЛТ модулирует белки, регулирующие апоптоз, за счет антиоксидантных и антиапоптотических свойств

Кроме того, МЛТ повышает уровни антиапоптотического белка Bcl-2 в головном мозге крыс с СД, что указывает на его способность стабилизировать мембраны митохондрий [50]. Интересно, что Bcl-2 играет защитную роль против развития апоптоза, регулируя окислительно-восстановительный потенциал клеток и высвобождение цитокина из митохондрий [49]. Таким образом, апоптоз может усиливать дефицит МЛТ и нарушения в МЛТС, что усиливает проявления ДЭ.

Основные патофизиологические механизмы в дисфункции МЛТС при ДЭ и возможная эффективность МЛТ, выявленные в результате анализа литературы, представлены в таблице.

Заключение. Проведенный анализ научной литературы показал, что в патогенезе ДЭ может лежать дисфункция МЛТС, в основе которой могут находиться ОС, МД, воспалительные реакции, усиление апоптоза в нейронах и нарушение в пути передачи сигналов инсулина. Данные механизмы могут быть обусловлены снижением продукции МЛТ на фоне СД. МЛТ обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектом, улучшает синапто- и нейрогенез, снижает проявления апоптоза. Описанные функции МЛТ могут приводить к уменьшению ДЭ при СД.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

References (Список источников)

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (Suppl. 1): S81-S90. DOI:10.2337/dc14-S081
- Xiong L, Liu S, Liu C, et al. The protective effects of melatonin in high glucose environment by alleviating autophagy and apoptosis on primary cortical neurons. *Mol Cell Biochem*. 2023; 478 (7): 1415–25. DOI:10.1007/s11010-022-04596-w
- Bykov YuV. Type I diabetes mellitus in pediatric practice and damage of the central nervous system. *Tavrisheskij Mediko-Biologicheskij Vestnik*. 2020; 4 (23): 91–8. (In Russ.) Быков Ю. В. Сахарный диабет I типа в педиатрической практике и поражения центральной нервной системы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 4 (23): 91–8.
- Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Dehdashtian E et al. Melatonin: New insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12: 30. DOI:10.1186/s13098-020-00537-z

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103 (2): 137–49. DOI:10.1016/j.diabres.2013.11.002

- Sadeghi A, Hami J, Razavi S, et al. The effect of diabetes mellitus on apoptosis in hippocampus: Cellular and molecular aspects. *Int J Prev Med*. 2016; 7: 57. DOI:10.4103/2008-7802.178531

- Bykov YuV. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological mechanisms. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022; 6–2: 39. (In Russ.) Быков Ю. В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 6–2: 39. DOI:10.17513/spno.32314

- Bykov YuV, Baturin VA. Diabetic encephalopathy in diabetes mellitus in childhood: pathophysiology and clinical manifestations (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2022; 18 (1): 46–9. (In Russ.) Быков Ю. В., Батурин В. А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология и клинические проявления (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022; 18 (1): 46–9.

- Ramos-Rodriguez JJ, Molina-Gil S, Ortiz-Barajas O, et al. Central proliferation and neurogenesis is impaired in type 2 diabetes and prediabetes animal models. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89229. DOI:10.1371/journal.pone.0089229

- Vieira LL, de Lima Soares RG, Da Silva Felipe SM, et al. Physiological targets for the treatment of diabetic encephalopathy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2017; 17 (1): 78–86. PMID: 27121380

- Amin SN, Sharawy N, El Tablawy N, et al. Melatonin-pretreated Mesenchymal Stem Cells Improved Cognition in a Diabetic Murine Model. *Front Physiol*. 2021; 12: 628107. DOI:10.3389/fphys.2021.628107

- Kor Y, Geyikli I, Keskin M, Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18 (4): 565–8. DOI:10.4103/2230-8210.137521

- Shen QH, Li HF, Zhou XY, et al. Relation of serum melatonin levels to postoperative delirium in older patients undergoing major abdominal surgery. *J Int Med Res*. 2020; 48 (3): 300060520910642. DOI:10.1177/0300060520910642

- Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15 (2): 105–25. DOI:10.1038/s41574-018-0130-1

- De Berardis D, Marini S, Fornaro M, et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2013; 14 (6): 12458–83. DOI:10.3390/ijms140612458

- Michurina SV, Vasendin DV, Ishchenko DYu. Physiological and biological effect of melatonin: some results and prospects of studying. *Russian Journal of Physiology*. 2018; 104 (3): 257–71. (In Russ.) Мичурина С. В., Васендин Д. В., Ищенко Д. Ю. Физиологические и биологические эффекты

мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2018; 104 (3): 257–71.

17. Yu X, Li Z, Zheng H, et al. Protective roles of melatonin in central nervous system diseases by regulation of neural stem cells. *Cell Prolif.* 2017; 50: e12323. DOI:10.1111/cpr.12323

18. Wu J, Tan Z, Li H, et al. Melatonin reduces proliferation and promotes apoptosis of bladder cancer cells by suppressing O-GlcNAcylation of cyclin-dependent-like kinase 5. *J Pineal Res.* 2021; 71 (3): e12765. DOI:10.1111/jpi.12765

19. Gurunathan S, Kang MH, Kim JH. Role and therapeutic potential of melatonin in the central nervous system and cancers. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (6): 1567. DOI:10.3390/cancers12061567

20. Arjunan A, Sah DK, Jung YD, Song J. Hepatic encephalopathy and melatonin. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (5): 837. DOI:10.3390/antiox11050837

21. Hsu MH, Chen YC, Sheen JM, et al. Melatonin prevented spatial deficits and increases in brain asymmetric dimethylarginine in young bile duct ligation rats. *Neuroreport.* 2018; 29: 541–6. DOI:10.1097/WNR.0000000000000972

22. Cui Y, Yang M, Wang Y, et al. Melatonin prevents diabetes-associated cognitive dysfunction from microglia-mediated neuroinflammation by activating autophagy via TLR4/Akt/mTOR pathway. *FASEB J.* 2021; 35 (4): e21485. DOI:10.1096/fj.202002247RR

23. Tchekalarova J, Nenčovska Z, Kortenska L, et al. Impact of melatonin deficit on emotional status and oxidative stress-induced changes in sphingomyelin and cholesterol level in young adult, mature, and aged rats. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (5): 2809. DOI:10.3390/ijms23052809

24. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S, et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020; 161: 105210. DOI:10.1016/j.phrs.2020.105210

25. Mirza-Aghazadeh-Attari M, Mohammadzadeh A, Mostavafi S, et al. Melatonin: An important anticancer agent in colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2020; 235 (2): 804–17. DOI:10.1002/jcp.29049

26. Maiocchi SL, Morris JC, Rees MD, Thomas SR. Regulation of the nitric oxide oxidase activity of myeloperoxidase by pharmacological agents. *Biochem Pharmacol.* 2017; (135): 90–115. DOI:10.1016/j.bcp.2017.03.016

27. Jangra A, Datusalia AK, Khandwe S, Sharma SS. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress — PARP pathway. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013; (114–115): 43–51. DOI:10.1016/j.pbb.2013.10.021

28. Hajam YA, Rai S, Roy A, et al. Repossession of brain complications in a streptozotocin induced diabetic rat by exogenous melatonin administration. *Int J Zool Res.* 2017; 13 (2): 64–73. DOI:10.3923/ijzr.2017.64.73

29. Sharma C, Kim S, Nam Y, et al. Mitochondrial dysfunction as a driver of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4850. DOI:10.3390/ijms22094850

30. Reiter RJ, Ma Q, Sharma R, et al. Melatonin in mitochondria: Mitigating clear and present dangers. *Physiology (Bethesda).* 2020; 35 (2): 86–95. DOI:10.1152/physiol.00034.2019

31. Chen WR, Liu HB, Chen YD, et al. Melatonin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy via an AMPK/mTOR signaling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 47 (5): 2067–76. DOI:10.1159/000491474

32. Ganie SA, Dar TA, Bhat AH, et al. Melatonin: A potential anti-oxidant therapeutic agent for mitochondrial dysfunctions and related disorders. *Rejuvenation Res.* 2016; 19 (1): 21–40. DOI:10.1089/rej.2015.1704

33. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, Barcia JM. Diabetes and the brain: Oxidative stress, inflammation,

and autophagy. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:102158. DOI:10.1155/2014/102158

34. Chen L, Hu L, Zhao J, et al. Chotosan improves A β 1–42-induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses through the inhibition of TLR-4/NF- κ B signaling in mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 2016; 191: 398–407. DOI:10.1016/j.jep.2016.03.038

35. Duman TT, Aktas G, Atak BM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *African Health Sciences.* 2019; 19 (1): 1602–6. DOI:10.4314/ahs.v19i1.35

36. Sundberg I, Rasmusson AJ, Ramklint M, et al. Daytime melatonin levels in saliva are associated with inflammatory markers and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2020; 112: 104514. DOI:10.1016/j.psyneuen.2019.104514

37. Ortiz F, Acuna-Castroviejo D, Doerrier C, et al. Melatonin blunts the mitochondrial/NLRP3 connection and protects against radiation-induced oral mucositis. *J Pineal Res.* 2015; 58 (1): 34–49. DOI:10.1111/jpi.12191

38. Permpoonputtana K, Govitrapong P. The anti-inflammatory effect of melatonin on methamphetamine-induced proinflammatory mediators in human neuroblastoma dopamine SH-SY5Y cell lines. *Neurotox Res.* 2013; 23: 189–99. DOI:10.1007/s12640-012-9350-7

39. Zarezadeh M, Khorshidi M, Emami M, et al. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Nutrition.* 2020; 59 (5): 1803–13. DOI:10.1007/s00394-019-02123-0

40. Maher AM, Saleh SR, Elguindy NM, et al. Exogenous melatonin restrains neuroinflammation in high fat diet induced diabetic rats through attenuating indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 expression. *Life Sciences.* 2020; (247): 117427. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117427

41. Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5): 1223. DOI:10.3390/ijms20051223

42. Yuan H, Wu G, Zhai X, et al. Melatonin and rapamycin attenuate isoflurane-induced cognitive impairment through inhibition of neuroinflammation by suppressing the mTOR signaling in the hippocampus of aged mice. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 314. DOI:10.3389/fnagi.2019.00314

43. Yang B, Zhang LY, Chen Y, et al. Melatonin alleviates intestinal injury, neuroinflammation and cognitive dysfunction caused by intestinal ischemia/reperfusion. *Int Immunopharmacol.* 2020; 85: 106596. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106596

44. Bloemer J, Bhattacharya S, Amin R, Suppiramaniam V. Impaired insulin signaling and mechanisms of memory loss. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014; 121: 413–49. DOI:10.1016/B978-0-12-800101-1.00013-2

45. Sharma S, Singh H, Ahmad N, et al. The role of melatonin in diabetes: Therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59 (5): 391–9. DOI:10.1590/2359-3997000000098

46. Wongchitrat P, Lansubsakul N, Kamsrijai U, et al. Melatonin attenuates the high-fat diet and streptozotocin-induced reduction in rat hippocampal neurogenesis. *Neurochem Int.* 2016; 100: 97–109. DOI:10.1016/j.neuint.2016.09.006

47. Kamsrijai U, Wongchitrat P, Nopparat C, et al. Melatonin attenuates streptozotocin-induced Alzheimer-like features in hyperglycemic rats. *Neurochem Int.* 2020; 132: 104601. DOI:10.1016/j.neuint.2019.104601

48. Radi E, Formichi P, Battisti C, Federico A. Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *J Alzheimer Dis.* 2014; 42 Suppl. 3: S125–52. DOI:10.3233/JAD-132738

49. Amer ME, Otham AI, El-Missiry MA. Melatonin ameliorates diabetes-induced brain injury in rats. *Acta Histochem.* 2021; 123 (2): 151677. DOI:10.1016/j.acthis.2020.151677

50. Carrasco C, Rodriguez AB, Pariente JA. Melatonin as a stabilizer of mitochondrial function: Role in diseases and aging. *Turk J Biol.* 2015; 39 (6): 822–31. DOI:10.3906/biy-1504-26

Статья поступила в редакцию 13.06.2023; одобрена после рецензирования 10.09.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 13.06.2023; approved after reviewing 10.09.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторе:

Юрий Витальевич Быков — кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи с курсом ДПО, кандидат медицинских наук, yubykov@gmail.com, ORCID 0000-0003-4705-3823.

Information about the author:

Yuri V. Bykov — Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medical Care with a Course of Additional Professional Education, PhD, yubykov@gmail.com, ORCID 0000-0003-4705-3823.

УДК 616.12–008.331.1612014
EDN: CQWHJE
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904404>

Оригинальная статья

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Т. П. Романова¹, И. О. Бугаева¹, И. А. Уварова¹, Т. В. Перевозникова^{1, 2}, О. Г. Шаповал¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», Саратов, Россия

THE CONDITION OF THE INTRACELLULAR METABOLISM OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES IN ARTERIAL HYPERTENSION (EXPERIMENTAL STUDY)

T. P. Romanova¹, I. O. Bugaeva¹, I. A. Uvarova¹, T. V. Perevznikova^{1, 2}, O. G. Shapoval¹

¹Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²Saratov National Research State University n. a. N. G. Chernyshevsky, Saratov, Russia

Для цитирования: Романова Т. П., Бугаева И. О., Уварова И. А., Перевозникова Т. В., Шаповал О. Г. Состояние внутриклеточного метаболизма лейкоцитов периферической крови при артериальной гипертензии (экспериментальное исследование). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 404–409. EDN: CQWHJE. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904404>

Аннотация. Цель: провести сравнительный анализ особенностей внутриклеточного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в периферической крови крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (линия НИСАГ) и нормотензивных животных (НТК). *Материал и методы.* В лейкоцитах крови крыс (линия НИСАГ — 15 особей и НТК — 20) гистохимическими методами определяли показатели углеводно-липидного обмена, активность ряда ключевых ферментов, отражающих состояние окислительно-восстановительных процессов, уровень функциональной активности ПЯЛ. *Результаты.* При артериальной гипертензии в лейкоцитах наблюдается уменьшение содержания внутриклеточного гликогена на 23% (с 2,02±0,05 до 1,56±0,07) при неизменном количестве липидов. Активность внутриклеточной АТФ-азы и миелопероксидазы снижена в одинаковой степени — на 22% (с 1,96±0,04 до 1,53±0,08 и от 2,05±0,05 до 1,60±0,03 соответственно), при незначительном повышении активности сукцинатдегидрогеназы (на 13% — от 1,20±0,02 до 1,36±0,04). Количество ПЯЛ с положительным НСТ-тестом превышало этот показатель на 35% у животных НИСАГ (59,7±1,5 и 44,2±1,0 у НТК). *Заключение.* Анализ указанных показателей метаболизма ПЯЛ свидетельствует о нарушениях в энергообеспечивающих и энзиматических процессах лейкоцитов при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфноядерные лейкоциты, внутриклеточный метаболизм

For citation: Romanova TP, Bugaeva IO, Uvarova IA, Perevznikova TV, Shapoval OG. The condition of the intracellular metabolism of peripheral blood leukocytes in arterial hypertension (experimental study). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (3): 404–409. EDN: CQWHJE. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904404> (In Russ.)

Abstract. *Objective:* the comparative analysis of the features of intracellular metabolism of polymorphonuclear leukocytes (PNL) in the peripheral blood of rats with the normal blood pressure and hereditary stress-induced arterial hypertension (ISIAH). *Material and methods.* Indicators of carbohydrate and lipid metabolism, activity of some key redox enzymes in leukocytes of rats as well as a level of PNL functional activity were examined by histochemical methods. *Results.* The study determined that the stable increased blood pressure is accompanied by hypertrophy of the left ventricle of the heart, degenerative changes in cardiomyocytes and the decreased microcirculatory bed density. In this case amount of intracellular glycogen in leukocytes was decreased in 23% at unchanged amount of intracellular lipids. Activities of intracellular ATP-ase and myeloperoxidase were reduced in 22% with non-significant increasing of succinate dehydrogenase activity (in 13%). Amount of PNL with positive NBT-test was increased in 35% in the rats of ISIAH. *Conclusions.* Analysis of the studied metabolic indicators of PNL shows disturbance of the energy-supplying and enzymatic processes in the leukocytes on the background of arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, polymorphonuclear leukocytes, intracellular metabolism

Введение. Более двух веков пытливые умы врачей и ученых волнует проблема артериальной гипертензии (АГ). По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время АГ является у 1,28 млрд человек в возрасте 30–79 лет [1]. Многочисленные клинические и научные исследования продолжают подтверждать печальный факт того, что и в XXI в. изучение морфофункциональных аспектов развития различных видов осложнений при АГ является одним из актуальных направлений медицинской науки и проблемой здравоохранения. Важность обсуждаемых вопросов обусловлена тем, что ежегодно в мире от сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) умирают приблизительно 17 млн человек, причем приблизительно 9,4 млн из них — от осложнений АГ в виде ишемической болезни сердца и острых нарушений коронарного и мозгового кровообращения [2]. Несмотря на наметившуюся за последние годы положительную динамику, смертность от ССЗ в России остается одной из самых высоких в мире, а по распространенности АГ наша страна занимает одно из первых мест (37,8%). Примерно 45% случаев смерти от болезни сердца и 51% — от инсульта вызваны повышенным артериальным давлением (АД). Было подтверждено, что АГ увеличивает риск смерти от всех причин в 2,2 раза, от ССЗ — в 3,4 раза, а основной причиной смерти у лиц с высоким АД являются ССЗ [3].

В настоящее время активно обсуждаются актуальные вопросы о наследственной предрасположенности

Ответственный автор — Татьяна Петровна Романова
Corresponding author — Tatyana P. Romanova
Тел.: + 7 (927) 0521840
E-mail: tanya-romanova-48@mail.ru

более тонких триггерных механизмов развития АГ и ее осложнений. Известно, что регуляторные функции организма при АГ могут реализовываться гуморальным путем, посредством которого при действии различных неблагоприятных факторов запускаются не только компенсаторные реакции, но и формируются дополнительные патологические процессы. Существует точка зрения, согласно которой некоторые гуморальные механизмы формирования АГ могут быть связаны с форменными элементами крови, цитохимические изменения в которых выявляются раньше, чем их структурные модификации. В реализации гуморальных факторов развития АГ определенная роль принадлежит лейкоцитам, среди которых значительную долю составляют наиболее активные клетки крови — полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ). Одним из актуальных аспектов, на наш взгляд, является изучение взаимосвязи развивающейся при АГ эндотелиальной дисфункции и изменением метаболического профиля ПЯЛ. Однако в литературе данные об изменении характера метаболических процессов и функциональной активности ПЯЛ при АГ и ее осложнениях крайне немногочисленны [4, 5], поэтому в данном исследовании основное внимание было акцентировано на одном из малоизученных направлений гипертензиологии: поиску возможной взаимосвязи АГ с нарушениями метаболизма в лейкоцитах крови.

Анализ имеющихся сведений о роли ПЯЛ в формировании АГ показал, что они секретируют большое количество гранулярных ферментных и неферментных белков, обладающих антибактериальными, иммуномодулирующими и регуляторными свойствами, а также цитокинов, хемокинов, факторов роста, кислородзависимых и кислороднезависимых бицидных факторов. На поверхность мембрану ПЯЛ экспрессируют сотни различных молекул-рецепторов, обеспечивающих их связь с микроокружением и другими клетками иммунной системы. Изменение функционального состояния, в частности показателей углеводно-липидного обмена и энзиматической активности основных ферментов ПЯЛ, может являться маркером повреждений тканей при АГ. Большая роль принадлежит ПЯЛ при формировании лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий. Известны эффекты миграции, пролиферации, агрегации и адгезии ПЯЛ к эндотелиальной стенке сосудов в органах-мишенях при АГ [6]. Активированные ПЯЛ проявляют не только бицидную активность, но и участвуют в окислительном стрессе, воспалении и формировании механизмов эндотелиальной дисфункции, а именно они могут повреждать окружающие ткани путем выделения активных форм кислорода, а также могут разрушать оксид азота, который является эндотелиальным фактором релаксации сосудов. Так, нейтрофильный фермент миелопероксидаза (МПО), обладая антимикробным действием, повышается в крови в результате развития воспаления в стенке сосудов разного типа. Продукты катализа МПО способны взаимодействовать с остатками глюкозы в составе внутриклеточных полисахаридов и липидами, что вызывает разрушение атеросклеротических отложений в стенке сосудов и последующий тромбоз. Поэтому уровень МПО является достаточно точным диагностическим маркером риска развития осложнений при АГ. ПЯЛ, так же как и мощный индуктор окислительного стресса в сосудах — ангиотензин II, индуцируют рост гладких миоцитов, что может приводить к гипертрофии и стенозу сосудов.

Таким образом, степень повреждения стенки сосудов при АГ может иметь связь с динамикой окислительно-метаболических процессов в нейтрофилах. В связи с этим одним из актуальных перспективных направлений, на наш взгляд, становится исследование возможных изменений углеводно-липидного обмена и энзиматической активности основных ферментов полинуклеаров крови при АГ.

На основе обобщения имеющихся данных об участии лейкоцитов в формировании гуморальных механизмов развития гипертонической болезни была выдвинута *цель* — провести сравнительный анализ особенностей внутриклеточного метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов в периферической крови у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (линия НИСАГ) и у нормотензивных крыс (НТК).

Материал и методы. В качестве модели АГ были использованы 15 интактных половозрелых крыс-самцов массой 250–300 г с наследственной, индуцированной стрессом АГ (линия НИСАГ). Для этих животных характерно стабильно высокий уровень АД и повышенная чувствительность к стрессу. Группа сравнения состояла из 20 нелинейных НТК. Животных содержали в стандартных условиях вивария согласно требованиям Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, принятых в 1985 г. Советом международных медицинских научных организаций. Измерение АД и числа сердечных сокращений (ЧСС) проводили в хвостовой артерии у неанестезированных животных автоматическим плетизмографическим методом с помощью электросфигмоманометра Natsum KH-209 (Япония). При исследовании срезов сердца применяли морфометрический анализ после окрашивания гематоксилином и эозином, железным гематоксилином по Гейденгайну. Определяли средний диаметр кардиомиоцитов, индекс Керногана (отношение толщины средней оболочки сосудистой стенки к ширине просвета сосуда), среднее количество функционирующих капилляров на единицу площади среза сердца.

После декапитации у животных забирали кровь в пробирки с гепарином (по сравнению с другими антикоагулянтами гепарин вызывает наименьшие морфологические изменения лейкоцитов). Затем готовили мазки и, после соответствующей фиксации, гистохимическими методами выявляли в лейкоцитах содержание липидов и гликогена, а также активность ряда ферментов [7]. Изменение функциональной активности лейкоцитов регистрировали с помощью НСТ-теста (по способности нейтрофилов генерировать активные формы кислорода). Количество гликогена определяли с помощью ШИК-реакции по McManus. Другой вид энергетических субстратов — липиды, присутствующие в нейтрофилах в виде капель нейтральных жиров, окрашивали суданом черным-Б по методу Sheehan и Storey. Определение лизосомальных катионных белков (ЛКБ) проводили с использованием метода Пигаревского. Активность АТФ-азы выявляли по Wachstein — Meisel. Проявление активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли по методу Nahlas в модификации Р.П. Нарциссова. Важным и специфическим ферментом окислительно-восстановительных процессов в клетке является МПО, активность которой определяли по методу Graham — Knoll.

В каждой мазке крови подсчитывали процент положительно реагирующих клеток, а также средний

цитохимический коэффициент — СЦК. Показатели СЦК высчитывали по Astaldi и Verga. Результаты всех цитохимических реакций оценивали путем исследования 100 гранулоцитов под большим увеличением микроскопа. В каждой клетке определяли степень интенсивности окраски. Отсутствие окраски цитоплазмы при любой реакции принимали за нулевую степень. Морфометрический анализ проводили на имидж-анализаторе Bioscan.

Количественные данные были обработаны в программе MS Excel. Для подтверждения нормальности распределения использовался критерий Шапиро — Уилка. При описании результатов статистической обработки данных использовали среднее значение величины и его стандартное отклонение. Значимость отличий между двумя независимыми группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента при принятом уровне значимости 0,05.

Результаты. Перед проведением гематологических исследований выполнен сравнительный анализ некоторых показателей состояния сердечно-сосудистой системы у гипертензивных (ГТК) и НТК с целью подтверждения характерных для АГ морфофункциональных изменений. Установлено, что разница показателей уровня АД у крыс линии НИСАГ и НТК составляла 43%. Так, у НТК высота АД составляла 113,4±7,3 мм рт. ст., а у крыс линии НИСАГ — 162,2±8,6 мм рт. ст. ($p<0,001$). ЧСС, равное у крыс линии НИСАГ 488,0±12,0 уд/мин, было на 27% больше по сравнению с НТК ($p<0,001$). При этом у ГТК выявлено статистически значимое увеличение сердечного индекса и диаметра кардиомиоцитов (18,5±0,9 мкм против 12,6±0,7 мкм у НТК, $p<0,001$). О гипертрофии стенки интрамуральных артериол свидетельствовало увеличение на 46% ($p<0,001$) по сравнению с этим показателем у НТК индекса Керногана. При подсчете количества функционирующих капилляров на единицу площади среза миокарда НТК и гипертензивных животных было установлено уменьшение плотности самых мелких сосудов микроциркуляторного русла у последних на 22%. Так, при АГ число функционирующих капилляров в миокарде равнялось 9,3±0,3, у животных с нормальным давлением оно составляло 11,8±0,7 ($p<0,001$). В эндотелиальной выстилке мелких сосудов также наблюдались признаки дистрофических изменений. Полученные данные подтверждают тот факт, что у взрослых особей крыс линии НИСАГ наряду с повышенным уровнем АД и ЧСС имеются признаки гипертрофии миокарда, дистрофии отдельных кардиомиоцитов, а также формируются изменения стенки мелких артерий сердца, то есть имеют место морфофункциональные нарушения, сопутствующие АГ. Следовательно, у исследуемых ГТК нарушено соответствие важнейших морфофункциональных показателей сердца в виде увеличения объема сократительных кардиомиоцитов и одновременного разрежения капиллярного русла миокарда, что, в свою очередь, может приводить к хронической гипоксии этого органа.

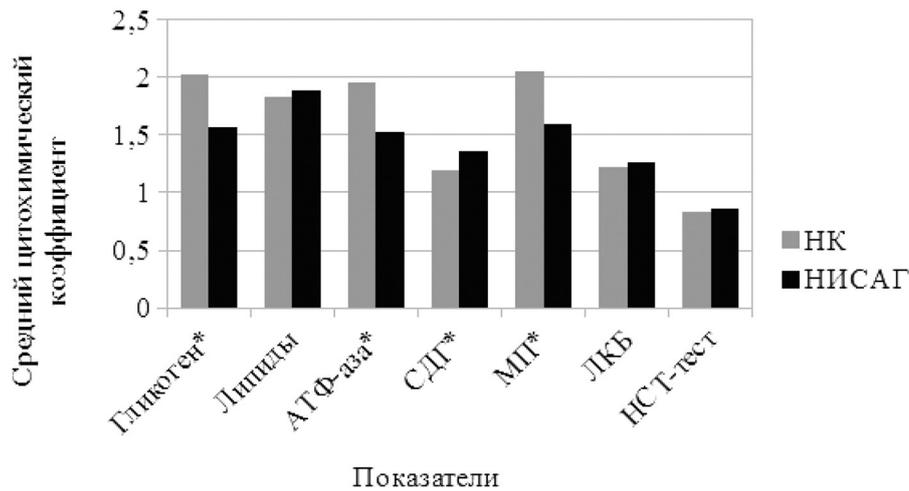
В связи с обнаружением выраженных гистологических и функциональных признаков АГ у крыс линии НИСАГ в ходе данного экспериментального исследования более пристальное внимание было уделено анализу метаболического профиля лейкоцитов. Исходя из того, что гликоген является одним из самых доступных и лабильных продуктов клетки, играющих важную роль в ее энергетическом метаболизме, определяли его содержание в цитоплазме ПЯЛ гипертензивных животных. Было выявлено снижение

количества гликогена на 23% по сравнению с контролем (2,02±0,05 у НТК и 1,56±0,07 — у НИСАГ, $p<0,001$). Однако достоверного снижения числа клеток, содержащих гликоген, не обнаружено.

Сравнительный анализ СЦК липидов в нейтрофилах показал, что у ГТК нет значимых различий по сравнению с показателями НТК (1,83±0,07 у НТК и 1,86±0,09 — у НИСАГ, $p>0,05$). Между тем число лейкоцитов, в которых выявлялись липиды, у ГТК оказалось несколько сниженным. В целях получения более полной информации о состоянии (интенсивности) обменных процессов в нейтрофилах при АГ было проведено изучение активности важнейших ферментов. Как показали цитохимические исследования, в нейтрофилах периферической крови на фоне АГ при неизменном количестве положительно окрашивающихся клеток, активность внутриклеточной АТФ-азы в них была снижена на 22% по сравнению с нормой (1,53±0,08 и 1,96±0,04 у НТК, $p<0,001$). В такой же степени в нейтрофилах крыс линии НИСАГ была угнетена и активность МПО (1,60±0,03 и 2,05±0,05 у НТК, $p<0,001$). Наряду с уменьшением ферментативной активности АТФ-азы и МПО, в нейтрофилах выявлено незначительное повышение активности одного из окислительно-восстановительных ферментов — СДГ (1,36±0,04 против 1,20±0,02 в норме, то есть на 13%, $p<0,001$).

Наличие у животных подтвержденной АГ не отражалось на количественном содержании ЛКБ в цитоплазме ПЯЛ, судя по СЦК (1,26±0,09, в контроле — 1,22±0,02, $p>0,05$). Вместе с тем у них обнаружено увеличение числа клеток, содержащих лизосомальные катионные белки (87,8±2,8; в норме — 77,0±0,8, $p<0,001$). Аналогичная тенденция выявлена и при реализации НСТ-теста, отражающего степень активации функции гексомонофосфатного шунта и наработку свободных радикалов в ПЯЛ. Количество клеток, дающих положительную реакцию на НСТ-тест, у крыс линии НИСАГ было на 35% больше по сравнению с этим показателем у НТК (59,7±1,5 и 44,2±1,0 соответственно, $p<0,001$). Однако по степени их насыщенности зернами диформаза (по СЦК), достоверных различий не найдено (НТК — 0,83±0,02, у крыс НИСАГ — 0,85±0,04, $p>0,05$). Обобщенные результаты, отражающие состояние метаболизма лейкоцитов крыс с наследственной АГ при использовании СЦК, представлены на рисунке.

Обсуждение. В проведенных ранее экспериментальных исследованиях нами установлено, что под воздействием патологического стресса (модель Т.П. Романовой) у крыс линии НИСАГ по сравнению с НТК развиваются более выраженные кардио- и цереброваскулярные нарушения в виде крупноочаговых геморрагических очагов в головном мозге и сердце, нарушений проницаемости стенки сосудов с признаками дисфункции эндотелия [8–11]. Учитывая ранее полученные результаты, в данном исследовании пристальное внимание было уделено изменениям метаболизма лейкоцитов при АГ. Мы основывались на том, что, во-первых, форменные элементы крови и эндотелиальные клетки относятся к двум системам гистогенетически и функционально тесно взаимосвязанным. Во-вторых, и лейкоциты, и эндотелиоциты продуцируют и выделяют ряд соединений, обладающих как сосудосуживающим, так и сосудорасширяющим эффектом. В-третьих, эндотелиальные клетки и ПЯЛ способны оказывать взаимное модулирующее влияние. Например, влияние сосудистой стенки на функциональное состояние



Показатели состояния метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов у нормо- и гипертензивных крыс с использованием среднего цитохимического коэффициента:

* — значимость различий между группами нормотензивных крыс и животных линии НИСАГ ($p < 0,001$)

нейтрофилов может осуществляться через продукты метаболизма арахидоновой кислоты, выделяющиеся эндотелиальными клетками. В свою очередь, активированные под действием патогенных факторов лейкоциты при дегрануляции могут выделять вещества, повреждающие эндотелий и приводящие к повышению проницаемости и пропитыванию плазмой сосудистой стенки, что может провоцировать формирование геморрагических очагов. Важно подчеркнуть, что и при нормальном физиологическом состоянии, и при развитии патологических процессов в организме постоянно происходит сложные взаимодействия циркулирующих клеточных элементов крови и сосудистого эндотелия. Так, развитию эндотелиальной дисфункции может способствовать обнаруженное у ГТК уменьшение активности МПО по сути являющейся антиоксидантом. Известно, что низкие концентрации образованного при катализе МПО гипохлорита вызывают активацию эндотелиоцитов, сопровождающуюся увеличением экспрессии Р-селектина и тканевого фактора, что приводит к повышению тромбогенности эндотелиальной поверхности. Высокие концентрации гипохлорита приводят к апоптозу эндотелиоцитов. Кроме того, МПО может переводить липопротеины низкой плотности в «атерогенную», легко захватываемую макрофагами форму, а липопротеины высокой плотности — в дисфункциональную форму, нарушая тем самым клеточный транспорт холестерина. Предполагают, что таким образом МРО как в низких, так и высоких концентрациях может способствовать возникновению и преобразованию атеросклеротических бляшек.

Выявленные повышенные показатели НСТ-теста могут указывать на признаки «метаболического взрыва», при котором увеличивается количество выделяющихся активных формы кислорода лейкоцитов, следствием которого может быть формирование эндотелиальной дисфункции у крыс линии НИСАГ [12]. Активные формы кислорода, с одной стороны, обладают биоцидной активностью, но, с другой стороны, могут оказывать альтерирующий эффект на миокард путем свободно-радикального перекисного окисления внутриклеточных структур собственных клеток и тканей. Лизосомные катионные белки также являются медиаторами биохимической фазы альтерации. Увеличение у крыс линии НИСАГ числа

клеток, содержащих ЛКБ, может быть связано с тем, что содержащиеся в них вещества в ассоциации с макрофагами участвуют в формировании местной защитной функции, вызывая миграцию лейкоцитов в миокард [13].

Об изменении баланса энергообеспечивающих метаболитов свидетельствует и отмеченное нами увеличение активности СДГ, катализирующей окисление янтарной кислоты, которая представляет собой важнейший источник энергии, восполняющий недостаточность энергоёмких молекул при поражениях миокарда [14]. Одновременно в лейкоцитах было обнаружено снижение активности внутриклеточной АТФ-азы, которая катализирует гидролиз АТФ с выделением энергии, что обеспечивает пусковую роль в сокращении кардиомиоцитов. Таким образом, у крыс линии НИСАГ сдвиги ферментативных процессов в ПЯЛ (снижение активности ионтранспортирующих ферментов сердца — АТФ-азы и МПО, незначительное повышение активности СДГ), вероятно, являются маркерами напряженности энергообеспечивающих метаболических процессов, что может представлять собой патогенетический фактор развития гипертрофических нарушений в миокарде с одновременным уменьшением количества функционирующих в нем сосудов.

Обратило на себя внимание достоверное снижение содержания в ПЯЛ ГТК наиболее лабильного и доступного полисахарида — гликогена, что также указывает на напряжение энергообеспечивающих процессов в миокарде. Вероятно, что усиление функциональной активности ПЯЛ происходит на фоне увеличения содержания в них гликогена, а снижение количества цитоплазматического гликогена в ходе гликогенолиза свидетельствует об интенсификации энергозависимых метаболических процессов в лейкоцитах с последующим угнетением их функционально-метаболической активности. Некоторое снижение количества ПЯЛ, в которых выявлялись липиды, при отсутствии изменений их среднего цитохимического коэффициента (СЦК), косвенно может указывать на дислипидемию и вовлеченность липидов лейкоцитов в патогенез генетически детерминированной, индуцированной стрессом АГ [15].

Полученные результаты указывают не только на существование взаимосвязи между

патологическими процессами, формирующимися при АГ в миокарде и в лейкоцитах. Обнаруженные нарушения сердечно-сосудистой системы и внутриклеточного метаболизма ПЯЛ периферической крови у крыс представляют собой комплекс индуцированных гипертензией изменений гомеостаза, которые еще раз подтверждают полигенность АГ и множественное фенотипическое и функциональное проявление болезни. Возможно, формирующий отклик метаболических реакций лейкоцитов приводит к более глубоким поражениям миокарда [11]. Таким образом, можно полагать, что генетически обусловленная метаболическая дисфункция ПЯЛ периферической крови может способствовать снижению адаптационных механизмов организма и служить одним из факторов риска дебюта АГ и развития ее осложнений.

В ходе данного экспериментального исследования было также показано, что благодаря широкому спектру генетически детерминированных фенотипических и функциональных проявлений АГ, в том числе со стороны гранулоцитов и миокарда, крысы линии НИСАГ представляют собой результативную модель для изучения этиологии и патогенеза АГ. Полученные в ходе данного исследования результаты могут иметь диагностическое и прогностическое значение при учете наследственной предрасположенности к АГ и для профилактики ее осложнений [16]. Для клинической практики полученные результаты также имеют определенное значение, так как могут актуализировать необходимость проведения полноценной диагностики и анализа не только количественных, но и функциональных нарушений ПЯЛ, являющихся зеркалом гомеостаза при АГ. Это важно для совершенствования терапии гипертонической болезни, в том числе сосудисто-метаболической терапии и иммунотерапии. Последнее утверждение уже используется в ведении больных с АГ, но требует расширения фактической доказательной базы [17], что подтверждает актуальность дальнейшего изучения представленной проблемы.

Заключение. Оценивая результаты сравнительного анализа в целом, можно заключить, что АГ у крыс линии НИСАГ сопровождается разнонаправленными генетически обусловленными изменениями состояния обменных процессов в ПЯЛ периферической крови, что, в свою очередь, может инициировать или усугублять развитие эндотелиальной дисфункции в сосудах. Таким образом, выявленные изменения метаболического профиля в лейкоцитах крови при АГ могут быть сопутствующими факторами в развитии гипер- и дистрофических нарушений в миокарде, что в итоге способствует снижению адаптационных возможностей организма и может служить одним из триггерных механизмов развития более глубокой патологии при гипертонической болезни. Высокая скорость обменных процессов в лейкоцитах крови придает цитохимическим исследованиям особую информативность, позволяя прицельно наблюдать за динамикой патологического процесса и прогнозировать его исходы.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии в данной статье потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия.

References (Список источников)

1. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and

control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398 (10304): 957–80. DOI:10.1016/S0140-6736 (21) 01330-1

2. Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. Arterial hypertension at a young age: The current state of the problem. *The Scientific Heritage*. 2021; (72-2): 15–23. (In Russ.) Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. и др. Артериальная гипертензия в молодом возрасте: современное состояние проблемы. *The Scientific Heritage*. 2021; (72-2): 15–23.

3. Kosova VYu, Medvedev IN. Modern view on the epidemiology, pathogenesis and classification of arterial hypertension. *Bulletin of Science and Education*. 2019; 9–1 (63): 87–90. (In Russ.) Косова В. Ю., Медведев И. Н. Современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и классификацию артериальной гипертензии. *Вестник науки и образования*. 2019; 9–1 (63): 87–90.

4. Shabalin AV, Khodykina EN, Sentyakova TN. Oxidative metabolism of polymorphonuclear leukocytes in hypertension in patients of different ages. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2007; (6): 78–83. (In Russ.) Шабалин А. В., Ходыкина Е. Н., Сентякова Т. Н. Окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов при артериальной гипертензии у пациентов разных возрастов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2007; (6): 78–83.

5. Vaskina EA. Arterial hypertension: oxidative stress and endothelial dysfunction. DSc abstract. Novosibirsk, 2004; 36 p. (In Russ.) Васкина Е. А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2004; 36 с.

6. Tong S, Neboori HJ, Tran ED, Schmid-Schönbein GW. Constitutive expression and enzymatic cleavage of ICAM-1 in the spontaneously hypertensive rat. *J Vasc Res*. 2011; 48 (5): 386–96. DOI:10.1159/000323474

7. Nesterova IV, Chudilova GA, Kovaleva SV, et al. Methods for a comprehensive assessment of the functional activity of granulocytes in normal and pathology. Guidelines for immunologists-allergists, physicians and biologists of clinical laboratory diagnostics. Krasnodar, 2017; 51 p. (In Russ.) Нестерова И. В., Чудилова Г. А., Ковалева С. В. и др. Методы комплексной оценки функциональной активности гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики. Краснодар, 2017; 51 с.

8. Romanova TP. Method of modeling intracerebral hematomas in arterial hypertension. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 1989; (3): 80–81. (In Russ.) Романова Т. П. Способ моделирования внутримозговых гематом при артериальной гипертензии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1989; (3): 80–81.

9. Romanova TP, Arkhangelsky AV. Early morphofunctional changes in blood and myocardium with stress against the background of arterial hypertension. Collection of scientific works for the 100th anniversary of L. S. Schwartz. Moscow, 2003; p. 122–7. (In Russ.) Романова Т. П., Архангельский А. В. Ранние морфофункциональные изменения крови и миокарда при стрессе на фоне артериальной гипертензии: сб. науч. работ к 100-летию Л. С. Шварца. Москва, 2003; с. 122–7.

10. Romanova TP, Uvarova IA. Cardio- and cerebrovascular changes under the influence of different types of a stress at arterial hypertension. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014; 4 (6): 946. (In Russ.) Романова Т. П., Уварова И. А. Кардио- и цереброваскулярные изменения под влиянием разных видов стресса при артериальной гипертензии. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014; 4 (6): 946.

11. Romanova TP, Uvarova IA. Morphofunctional changes in the vessels of the microvasculature of the myocardium of hypertensive rats under stress. *Izvestia of Saratov University. New series. Series: Chemistry, Biology, Ecology*. 2017; 17 (2): 208–11. (In Russ.) Романова Т. П., Уварова И. А. Морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла миокарда гипертонических крыс при стрессе. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Сер.: Химия. Биология. Экология*. 2017; 17 (2): 208–11. DOI:10.18500/1816-9775-2017-17-2-208-211

12. Attaeva MJ, Gurizheva MV, Vasilenko VM. Stimulated tetrazolium activity of neutrophils in patients with chronic pyelonephritis complicated by arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; (5): 38. (In Russ.) Атаева М. Ж., Гурижева М. В., Василенко В. М. Стимулированная тетразолиевая активность нейтрофилов у больных хроническим пиелонефритом, осложненным артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (5): 38.

13. Boltaev DE, Madaminov AS. Comparative study of the indicators of lysosomal cationic proteins in patients with urolithiasis. *Bulletin of Emergency Medicine*. 2011; (2): 29–31. (In Russ.) Болтаев Д. Э., Мадаминов А. С. Сравнительное изучение показателей лизосомальных катионных белков у больных с мочекаменной болезнью. *Вестник экстренной медицины*. 2011; (2): 29–31.

14. Magomedova KM, Arslanova RM, Osmanova PM, et al. Modern ideas about the structure and mechanisms of functioning of succinate hydrogenase. *International Student Scientific Bulletin*. 2020; (3): 146. (In Russ.) Магомедова К. М., Арсланова Р. М., Османова П. М., Гаджиева А. К. Современные представления о структуре и механизмах функционирования сукцинатгидрогеназы. *Международный студенческий научный вестник*. 2020; (3): 146.

15. Bucket GG, Khrapova MV, Dushkin MI. Features of lipid and glucose metabolism of the hypertensive line of NISAG rats. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2013; (4): 5–11. (In Russ.)

Ковшик Г. Г., Храпова М. В., Душкин М. И. Особенности липидного и глюкозного обмена гипертензивной линии крыс НИСАГ. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2013; (4): 5–11.

16. Petrukhin IS, Lunina EYu. Actual problems of prevention of cardiovascular diseases in Russia. *Upper Volga Medical Journal*. 2012; 10 (1): 3–8. (In Russ.) Петрухин И. С., Лунина Е. Ю. Актуальные проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2012; 10 (1): 3–8.

17. Kostin IV, Shangina OA, Shelikhov VG. Metabolic therapy in cardiology from the standpoint of evidence-based medicine. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6 (1): 60–8. (In Russ.) Костин И. В., Шангина О. А., Шелихов В. Г. Метаболическая терапия в кардиологии с позиций доказательной медицины. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6 (1): 60–8. DOI:10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68

Статья поступила в редакцию 09.01.2023; одобрена после рецензирования 21.11.2023; принята к публикации 24.11.2023. The article was submitted 09.01.2023; approved after reviewing 21.11.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Татьяна Петровна Романова — доцент кафедры гистологии, кандидат биологических наук, tanya-romanova-48@mail.ru, ORCID 0000-0001-7079-8087; **Ирина Олеговна Бугаева** — заведующая кафедрой гистологии, профессор, доктор медицинских наук, bugaeva@sgmu.ru, ORCID 0000-0003-0334-2471; **Ирина Александровна Уварова** — доцент кафедры гистологии, кандидат биологических наук, iauvarova@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4165-3609; **Татьяна Викторовна Перевозникова** — доцент кафедры гистологии, доцент кафедры морфологии и экологии животных, кандидат биологических наук, perevoznecova@yandex.ru; **Ольга Георгиевна Шаповал** — доцент кафедры гистологии, доцент, кандидат медицинских наук, ogshapoval@gmail.com, ORCID 0000-0002-8290-7524.

Information about the authors:

Tatyana P. Romanova — Assistant Professor of the Department of Histology, PhD, tanya-romanova-48@mail.ru, ORCID 0000-0001-7079-8087; **Irina O. Bugaeva** — Head of the Department of Histology, Professor, DSc, bugaeva@sgmu.ru, ORCID 0000-0003-0334-2471; **Irina A. Uvarova** — Assistant Professor of the Department of Histology, PhD, iauvarova@yandex.ru, ORCID 0000-0003-4165-3609; **Tatyana V. Perevoznikova** — Assistant Professor of the Department of Histology, Associate Professor of the Department of animal ecology and morphology, PhD, perevoznecova@yandex.ru; **Olga G. Shapoval** — Assistant Professor of the Department of Histology, Associate Professor, PhD, ogshapoval@gmail.com, ORCID 0000-0002-8290-7524.

УДК 616–002:616–018

EDN: FAUTLY

<https://doi.org/10.15275/ssmj1904409>

Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ МЕТРОНИДАЗОЛА, ЗАГРУЖЕННОГО В МИКРОКАПСУЛЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА, НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬГИНАТНОГО ГЕЛЯ В КОРРЕКЦИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО АППАРАТА ЗУБА У КРЫС С ПАРОДОНТИТОМ

А. А. Савкина, Е. В. Ленгерт, А. В. Ермаков, Т. В. Степанова, А. Н. Иванов

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

INFLUENCE OF METRONIDAZOLE LOADED INTO SILVER NANOPARTICLE MICROCAPSULES ON EFFICACY OF ALGINATE GEL IN CORRECTION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF DENTAL SUPPORT APPARATUS IN RATS WITH PERIODONTITIS

A. A. Savkina, E. V. Lengert, A. V. Ermakov, T. V. Stepanova, A. N. Ivanov

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Степанова Т. В., Иванов А. Н. Влияние метронидазола, загруженного в микрокапсулы с наночастицами серебра, на эффективность альгинатного геля в коррекции структурно-функциональных нарушений поддерживающего аппарата зуба у крыс с пародонтитом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2023; 19 (4): 409–413. EDN: FAUTLY. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904409>

Аннотация. Цель: оценить влияние метронидазола, загруженного в альгинатные микрокапсулы, импрегнированные серебром, на структурно-функциональные нарушения поддерживающего аппарата зуба при пародонтите. **Материал и методы.** Исследования проведены на 30 белых крысах-самцах, рандомно разделенных на две группы. Группа сравнения — 15 животных с экспериментальным пародонтитом, которым проводились аппликации геля, содержащего микрокапсулы без дополнительной загрузки активными веществами. Опытная группа включала 15 животных с пародонтитом, которым выполнялись аппликации на воспаленные десны геля с микрокапсулами, содержащими метронидазол. Для оценки морфологических изменений поддерживающего аппарата зуба производили забор нижней челюсти с последующим гистологическим исследованием. **Результаты.** Нанесение геля содержащего микрокапсулы с наночастицами серебра, загруженные метронидазолом на десну животных с пародонтитом приводит к частичной редукции структурных нарушений. Так, локальная

дезорганизация волокон круговой связки зуба в опытной группе наблюдалась только 5 случаях, признаки ограниченного разрежения костной ткани — в 2 случаях из 15. В группе сравнения у всех 15 животных отмечена костная резорбция и в 13 из 15 случаев имелась диффузная альтерация волокон по всей круговой связке зуба. **Заключение.** Включение в состав альгинатных микрокапсул с наночастицами серебра метронидазола приводит к значительному снижению деструктивных процессов, происходящих в околозубных тканях при пародонтите.

Ключевые слова: пародонтит, наночастицы, деструкция кости

For citation: Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, Stepanova TV, Ivanov AN. Influence of metronidazole loaded into silver nanoparticle microcapsules on efficacy of alginate gel in correction of structural and functional disorders of dental support apparatus in rats with periodontitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2023; 19 (4): 409–413. EDN: FAUTLY. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904409> (In Russ.)

Abstract. *Objective:* To evaluate the effect of metronidazole loaded into silver impregnated alginate microcapsules on the structural and functional disorders of the dental support apparatus in periodontitis. *Material and methods.* The studies were carried out on 30 white male rats randomly divided into two groups. Comparison group — 15 animals with an experimental model of periodontitis, which underwent applications of a gel containing microcapsules without additional loading with active substances. The experimental group included 15 animals with periodontitis, which were subjected to applications of gel with microcapsules containing metronidazole on inflamed gums. To assess the morphological changes in the supporting apparatus of the tooth, the mandible was taken with subsequent histological examination. *Results.* Results. Application of a gel containing microcapsules with silver nanoparticles loaded with metronidazole on the gums of animals with periodontitis leads to partial reduction of structural disorders. Thus, local disorganization of the fibers of the circular ligament of the tooth in the experimental group was observed only 5 cases, signs of limited bone loss — in 2 cases out of 15. In the comparison group, all 15 animals showed bone resorption and in 13 of 15 cases there was diffuse fiber alteration throughout the circumferential ligament of the tooth. *Conclusion.* The inclusion of alginate microcapsules with silver nanoparticles metronidazole leads to a significant decrease in destructive processes occurring in the near-tooth tissues during periodontitis.

Keywords: periodontitis, nanoparticles, bone destruction

Введение. Воспалительные заболевания пародонта в настоящее время остаются одними из самых распространенных стоматологических патологических состояний. Это может быть связано с большим количеством этиологических факторов, вызывающих данные заболевания, а также сложными механизмами их патогенеза. Первостепенное значение в возникновении заболеваний пародонта отдается патогенной микрофлоре полости рта. Среди наиболее патогенных бактерий, которые постоянно существуют в зубодесневых карманах, выделяют грамотрицательные палочки родов *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus*. Данные микроорганизмы оказывают влияние на деструктивные процессы, происходящие в тканях пародонта, за счет прямого воздействия токсинов, выделяемых патогенной микрофлорой или опосредованно — через индукцию воспалительного процесса [1]. В ответ на действие бактериальных компонентов со стороны организма хозяина возникает воспалительная реакция, которая, с одной стороны, является проявлением внутренних защитных механизмов, а с другой — оказывает разрушительное действие на ткани пародонтального комплекса. Реализация микробного фактора в полной мере происходит только при неадекватной защитной реакции макроорганизма или ее отсутствии, в дополнении с негативными факторами внешней среды, а именно неудовлетворительным гигиеническим статусом ротовой полости, вредными привычками, несостоятельной реставрацией и наличием протезов.

В настоящий момент методы лечения воспалительных заболеваний пародонта прошли ряд успешных преобразований, однако решение данной проблемы до сих пор остается в числе актуальных. Учитывая то, что ключевую роль в этиологии пародонтита играет пародонтопатогенная флора, разработка средств для рациональной антибактериальной терапии имеет особое значение.

Ряд проведенных исследований демонстрирует, что для успешного лечения заболеваний пародонта недостаточно только хирургической обработки пародонтального кармана, также необходимо подавить воздействие микробной ассоциации. Сегодня метронидазол является препаратом, обладающим выраженным бактериостатическим эффектом в отношении широкого круга пародонтопатогенных микроорганизмов [2, 3].

Цель — оценить влияние метронидазола, загруженного в альгинатные микрокапсулы, импрегнированные серебром, на структурно-функциональные нарушения поддерживающего аппарата зуба при пародонтите.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 30 белых крысах-самцах, которые методом простой рандомизации были разделены на сравнительную и опытную группы. Группа сравнения — 15 животных с экспериментальной моделью пародонтита, которым проводились аппликации геля, содержащего микрокапсулы без дополнительной загрузки активными веществами. Основная группа включала 15 животных с пародонтитом, которым выполнялись аппликации на воспаленные десны геля с микрокапсулами, содержащими метронидазол. Общая продолжительность эксперимента составляла 5 нед., на протяжении которых все животные находились в одинаковых условиях вивария без ограничений доступа к воде и корму при естественном освещении. Все манипуляции с животными выполнялись под инъекционным наркозом комбинацией Ксилантиа (ООО «Нита-Фарм», Россия) Телазола (Zoetis Inc., Испания) в дозировках 1 мг/кг и 0,1 мл/кг соответственно.

Для развития экспериментального пародонтита вшивали нерассасывающуюся полинитин в десны центральных резцов нижней челюсти, аналогично описанному в исследовании [4]. На 14-е сут. после моделирования лигатуру удаляли.

Для коррекции структурно-функциональных нарушений опорного аппарата зуба у животных с пародонтитом применяли специально разработанные гидрогели. В состав гидрогелей входили полые микрокапсулы размером $4,3 \pm 0,5 \mu\text{m}$, оболочка которых

Ответственный автор — Ангелина Альбертовна Савкина
Corresponding author — Angelina A. Savkina
Тел.: +7 (917) 3015000
E-mail: savkina.ange@yandex.ru

содержала наночастицы серебра (AgNP), образованные в матрице альгината при добавлении раствора нитрата серебра в концентрации 0,1 М [5]. Для загрузки капсул применяли раствор метронидазола в концентрации 5 мг/мл. Животным основной группы наносили гель, содержащий метронидазол, животным сравнительной группы аналог без метронидазола. Всем животным нанесение геля выполнялось троекратно: на 14, 16, 18-й дни эксперимента.

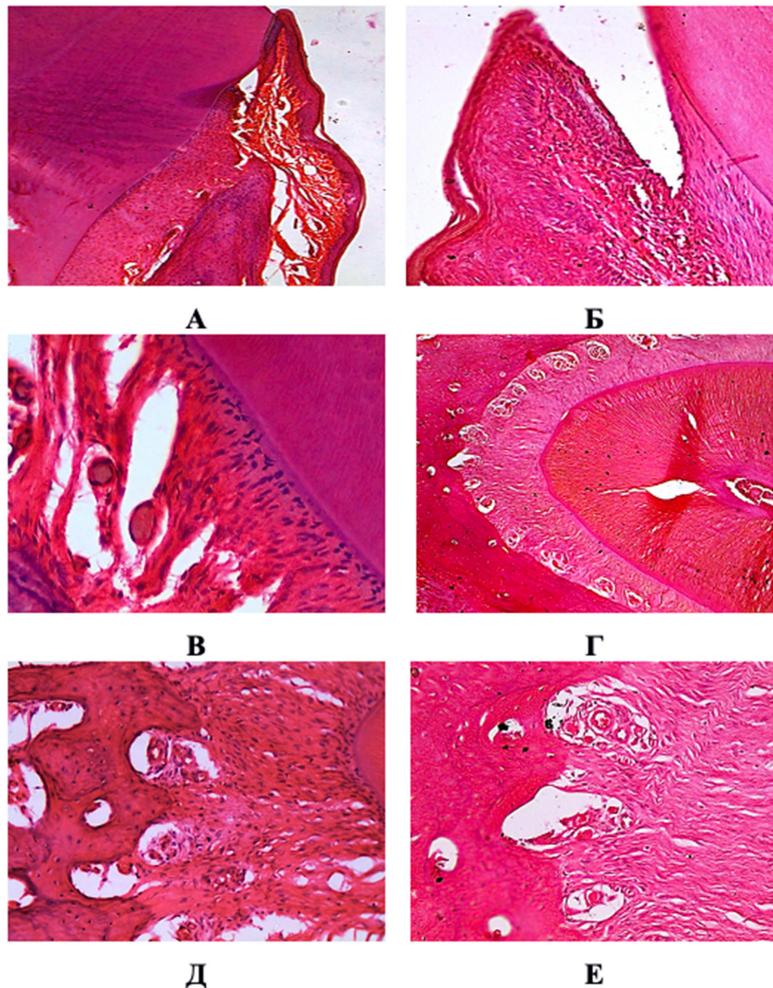
Животные были выведены из эксперимента через 5 нед. от его начала передозировкой препаратов для наркоза. Фиксацию препаратов нижней челюсти выполняли 10% раствором нейтрального формалина. Деминерализацию тканей нижней челюсти осуществляли электролитным декальцинирующим раствором («ЭргоПродакшн», Россия) на протяжении 24 ч. После деминерализации нижней челюсти проводили вырезку материала, извлекая ткани поддерживающего аппарата центральных резцов. Для изготовления блоков материал подвергался стандартной спиртовой проводке, после чего заливался в парафин. Горизонтальные (поперечные по отношению к оси резцов) срезы толщиной 5–7 мкм готовили с помощью полуавтоматического микротомы RMD 3000 (MtPoint®, Россия — Австралия), окрашивали гематоксилином Майера и эозином (ООО «Биовитрум», Россия). Для просветления срезов использовали Bio-Clear (BioOptica, Италия), а для заключения

препаратов под покровное стекло применяли Bio-Monht (BioOptica, Италия).

Исследование и микрофотографии препаратов опорного аппарата зуба выполнены в проходящем свете на микровизоре μ Vizo-103 (ООО «ЛОМО ФОНТОНИКА», Россия). Анализ морфологических изменений включал оценку структуры круговой связки зуба, а также выявление признаков резорбции альвеолярной кости.

Результаты. Морфологический анализ препаратов поддерживающего аппарата зуба свидетельствует о том, что у всех животных с пародонтитом после аппликации геля, содержащего только микрокапсулы с AgNP в собственной пластинке десны, наблюдается отек соединительной ткани, а также неравномерное наполнение кровью сосудов. В 7 из 15 случаев отмечается увеличение кровенаполнения в венозном отделе микроциркуляторного русла. В соединительной ткани отмечается инфильтрация собственной пластинки десны лейкоцитами, преимущественно лимфоцитами. В 3 из 15 случаев лимфоцитарная инфильтрация была выражена слабо, в 12 случаях — умеренной степени выраженности.

У животных группы сравнения отмечаются структурные изменения собственной связки зуба, которые характеризуются выраженными интерстициальными и периваскулярными отеками, нарушениями структуры и расположения волокон (рисунок, В).



Структурно-функциональные нарушения опорного аппарата зуба у крыс с экспериментальным пародонтитом на фоне применения гелей, содержащих микрокапсулы с AgNP (А, В, Д) без активных компонентов и (Б, Г, Е) с метронидазолом: А, Б — собственная пластинка десны; В, Г, Д, Е — круговая связка зуба

Структурная дезорганизация волокон у 13 животных обнаруживалась диффузно по всей круговой связке зуба, а у 2 носила локальный характер. У 14 из 15 животных данной группы отдельных сосудах наблюдается феномен сепарации крови.

В костной ткани альвеолы у всех животных группы сравнения наблюдается разрежение костной ткани по типу лакунарной резорбции. В участках резорбции альвеолярной кости отмечается разрастание соединительной ткани (рисунок, Д).

Морфологическое исследование препаратов сагиттального среза у животных основной группы свидетельствует о том, что после аппликации геля, содержащего микрокапсулы, загруженные метронидазолом, в собственной пластинке десны, сохраняются признаки неравномерного кровенаполнения сосудов и отек соединительной ткани, которые обнаруживаются у всех животных данной группы, так же как и при использовании аналога без активных компонентов (рисунок, А, Б). Признаки полнокровия венозного отдела микроциркуляторного русла отмечены только в 2 из 15 случаев. В собственной пластинке слизистой оболочки десны обнаружено незначительное количество лейкоцитарных элементов, преимущественно лимфоцитов. Незначительная лейкоцитарная инфильтрация обнаруживалась в 7 из 15 случаев, у большинства животных в собственной пластинке слизистой отмечаются только единичные лимфоциты.

В круговой связке зуба у животных представленной группы наблюдается упорядоченный ход волокон, в отличие от животных, которым наносился аналог геля без активных компонентов (рисунок, В, Г). Дезорганизация волокон круговой связки носила строго локальный характер (в отдельных участках связки) и была выявлена в 5 случаях из 15. Костная ткань альвеолы плотная, явления резорбтивные явления альвеолярной кости не выражены, отдельные участки разрежения зафиксированы только у 2 из 15 животных, в отличие от крыс группы сравнения (рисунок, Д, Е).

Таким образом, у белых крыс опытной группы после проведения аппликаций геля, содержащего микрокапсулы с AgNP, загруженные метронидазолом, отмечается выраженное снижение деструктивных процессов по сравнению с животными группы сравнения, которым наносился аналог без активных компонентов.

Обсуждение. Полученные в ходе эксперимента результаты подтверждают то, что гели, содержащие микрокапсулы с AgNP без дополнительной загрузки и с метронидазолом, способны корректировать структурные нарушения тканей поддерживающего аппарата зуба у крыс с пародонтитом. Это может быть обусловлено антибактериальным действием AgNP, которое, как предполагается, реализуется за счет комплекса эффектов, включая выделение ионов серебра, разрушающих оболочку и цитоплазматическую мембрану бактериальных клеток; повышение в них генерации активных форм кислорода, разрушающих клеточные мембраны и вызывающих модификацию ДНК, препятствуя репликации; ингибирование синтеза белков за счет модификации рибосом [6]. Кроме того, были продемонстрированы остеоиндуктивные свойства AgNP [7]. Ранее было показано, что AgNP в составе покрытий на основе фибрина шелка способствует ускорению созревания остеобластов, что сопровождалось выработкой щелочной фосфатазы, секрецией матрикса и кальцификацией

[8]. Собственные данные свидетельствуют о том, что влияние на нарушения, возникающие при экспериментальном пародонтите у белых крыс, разрабатанного геля зависит от содержания в составе его микрокапсул AgNP. Гель с низким содержанием AgNP более выражено снижает повышенную перфузию десен у крыс с экспериментальным пародонтитом [5], вероятно, за счет отсутствия раздражающего действия, но уступает аналогу с высоким содержанием AgNP в эффективности предотвращения деструктивных изменений тканей пародонта, в том числе резорбции альвеолярной кости [9], вероятно, за счет снижения антибактериального эффекта и остеоиндуктивных свойств. Это обуславливает необходимость загрузки в систему пролонгированного высвобождения на основе микрокапсул с AgNP активных компонентов с антибактериальным действием.

Загрузка метронидазола в микрокапсулы с AgNP выражено снижает альтерацию круговой связки зуба и резорбцию костной ткани по сравнению с аналогом без активных компонентов. Полученные данные согласуются с результатами недавних исследований других авторов, которые показывают, что соединения метронидазола с пегелированными AgNP выражено снижают продукцию матриксных металлопротеиназ 3 и 8 — ферментов, участвующих в деструкции тканей пародонтального комплекса [10].

Заключение. Включение в состав альгинатных микрокапсул с наночастицами серебра метронидазола приводит к значительному снижению деструктивных процессов, происходящих в околозубных тканях при пародонтите.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России «Разработка и патогенетическое обоснование применения системы пролонгированного высвобождения антибактериальных и противовоспалительных веществ для коррекции микроциркуляторных нарушений при экспериментальном пародонтите» (регистрационный номер 121032500024–2).

References (Список источников)

- Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol.* 2018; 4 (1): 42–66. DOI:10.3934/microbiol.2018.1.42
- Zussman M, Zilberman M. Injectable metronidazole-eluting gelatin-alginate hydrogels for local treatment of periodontitis. *J Biomater Appl.* 2022; 37 (1): 166–79. DOI:10.1177/08853282221079458
- Feres M, Retamal-Valdes B, Fermiano D, et al. Microbiome changes in young periodontitis patients treated with adjunctive metronidazole and amoxicillin. *J Periodontol.* 2021; 92 (4): 467–78. DOI:10.1002/JPER.20–0128
- Ionel A, Lucaci O, Moga M, et al. Periodontal disease induced in Wistar rats — experimental study. *HVM Bioflux.* 2015; 7 (2): 90–5.
- Lengert EV, Savkina AA, Ermakov AV, et al. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021; (126): 112144. DOI:10.1016/j.msec.2021.112144
- Yin IX, Zhang J, Zhao IS, et al. The Antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 2555–62. DOI:10.2147/IJN.S246764
- Eivazzadeh-Keihan R, Bahojb Noruzi E, Khanmohammadi Chenab K, et al. Metal-based nanoparticles for bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020; 14 (12): 1687–714. DOI:10.1002/term.3131
- Zhou W, Jia Z, Xiong P, et al. Bioinspired and biomimetic AgNPs/gentamicin-embedded silk fibroin coatings for robust

antibacterial and osteogenetic applications. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017; 9 (31): 25830–46. DOI:10.1021/acsami.7b06757
9. Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, et al. Influence of the concentration of silver nanoparticles in alginate microcapsules on the implementation of their effects on morphological changes in periodontitis. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2022; 18 (3): 404–8. (In Russ.) Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В. и др. Влияние концентрации наночастиц серебра

в альгинатных микрокапсулах на реализацию их эффектов на морфологические изменения при пародонтите. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022; 18 (3): 404–8.

10. Martinez-Gutierrez F, Boegli L, Agostinho A, et al. Antibiofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms. *Biofouling*. 2013; 29 (6): 651–60. DOI:10.1080/08927014.2013.794225

Статья поступила в редакцию 17.08.2023; одобрена после рецензирования 05.09.2023; принята к публикации 24.11.2023.
The article was submitted 17.08.2023; approved after reviewing 05.09.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Ангелина Альбертовна Савкина — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, sawkina.ange@yandex.ru, ORCID 0000-0003-2357-400X; **Екатерина Владимировна Ленгерт** — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, lengertkatrin@mail.ru, ORCID 0000-0002-6447-2811; **Алексей Вадимович Ермаков** — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, oualeksej@yandex.ru, ORCID 0000-0001-8105-5932; **Татьяна Вячеславовна Степанова** — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, cnil-sgmu@mail.ru, ORCID 0000-0001-8439-8033; **Алексей Николаевич Иванов** — заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доктор медицинских наук, lex558452@gmail.com, ORCID 0000-0003-4061-5221.

Information about the authors:

Angelina A. Savkina — Junior Research Scientist of Central Scientific Research Laboratory, sawkina.ange@yandex.ru, ORCID 0000-0003-2357-400X; **Ekaterina V. Lengert** — Junior Research Scientist of Central Scientific Research Laboratory, lengertkatrin@mail.ru, ORCID 0000-0002-6447-2811; **Alexey V. Ermakov** — Junior Research Scientist of Central Scientific Research Laboratory, oualeksej@yandex.ru, ORCID 0000-0001-8105-5932; **Tatyana V. Stepanova** — Junior Research Scientist of Central Scientific Research Laboratory, cnil-sgmu@mail.ru, ORCID 0000-0001-8439-8033; **Alexey N. Ivanov** — Head of Central Scientific Research Laboratory, DSc, lex558452@gmail.com, ORCID 0000-0003-4061-5221.

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

УДК 61:378.4:340.6: (091) 6929 Райский (470.44–21) (045)
EDN: DUSYJY
<https://doi.org/10.15275/ssmj1904414>

ВКЛАД ПРОФЕССОРА М. И. РАЙСКОГО В РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ СУДЕБНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ И МЕДИЦИНЫ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) (ОБЗОР)

А. И. Завьялов¹, В. В. Петров², Ю. В. Ищенко², В. Д. Карапетян²

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н. А. Семашко», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

CONTRIBUTION OF PROFESSOR MICHAIL I. RAISKY TO THE DEVELOPMENT OF FORENSIC EXAMINATION AND MEDICINE (TO THE 150TH BIRTH ANNIVERSARY) (REVIEW)

A. I. Zavyalov¹, V. V. Petrov², Yu. V. Ishchenko², V. D. Karapetyan²

¹ N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

² Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Завьялов А. И., Петров В. В., Ищенко Ю. В., Карапетян В. Д. Вклад профессора М. И. Райского в развитие отечественной судебной экспертизы и медицины (к 150-летию со дня рождения) (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 414-420 EDN: DUSYJY. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904414>

Аннотация. В статье представлена научно-практическая и педагогическая деятельность профессора Михаила Ивановича Райского, его вклад в развитие отечественной судебной экспертизы и медицины, создание Саратовской научной школы судебных медиков и подготовка научных кадров в первой половине XX в. В работе освещены вопросы организации по усовершенствованию учебного процесса и преподаванию судебной экспертизы и медицины студентам и врачам в медицинских вузах, а также студентам в юридических институтах нашей страны.

Ключевые слова: профессор М.И. Райский, судебная экспертиза и медицина, кафедра судебной медицины, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

For citation: Zavyalov AI, Petrov VV, Ishchenko YuV, Karapetyan VD. Contribution of Professor Michail I. Raisky to the development of forensic examination and medicine (to the 150th birth anniversary) (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (4): 414-420 EDN: DUSYJY. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904414> (In Russ.)

Abstract. The article presents the scientific, practical and pedagogical activities of Professor M. I. Raisky, his contribution to the development of domestic forensic examination and medicine and the creation of the Saratov Scientific School of Forensic Physicians and the training of scientific personnel in the first half of the twentieth century. The paper covers the issues of organization for the improvement of the educational process and the teaching of forensic examination and medicine to students and doctors in medical universities, as well as students in law institutes of our country.

Keywords: Professor Michail I. Raisky, forensic examination and medicine, Department of Forensic Medicine, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky

Введение. 14 сентября 2023 г. исполнилось 150 лет со дня рождения видного отечественного ученого, заслуженного деятеля науки РСФСР, основателя саратовской научной школы судебной медицины — профессора Михаилу Ивановичу Райскому, внесшего весомый научно-практический вклад в развитие судебной экспертизы и медицины в первой половине XX века (рис. 1). Ряд аспектов его деятельности неоднократно затрагивался в материалах различных конференций, симпозиумов и съездов, посвященных вопросам судебной экспертизы и медицины. Однако

научное наследие профессора М. И. Райского столь широко и многогранно, что по-прежнему обращает на себя внимание различных исследователей. Не претендуя на отражение в рамках настоящей публикации всех аспектов деятельности выдающегося ученого, важным представляется рассмотреть те из них, которые до сих пор оставались в тени научных исследований. Некоторые аспекты нуждаются в переосмыслении в свете новых историко-медицинских знаний, теоретических позиций и методологических подходов. Все это, несомненно, должно способствовать углубленному анализу вопросов истории медицины, что делает настоящее исследование востребованным и актуальным.

Методика написания исторического обзора. Источниковедческой базой статьи стали материалы

Ответственный автор — Аркадий Иванович Завьялов
Corresponding author — Arkady I. Zavyalov
Тел.: +7 (937) 8082027
E-mail: ark.zavyalov@yandex.ru

архива Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, отчет о заграничной командировке в 1908–1909 гг. приват-доцента кафедры судебной медицины Императорского Томского университета М.И. Райского, опубликованный в Известиях Императорского Томского университета в 1910 г., материалы поволжских съездов врачей и II Всероссийского съезда судебно-медицинских экспертов, опубликованные в первой трети XX столетия. Анализ материалов осуществлялся на основе всего комплекса знаний и методологических навыков, применимых к изучению исторических процессов. Наиболее важное место среди них занимает исторический анализ. Все это позволило выявить качественный и количественный вклад профессора М.И. Райского в развитие судебной экспертизы и медицины, причем акцент сделан на первом. Современная литература и новейшие публикации позволили встроить полученные данные в соответствующий исторический контекст, осветить их с точки зрения современных теоретических и методологических концепций.

М.И. Райский родился 14 сентября 1873 г. в с. Воскресенское Рязанской губернии в крестьянской семье. В 1893 г. он поступил на медицинский факультет Императорского Томского университета, который окончил в 1898 г. с золотой медалью и, проявив большой научно-исследовательский интерес к судебной медицине, был избран на должность помощника прозектора кафедры судебной медицины. Под руководством заведующего кафедрой судебной медицины профессора М.Ф. Попова он начал активно заниматься научной работой по изучению вопросов распознавания причин смерти от холода, но его научно-исследовательская деятельность была прервана в 1904 г. в связи начавшейся русско-японской войной и мобилизацией в русскую армию, где он проходил службу в должности младшего врача Маньчжурского пехотного полка. В период военного конфликта с Японией за проявленные мужество и героизм по оказанию медицинской помощи военнослужащим русской армии Михаил Иванович был награжден орденами Св. Станислава 3-й степени с мечами (5 октября 1904 г.) и Св. Анны 3-й степени с мечами (5 декабря 1904 г.). После окончания войны в 1906 г. М.И. Райский возвратился на прежнее место работы на кафедру судебной медицины Императорского Томского университета и продолжил активно заниматься научно-исследовательской работой [1].

В 1907 г. М.И. Райский по завершении научных исследований и написании диссертации на степень доктора медицины на тему «К изучению о распознавании смерти от холода» представил ее к защите в совет университета. В диссертации он особо отмечал, что в климатических условиях Сибири, признанной классической страной холода, смерть от холода встречается довольно часто. Диагностика ее основывается исключительно на указаниях предварительного следствия, поэтому автор научного исследования к непосредственным признакам холодовой смерти относил наполнение кровью левого желудочка при здоровом сердце и отморожения. Все другие признаки проявлений на трупе он относил к группе второстепенных: позу трупа, обледеневшие выделения из носа и рта, отек мозга, переполнение мочевого пузыря, красный цвет мышц и трупные пятна Вишневского, которые указывали на непосредственное действие холода (рис. 2).

После успешной защиты диссертации на конкурсной основе Михаил Иванович избран на должность



Рис. 1. Заслуженный деятель науки РСФСР профессор М.И. Райский. Украинская ССР. Одесса, 1950-е гг.

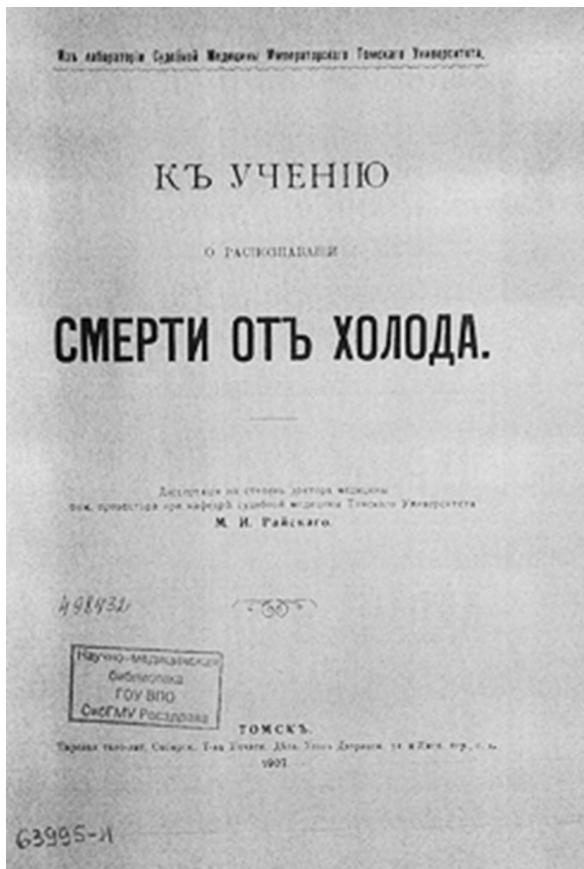


Рис. 2. Титульный лист диссертации М.И. Райского. Томск, 1907 г.

приват-доцента кафедры судебной Императорского университета. В конце декабря 1907 г. М. И. Райский был командирован Правлением Томского университета за границу на два года для прохождения усовершенствования и приготовления к профессорскому званию у одного из выдающихся судебных медиков Германии профессора медицинского факультета Берлинского университета F. Strassmann'a.

Прибыв в Берлин в начале января 1908 г., он подробно познакомился с организацией судебно-медицинской экспертизы, материальной базы кафедры судебной медицины и музеем. Одновременно посещал курсы: по токсикологии у профессора L. Lewin'a, патологической анатомии — у профессора S. Orth'a и патологической физиологии — у профессора A. Bickel'a. Затем посетил курс лекций по нервным болезням у профессора Hefter'a и психиатрии у профессора T. Ziehen'a.

В период зарубежной командировки он активно занимался научными исследованиями в лаборатории кафедры судебной медицины. После завершения исследований в декабре 1908 г. им был подготовлен доклад на немецком языке «О прижизненных и посмертных ожогах», с которым он выступил на заседании Берлинского судебно-медицинского общества. В дальнейшем материалы доклада опубликованы в журнале *Virchow's Archiv fuer pathologische Anatomie und Physiologie und fuer klinische Medizin* (1909, Bd. 197).

2 октября 1909 г. М. И. Райский уехал из Берлина в Париж для продолжения усовершенствования подготовки по судебной медицине по практическому курсу у профессора A. Toineau, а по теоретическому курсу — у профессора A. Balthazard. В конце декабря 1909 г. по окончании заграничной командировки М. И. Райский оставил Париж и по пути домой посетил музеи судебной медицины Вены, Лейпцига, Бреславля и Праги, а 1 января 1910 г. возвратился в Россию. О выполненной им работе в течение двух лет в зарубежной командировке он написал развернутый отчет, который опубликован на 49 страницах журнала «Известия Императорского Томского университета» [2] (рис. 3).

В дальнейшем М. И. Райский дважды (в 1912 г. и в течение 5 мес. в 1928–1929 гг.) посещал ведущие институты судебной медицины для усовершенствования в европейских университетах Германии, Франции, Англии и Швейцарии [1].

В 1912 г. профессор М. И. Райский избран на должность заведующего кафедрой судебной медицины медицинского факультета Императорского Московского университета. В годы Первой мировой войны сотрудники кафедры участвовали в работе экспериментальной комиссии по изучению клиники, профилактики и методов борьбы с газовыми отравлениями. В дальнейшие годы научно-исследовательская работа кафедры была посвящена в основном изучению вопросов судебно-медицинской гематологии. Результаты проведенных профессором М. И. Райским исследований стали приоритетными при разработке метода повторной иммунизации для получения преципитирующих сывороток. В начале 1917 г. согласно решению Совета Императорского Московского университета о возвращении профессоров, покинувших университет в 1911 г., профессор П. А. Минаков вновь приступил к обязанностям заведующего кафедрой судебной медицины, а М. И. Райский переведен на должность экстраординарного профессора кафедры [3, с. 595].

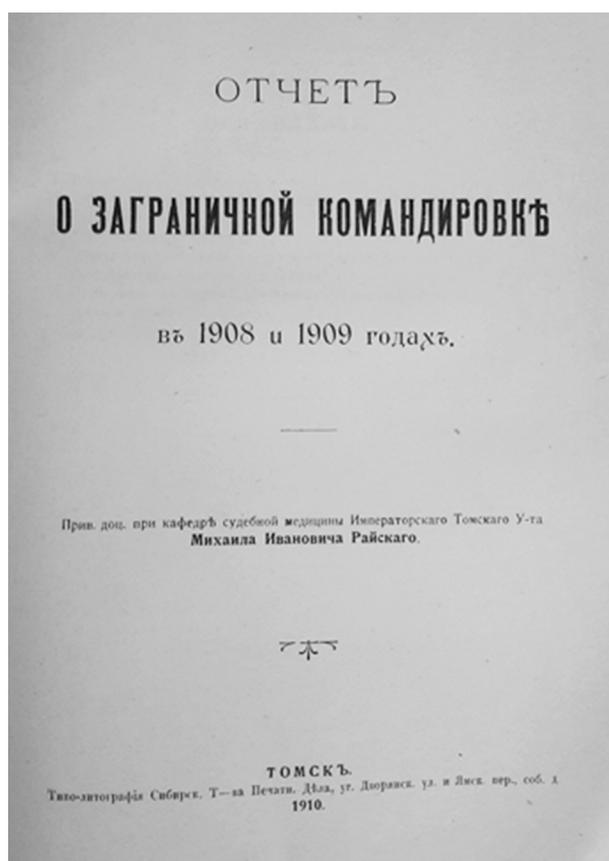


Рис. 3. Титульный лист отчета М. И. Райского о заграничной командировке. Томск, 1910 г.

Летом 1917 г. профессор М. И. Райский избран на должность заведующего кафедрой судебной медицины Императорского Николаевского университета (г. Саратов), но к работе приступил только спустя два года в связи с мобилизацией в русскую армию на основании распоряжения военно-санитарного управления Юго-Западного фронта и назначением его начальником эвакогоспиталя. Затем в период гражданской войны с 1918 по июль 1919 г. служил в Рабоче-крестьянской Красной армии в той же должности.

После демобилизации из армии в июле 1919 г. Михаил Иванович возвратился в Саратов и приступил к работе заведующим кафедрой судебной медицины медицинского факультета Саратовского университета (с 1931 г. — медицинского института), где проработал более 17 лет. В течение нескольких лет М. И. Райский также читал курс судебной медицины студентам юридического факультета Саратовского университета (с 1931 г. — юридического института) [1, 4].

В этот период его трудовой деятельности наиболее ярко проявились черты выдающегося организатора, педагога и ученого. Проводимые под его руководством научные исследования в области судебной экспертизы и медицины имели новаторский и разноплановый характер и отличались широтой и глубиной изучаемых проблем. Он первым из числа профессоров судебной медицины нашей страны в октябре 1920 г. организовал и возглавил губернскую судебно-медицинскую экспертизу и периферийную лабораторию по изучению вещественных доказательств, в которой стали проводить исследования для органов дознания, следствия и суда не только Саратовской губернии, но ближайших

к ней регионов: Тамбовской и Оренбургской губерний, Калмыцкой автономной области и Автономной области немцев Поволжья, став, по сути, архитектором «правовой медицины» [4]. С целью повышения качества подготовки для врачей – судебных медиков и студентов — он успешно объединил теоретические занятия на кафедре судебной медицины с практикой судебно-медицинской экспертизы и дополнительно ввел преподавание нового раздела в дисциплину — экспертизу живых лиц. В дальнейшем подобные практические занятия были включены в программу курса судебной медицины во всех медицинских вузах страны.

В последующем профессор М.И. Райский одним из первых в нашей стране присоединил к курсу судебной медицины врачебную трудовую экспертизу, которую стал читать студентам медицинского факультета Саратовского университета.

Важное место в педагогической деятельности ученого занимали вопросы качества подготовки будущих врачей. В 1920-е гг. им была подготовлена новая учебная программа, предусматривающая не только пропедевтическую часть курса, но и включающая учение о смерти, трупных проявлений на коже. Наряду с этим он предложил разработанную им классификацию стадий формирования трупных пятен и телесных повреждений, что в дальнейшем составило основу для юридической классификации тяжести телесных повреждений Уголовного кодекса РСФСР.

В соответствии с Постановлением Центрального исполнительного комитета СССР от 23.07.1930 медицинский факультет Саратовского университета выделился из его состава в 1931 г. в самостоятельный медицинский институт и были сформированы три факультета: лечебный, охраны материнства и младенчества (с 1934 г. — педиатрический) и санитарно-профилактический. В течение ряда лет профессор М.И. Райский был деканом медицинского факультета университета (1926–1930 гг.), а затем (1932–1937 гг.) санитарно-профилактического факультета [5, с. 137–140].

В основе научных исследований, проводимых сотрудниками под руководством М.И. Райского, лежали проблемы изучения судебно-медицинской гематологии, а также поиск эффективных методов получения преципитирующих сывороток, необходимых для определения видовой принадлежности крови и тканей [6].

Многoletние исследования М.И. Райского позволили установить, что преципитины наиболее высокого титра получают при повторном введении экспериментальному животному чужеродного белка, после того как у него исчезали антитела. Это явление впоследствии стало известно в иммунологии как феномен ревакцинации Райского. В работах микробиолог академик П.Ф. Здоровский отмечал, что «феномену Райского», то есть закону ревакцинации, подчиняются все основные иммунологические явления [5, с. 137–140].

В дальнейшем принцип сочетания первичной иммунизации с отдаленной ревакцинацией положен в основу активной иммунизации против антигенов микробного происхождения и вакцинопрофилактики в нашей стране [6, с. 49–50]. Изучая процессы ревакцинации, автор метода особое значение придавал реактивности подопытных животных. Ряд исследований посвящен проблемам иммунизации животных чужеродным белком, вопросам выработки преципитирующих антител при недостаточном питании и остром голодании и влиянии токсинов

на образование преципитинов в крови у экспериментальных животных.

Другим научным направлением работы профессора М.И. Райского в области иммунологии было изучение вопросов, связанных с изогемагглютинацией. На большом статистическом материале им были подтверждены данные исследования групповых агглютиногенов. Определена возможность при известных стадиях гниения выявления агглютининов и агглютиногенов в крови трупа.

Важной была разработка проблемы экспертизы огнестрельных повреждений. Заключение Райского о «минус-ткани» во входном пулевом отверстии, происхождении пергаментного кольца вокруг раневого отверстия явилось значительным вкладом в учение об огнестрельных повреждениях.

Профессором М.И. Райским разработан и определен важный показатель живорожденности и времени жизни новорожденного по микроскопическим изменениям в области пупочного кольца. Кстати, Михаил Иванович проводил большую работу по внедрению в судебно-медицинскую экспертизу микроскопического метода исследования [6].

По инициативе М.И. Райского в 1925 г. в Саратове организовано и проведено первое расширенное совещание районных судебно-медицинских экспертов, по завершению которого его материалы были опубликованы в отдельном издании. В последующие годы он активно участвовал в работе II Поволжского съезда врачей в Саратове (1927) и III Поволжского съезда врачей в Астрахани (1930), где организовал отдельную секцию по судебной медицине. По окончании работы съездов редактировал материалы сборников этих научных форумов [7, 8].

Профессор М.И. Райский придавал большое значение работе на всероссийских, республиканских съездах по судебной медицине и экспертизе. Он принимал активное участие в организации и проведении I и II всероссийских съездов судебно-медицинских экспертов, состоявшихся в Москве в 1920 и 1926 гг. соответственно.

Так, на I съезде основное внимание было уделено обсуждению вопросов организации медицинской экспертизы, методов и форм преподавания судебной медицины студентам медицинского и юридического факультетов университетов. Значительная часть секционных заседаний съезда проходила под руководством Михаила Ивановича [9, с. 26–32].

На II съезде М.И. Райский был избран в состав президиума и выступил с двумя обстоятельными докладами: «Порядок судебно-медицинского исследования трупа» и «Оценка тяжести телесных повреждений по проекту нового уголовного кодекса», которые вызвали бурное обсуждение у присутствующих. По завершению работы научного форума в 1928 г. Народный комиссариат здравоохранения совместно с Народным комиссариатом юстиции РСФСР утвердили на законодательном уровне «Правила судебно-медицинского исследования трупов» и «Правила для составления заключения о тяжести повреждений» [10, 11].

Наряду с научно-педагогической деятельностью Михаил Иванович принимал участие в общественной работе, деятельности органов практического здравоохранения и высшей школы. Учитывая его успехи в научно-исследовательской работе и подготовке научных кадров, он в 1934 г. был избран членом Высшей аттестационной комиссии Народного комиссариата здравоохранения РСФСР, а в последующие годы

являлся членом ученого совета Института судебной медицины и членом судебно-медицинской комиссии при ученом совете Министерства здравоохранения СССР [12].

За большой вклад в развитие отечественной науки, внедрение современных научных исследований в практику судебной экспертизы и медицины, подготовку врачебных кадров М. И. Райскому в 1935 г. присвоено ученое звание профессора [13]. В этом же году он был удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки РСФСР» [13].

В 1937 г. профессор М. И. Райский в связи с избранием его на должность заведующего кафедрой судебной медицины 1-го Ленинградского медицинского института им. И. П. Павлова уехал из Саратова в Ленинград.

В 1941 г. после начала Великой Отечественной войны Михаил Иванович был назначен начальником кафедры судебной медицины Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. В декабре 1941 г. сотрудники и слушатели Военно-медицинской академии были эвакуированы в Самарканд и кафедры размещены в корпусах клиник Самаркандского медицинского института и Самаркандского университета. Под руководством Михаила Ивановича был создан центр судебно-медицинских экспертиз, где работали сотрудники кафедры по совместительству в должности экспертов. Для учебных занятий со слушателями на кафедре организован музей макропрепаратов. Кроме того, совместно с сотрудниками кафедры написаны и опубликованы в периодической печати 42 научные статьи. Значительная часть работ, включая диссертации, написаны по вопросам оборонной тематики с использованием опыта судебных медиков в годы Великой Отечественной войны и на основании постановки многочисленных экспериментов. Благодаря проведенным исследованиям, подробно изучены действие основных видов ручного стрелкового оружия, микроскопические изменения в коже, вызываемые действием снаряда и дополнительными факторами выстрела и ряд других вопросов, актуальных при экспертизе огнестрельных повреждений. При этом он уделял особое внимание к вопросам правовой медицины, построению заключения к протоколу судебно-медицинского вскрытия.

Под его руководством были выполнены и подготовлены к защите одна докторская и две кандидатские диссертации.

В период заведования М. И. Райским кафедрой судебной медицины в штате появились адъюнкты и штатные научные сотрудники, что позволяло расширить возможности в проведении научных исследований.

Только в феврале 1944 г. сотрудники и слушатели Военно-медицинской академии возвратились из эвакуации в Ленинград, где продолжили учебно-педагогический процесс и научные исследования.

В конце 1940-х гг. М. И. Райский по совместительству более года работал заведующим кафедрой судебной медицины в Ленинградском санитарно-гигиеническом медицинском институте, выполняя педагогическую и научную работу. На кафедре в этот период аспиранты проводили три диссертационных исследования на получение звание кандидата медицинских наук [14, с. 20].

В 1948 г. Михаил Иванович опубликовал монографию «Судебно-медицинское исследование трупа», которая являлась первым научным трудом в судебно-медицинской литературе, где всесторонне был

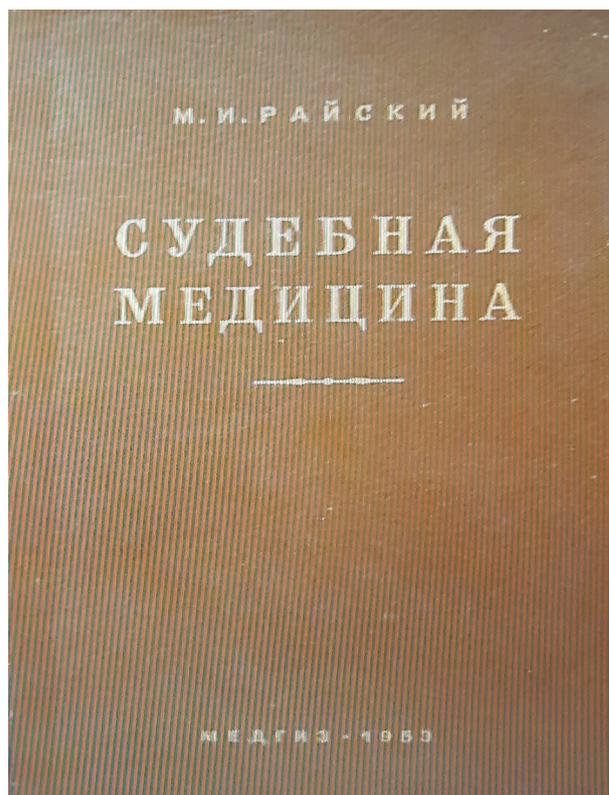


Рис. 4. Обложка учебника судебной медицины профессора М. И. Райского

освещен один из основных разделов судебно-медицинской экспертизы [15].

В сентябре 1949 г. Михаил Иванович был избран на должность заведующего кафедрой Одесского медицинского института, где он проработал немногим более семи лет. За этот период его деятельности сотрудниками кафедры изданы 72 научные работы, из них 15 принадлежали М. И. Райскому. Основным его научным трудом являлся вышедший в 1953 г. учебник судебной медицины для студентов медицинских вузов нашей страны (рис. 4). Через два года этот учебник был переведен на болгарский язык и издан в Болгарской Народной Республике в виде пособия для студентов-медиков.

На кафедре судебной медицины Одесского медицинского института под руководством профессора М. И. Райского выполнены три кандидатских исследования, в процессе работы находились еще две кандидатских и одна докторская диссертации.

Михаил Иванович значительно активизировал деятельность Одесского отделения Украинского научного общества судебных медиков и криминалистов. На очередном заседании общества он был избран его председателем.

Последним вкладом ученого в развитие судебно-медицинской науки стали организация и проведение им в августе 1956 г. 3-й расширенной конференции Одесского отделения Украинского научного общества судебных медиков и криминалистов, где было заслушано 60 докладов и издан сборник рефератов, включавший 132 научные работы [16, с. 8–9].

Под руководством профессора М. И. Райского выполнено и успешно защищено более 30 докторских и кандидатских диссертаций. 17 его учеников в течение многих лет возглавляли кафедры судебной медицины в разных медицинских вузах нашей

страны, а 11 из них стали докторами медицинских наук: Ю. С. Сапожников, А. Л. Гамбург, А. П. Владимирский, Л. Б. Лейтман, А. П. Курдюмов, И. М. Слепышков, В. С. Пяттернев, А. Г. Леонтьев, Л. М. Эйдлин, И. Ф. Огарков и Н. М. Дементьева.

Перу ученого принадлежат более 100 научных работ, в которых нашли отражение вопросы большинства разделов судебной экспертизы и медицины.

Многолетний и безупречный труд профессора М. И. Райского был высоко оценен Советским государством. Он награжден орденами Ленина и Красной Звезды, медалями и знаком Министерства здравоохранения РСФСР «Отличнику здравоохранения» [17].

Михаил Иванович скоропостижно скончался 22 октября 1956 г. на 84 году жизни. Похоронен в г. Одессе.

Заключение. Таким образом, нами предстает научная-практическая и педагогическая деятельность профессора М. И. Райского, значимость его вклада в развитие отечественной судебной экспертизы и медицины в целом, создание на Саратовской земле научной школы судебных медиков и качественная подготовка научных кадров в первой половине XX в.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References (Список источников)

1. Archive of Saratov State Medical University. Personal data file of M. I. Raisky, Fund 844, Sing. rep. 4728, Sv. 172. (In Russ.) Архив ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, личное дело М. И. Райского, фонд 844, ед. хр. 4728, св. 172.
2. Raisky MI. Report on business trips abroad in 1908 and 1909. [Op.] Priv.-dots. Mikhail Ivanovich. Tomsk: Tipo Lithogr. Sib. t-va печ. affairs, 1910; 49 p. (News of the Imperial Tomsk University. Tomsk, 1910; Ch. 40: p. 1–49). (In Russ.) Райский М. И. Отчет о заграничной командировке в 1908 и 1909 годах. [Соч.] Прив.-доц. Михаила Ивановича Райского. Томск: Типо-литогр. Сиб. т-ва печ. дела, 1910; 49 с. (Известия Императорского Томского университета. Томск, 1910; Кн. 40: с. 1–49).
3. Matova EE, Shershovkin SV. Department of Forensic Medicine. In: Osssays on the history of the I Moscow Order of Lenin of the Medical Institute named after I. M. Sechenov. M.: Medgiz, 1959; 747 p. (In Russ.) Матова Е. Е., Шершовкин С. В. Кафедра судебной медицины. В кн.: Очерки истории I Московского ордена Ленина медицинского института им. И. М. Сеченова. М.: Медгиз, 1959; 747 с.
4. Baraev TM, Kolokolov GR. Architect of «legal medicine» in Saratov. Saratov State Law Academy. 2020; (133) 2: 277–282. (In Russ.) Бараев М. М., Колоколов Г. Р. Архитектор «правовой медицины» в Саратове. Вестник Саратовской государственной юридической академии. 2020; (133) 2: 277–82.
5. Nushtaev IA, Zavyalov AI, Utz SR, Yatskevitch SN. Mikhail Ivanovich Raisky. In: Staffers and graduates of Saratov State Medical University — Deserved Figures Science Russian Federation (historical and biographical sketches). Saratov: Publishing house of the Saratov State Medical University, 2014; 205 p. (In Russ.) Нуштаев И. А., Завьялов А. И., Утц С. Р., Яцкевич С. Н. Михаил Иванович Райский. В кн.: Сотрудники и выпускники Саратовского государственного медицинского университета — заслуженные деятели науки РФ (историко-биографические очерки). Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2014; 205 с.
6. Kirichuk VF, Stepanov SA, Arkhangelsky AV, et al., eds. The development of scientific medical thought in Saratov (1909–1989). Saratov: Publishing house of the Saratov State University, 1992; 151 p. (In Russ.) Киричук В. Ф., Степанов С. А., Архангельский А. В. и др., ред. Развитие научной медицинской мысли в Саратове (1909–1989 гг.). Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992; 151 с.
7. Proceedings of the Second Volga Scientific Congress of Doctors on June 4–9, 1927 in the mountains. Saratov, convened by the Scientific Association of Doctors at the Saratov State

Department of the Medsantrud Union and the Medical Faculty of Saratov State, named after N. G. Chernyshevsky, University. Saratov: Type. №2 Polygraphprom, 1927; 310 p. (In Russ.) Труды Второго Поволжского научного съезда врачей 4–9 июня 1927 г. в гор. Саратове, созванного Научной ассоциацией врачей при Саратовском губотделе Союза «Медсантруд» и Медицинским факультетом Саратовского государственного, имени Н. Г. Чернышевского, университета. Саратов: Тип. №2 Полиграфпрома, 1927; 310 с.

8. Chernyak Yal, ed. Proceedings of the III Volga Scientific Congress of Doctors in Astrakhan June 21–26, 1930. Astrakhan: Type. №5 N.-V. kraipoligaphtrest, 1931; 371 p. (In Russ.) Черняк Я. И., ред. Труды III Поволжского научного съезда врачей в г. Астрахани 21–26 июня 1930 г. Астрахань: Тип. №5 Н.-В. крайполиграфтреста, 1931; 371 с.

9. Sapozhnikov YuS. Life and activities of Mikhail Ivanovich Raisky. In: Sapozhnikov YuS, Hamburg AM, eds. Proceedings of forensic medical experts of Ukraine. Kyiv: Gosmedizdat of the Ukrainian SSR, 1958; 344 p. (In Russ.) Сапожников Ю. С. Жизнь и деятельность Михаила Ивановича Райского. В кн.: Сапожников Ю. С., Гамбург А. М., ред. Труды судебно-медицинских экспертов Украины. Киев: Госмедиздат УССР, 1958; 344 с.

10. Raisky MI. Order of Forensic Medical Investigation of Corpses. In: Leibovich YaA, ed. Forensic medical examination: Proceedings II All-Russian congress of forensic medicine. experts. Moscow, Feb 25 — March 3, 1926. Ulyanovsk: Ulyanovsk plant PPC, 1926; p. 123–31 (In Russ.) Райский М. И. Порядок судебно-медицинского исследования трупов. В кн.: Лейбович Я. А., ред. Судебно-медицинская экспертиза: труды II Всерос. съезда судеб.-мед. экспертов. Москва, 25 февр. — 3 марта 1926 г. Ульяновск: Ульяновский комбинат ППЦ, 1926; с. 123–31.

11. Raisky MI. Assessment of the severity of bodily injuries under the draft Criminal Code. In: Leibovich YaA, ed. Forensic medical examination: Proceedings II All-Russian congress of forensic medicine. experts. Moscow, Feb 25 — March 3, 1926. Ulyanovsk: Ulyanovsk plant PPC, 1926; p. 165–73. (In Russ.) Райский М. И. Оценка тяжести телесных повреждений по проекту Уголовного кодекса. В кн.: Лейбович Я. А., ред. Судебно-медицинская экспертиза: труды II Всерос. съезда судеб.-мед. экспертов. Москва, 25 февр. — 3 марта 1926 г. Ульяновск: Ульяновский комбинат ППЦ, 1926; с. 165–73.

12. Stepanov SA. Scientific Medical Schools of Saratov State Medical University in the Past and Present. Saratov: Publishing house of the Saratov State Medical University, 1995; 90 p. (In Russ.) Степанов С. А. Научные медицинские школы Саратовского государственного медицинского университета в прошлом и настоящем. — Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 1995; 90 с.

13. On the Assignment of Academic Degrees and Titles. Official collection of the People's Commissariat of Health of the RSFSR. Moscow: Biomedgiz, 1936; 1: 17. (In Russ.) О присвоении ученых степеней и званий: официальный сб. Наркомздрава РСФСР. М.: Биомедгиз, 1936, № 1. 17 с.

14. Ogarkova IF, ed. Textbook of forensic medicine. Leningrad: Publishing house of the Military Medical Order of Lenin Academy S. M. Kirov, 1964; 404 p. (In Russ.) Огаркова И. Ф., ред. Учебник судебной медицины. Л.: Изд-во Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С. М. Кирова, 1964; 404 с.

15. Raisky MI. Forensic studies of the corpse. Leningrad, 1948; 12 p. (In Russ.) Райский М. И. Судебно-медицинские исследования трупа. Л., 1948; 12 с.

16. Goldstein SB. Activity of Professor M. I. Raisky in Odessa. Proceedings of forensic medical experts of Ukraine. Ed. Prof. YuS. Sapozhnikova and prof. AM. Hamburg. Kyiv: Gosmedizdat of the Ukrainian SSR, 1958; 344 p. (In Russ.) (Гольдштейн С. Б. Деятельность профессора М. И. Райского в Одессе. Труды судебно-медицинских экспертов Украины. Под ред. проф. Ю. С. Сапожниковой и проф. А. М. Гамбург. Киев: Госмедиздат УССР, 1958; 344 с.

17. Efimov AA, Neklyudov YuA. The 100th anniversary of the Department of Forensic Medicine, Saratov State Medical University. Forensic medical examination. 2013; (4): 56–61. (In Russ.) Ефимов А. А., Неклюдов Ю. А. К 100-летию юбилею кафедры судебной медицины Саратовского государственного медицинского университета. Судебно-медицинская экспертиза. 2013; (4): 56–61.

Статья поступила в редакцию 08.11.2023; одобрена после рецензирования 15.11.2023; принята к публикации: 24.11.2023.
The article was submitted 08.11.2023; approved after reviewing 15.11.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Завьялов Аркадий Иванович — ведущий научный сотрудник, профессор, доктор медицинских наук, ark.zavyalov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3982-6013; **Петров Вячеслав Викторович** — профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины), доктор исторических наук, vyacheslav.petrov62@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0668-9665; **Ищенко Юрий Владимирович** — доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины), кандидат исторических наук, ishenko1978@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4259-5423; **Карапетьян Владимир Дмитриевич** — студент, karapetyanvova226@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6767-3531.

Information about the authors:

Arkady I. Zavyalov — Principal Research Scientist, Professor, DSc, ark.zavyalov@yandex.ru, ORCID 0000-0003-3982-6013; **Vyacheslav V. Petrov** — Professor of the Department of Public Health and Health (with Courses in Law and History of Medicine), DSc, vyacheslav.petrov62@mail.ru, ORCID 0000-0003-0668-9665; **Yuri V. Ishchenko** — Assistant Professor of the Department of Public Health and Health (with Courses in Law and History of Medicine), PhD, ishenko1978@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4259-5423; **Vladimir D. Karapetyan** — Student, karapetyanvova226@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6767-3531.

УДК 617–089:616–006 (091) (470.44-21Саратов) (045)

EDN: ECHORF

<https://doi.org/10.15275/ssmj1904420>

КАФЕДРЕ ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ — 40 ЛЕТ

А. С. Толстокоров, Т. Н. Попова, В. А. Борисов, С. А. Дорошенко, Е. Н. Курочкина
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

THE DEPARTMENT OF SURGERY AND ONCOLOGY IS 40 YEARS OLD

A. S. Tolstokorov, T. N. Popova, V. A. Borisov, S. A. Doroshenko, E. N. Kurochkina
Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Для цитирования: Толстокоров А. С., Попова Т. Н., Борисов В. А., Дорошенко С. А., Курочкина Е. Н. Кафедре хирургии и онкологии — 40 лет. Саратовский научно-медицинский журнал. 2023; 19 (4): 420–424. EDN: ECHORF. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904420>

Аннотация. В статье прослеживаются основные этапы становления и развития кафедры хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, первым руководителем которой был профессор П. А. Беляев. За 40-летний период значительно расширилась клиническая база кафедры. Ежегодно на кафедре проходят обучение около 30 ординаторов и более 150 слушателей по разным направлениям хирургии и онкологии.

Ключевые слова: Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, кафедра хирургии и онкологии, профессор Павел Архипович Беляев

For citation: Tolstokorov AS, Popova TN, Borisov VA, Doroshenko SA, Kurochkina EN. The Department of Surgery and Oncology is 40 years old. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2023; 19 (3): 420–424. EDN: ECHORF. DOI: <https://doi.org/10.15275/ssmj1904420> (In Russ.)

Abstract. The article traces the main stages of formation and development of the Department of Surgery and Oncology of the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, whose first head was Professor Pavel A. Belyaev. Over the 40-year period, the clinical base of the department has significantly expanded. Every year, about 30 residents and more than 150 students are trained at the department in various areas of surgery and oncology.

Keywords: Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology, Professor Pavel Arkhipovich Belyaev

Факультет усовершенствования врачей (ФУВ) в Саратовском медицинском институте был открыт в марте 1961 г. До 1972 г. обучение слушателей проводилось на студенческих кафедрах, в частности врачи-хирурги проходили усовершенствование на кафедре факультетской хирургии лечебного факультета. Отдельная кафедра хирургии ФУВ была организована в сентябре 1983 г. С этого времени берет начало история кафедры, которая сегодня называется кафедра хирургии и онкологии. Первым руководителем вновь образованной кафедры был назначен профессор Павел Архипович Беляев,

занимавший в то время должности профессора кафедры госпитальной хирургии военно-медицинского факультета и руководителя межобластного кардиохирургического центра. Вместе с ним на кафедру перешел доцент М. И. Боровский, ставший заведующим учебной частью. Ассистентами кафедры были избраны Е. М. Гоч, работавшая до этого на кафедре факультетской хирургии педиатрического факультета, и опытные врачи из практического здравоохранения: В. А. Борисов работал хирургом кардиохирургического центра, В. В. Алипов — хирургом клиники факультетской хирургии лечебного факультета, В. А. Никитин — врачом отделения экстренной хирургии городской клинической больницы № 2.

Учитывая отсутствие опыта и четкого представления о методиках преподавания последипломного

Ответственный автор — Светлана Александровна Дорошенко
Corresponding author — Svetlana A. Doroshenko
Тел.: +7 (986) 9962526
E-mail: svetlana1174@mail.ru

обучения врачей-хирургов, сотрудники кафедры были командированы для приобретения навыков преподавания на хирургические кафедры институтов для усовершенствования врачей. В Ленинградский государственный институт для усовершенствования врачей были направлены В.В. Алипов и В.А. Борисов, в Пензенский государственный институт для усовершенствования врачей — Е.М. Гоч и В.А. Никитин. Это позволило приобрести и внедрить на кафедре современные методики преподавания на циклах усовершенствования для врачей-хирургов, а также перенять и освоить принципы ведения учебной документации на кафедре.

В начале работы основной клинической базой кафедры стал межобластной кардиохирургический центр, и для обеспечения занятий со слушателями по общей хирургии некоторые сотрудники работали на клинических базах других хирургических кафедр. Ассистент Е.М. Гоч проводила занятия с курсантами в клинике факультетской хирургии педиатрического факультета, ассистент В.В. Алипов — в факультетской хирургической клинике лечебного факультета, ассистент В.А. Никитин — на базе кафедры военной полевой хирургии. Профессор П.А. Беляев, доцент М.И. Боровский и ассистент В.А. Борисов проводили семинары и практические занятия на базе кардиохирургического центра.

В сентябре началась активная работа кафедры, на циклы общего усовершенствования стали приезжать хирурги не только Саратовской области, но и близлежащих регионов. Через несколько лет география регионов, откуда прибывали слушатели, значительно расширилась от Калининградской до Сахалинской областей. В 1987 г. ассистент В.А. Никитин вернулся на работу в практическое здравоохранение, а на его место был приглашен врач клиники факультетской хирургии А.С. Толстоколов.

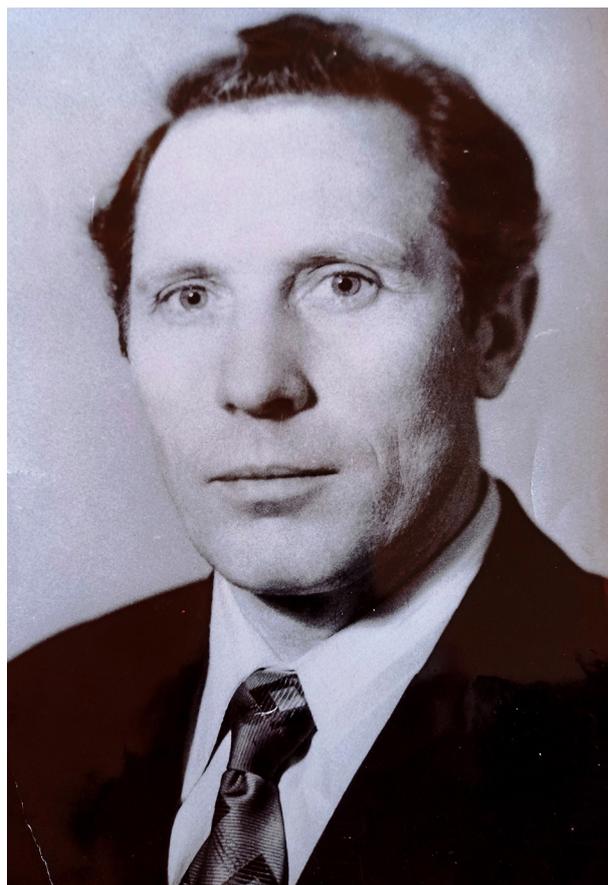


Рис. 1. Профессор Павел Архипович Беляев (фото из архива кафедры хирургии и онкологии)



Рис. 2. Сотрудники кафедры хирургии и онкологии (2022 г.)

Наряду с учебной работой на кафедре активно проводилась и научная работа. Еще до создания кафедры доцент М. И. Боровский, ассистенты Е. М. Гоч, В. В. Алипов, А. С. Толстоколов защитили кандидатские диссертации под руководством профессора К. И. Мышкина, в 1988 г. под его же руководством защитил диссертацию и В. А. Борисов. Все сотрудники продолжали научно-исследовательскую работу по актуальным вопросам хирургии.

В апреле 1993 г. скоропостижно скончался создатель и руководитель кафедры профессор П. А. Беляев. На его место был назначен заканчивающий работу над докторской диссертацией ассистент А. С. Толстоколов, а руководителем кардиохирургического центра стал В. А. Борисов. За короткое время в структуре и работе кафедры произошли некоторые изменения. В 1995 г. на кафедру пришел работать вышедший в отставку заведующий кафедрой военно-полевой хирургии профессор Н. М. Кузнецов и профессор В. А. Прелатов. Расширилась и клиническая база кафедры, после открытия новой областной больницы и переезда туда кафедры общей хирургии, в состав клиники вошли три хирургических отделения городской клинической больницы №2. Сотрудники кафедры курировали работу отделений, проводили консультации и выполняли наиболее сложные операции. Расширились возможности проведения практических занятий, слушатели циклов принимали участие не только в обходах профессора и клинических разборах больных, но и ассистировали на операциях. В 1996 г. на базе клиники был открыт городской центр хирургической гастроэнтерологии, расширились возможности проведения научно-исследовательской работы. В 1994 г. А. С. Толстоколов защитил докторскую диссертацию; в 1997 г. диссертационные исследования на соискание ученой степени доктора наук защитили также В. В. Алипов и В. А. Борисов.

В 1998 г. в работе кафедры произошли кардинальные изменения. ФУВ был переименован в факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ФПК и ППС), а кафедра получила название кафедры хирургии ФПК и ППС. После введения в эксплуатацию второй очереди областной клинической больницы в состав клинической базы вошли хирургическое отделение, отделение кардиохирургии, отделение гнойной хирургии, торакальной хирургии, колопроктологии. Кафедра приобрела новую прекрасно оснащенную современную клиническую базу, что позволило значительно расширить возможности педагогического процесса. На кафедре появились новые сотрудники — доценты Е. Ю. Осинцев и А. М. Иванов. Руководителем клиники стал профессор А. С. Толстоколов, профессор В. А. Борисов был назначен заведующим кардиохирургическим отделением. Работу хирургического отделения стал курировать профессор Н. М. Кузнецов, гнойного — Е. Ю. Осинцев, торакального — А. М. Иванов, руководителем вновь созданного областного колопроктологического центра стал профессор В. В. Алипов.

В это же время увеличился диапазон учебной работы, наряду с проведением циклов общего усовершенствования по хирургии и первичной переподготовки на кафедре была открыта клиническая ординатура по хирургии и сердечно-сосудистой

хирургии, интернатура по хирургии. На должность ассистентов были приняты молодые врачи С. А. Дергунова, Ю. В. Коваленко, В. А. Мельситов, Э. Н. Рамазанов. Все они активно занимались научной работой по проблемам торакальной, эндокринной, гнойно-септической хирургии и в скором времени защитили кандидатские диссертации. Ежегодно кафедра стала организовывать областные научно-практические конференции хирургов, а в 2003 г. совместно с Институтом хирургии имени А. В. Вишневского организовала и провела в Саратове всероссийскую конференцию «Актуальные вопросы экстренного и планового хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки».

В 2010 г. произошли очередные изменения в структуре кафедры. После закрытия Саратовского военно-медицинского института на кафедру пришел доктор медицинских наук профессор Д. А. Александров, заведовавший кафедрой госпитальной хирургии. В этом же году произошло объединение кафедры хирургии ФПК и ППС, которой заведовал профессор А. С. Толстоколов, и кафедры онкологии ФПК и ППС, руководителем которой была Т. Н. Попова. Новое подразделение вуза получило название кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС возглавил ее профессор А. С. Толстоколов.

История кафедры онкологии начинается с 1974 г., первым ее руководителем была профессор Т. А. Куницына. В 1984 г. на этой кафедре был организован доцентский курс усовершенствования врачей по онкологии, которым на протяжении 20 лет руководил доцент В. В. Михин. В 2003 г. в связи с возросшими современными требованиями была создана кафедра онкологии ФПК и ППС. В состав кафедры вошли опытные преподаватели: доценты В. В. Михин и Л. Ф. Жандарова, ассистент Т. П. Спирина и молодой врач Т. Д. Селезнёва. Возглавила кафедру ученица Т. А. Куницыной доктор медицинских наук Т. Н. Попова. В 1987 г. она защитила кандидатскую, а в 2002 г. — докторскую диссертации, посвященные современным проблемам онкологии. Кафедра располагалась на базе онкологического и радиологического отделений Дорожной клинической больницы. За время существования кафедры обучение по онкологии прошли более 3 тыс. врачей [1]. На кафедре проводилась большая организационно-методическая работа, издавались методические рекомендации и учебные пособия, в 2007 г. опубликован справочник по онкологии. В 2011 г. был издан учебник по онкологии для студентов медицинских колледжей. Параллельно учебному процессу на кафедре велась и научная работа, за два года были защищены три кандидатские диссертации. Сотрудники неоднократно выступали на всероссийских конференциях и съездах онкологов.

После объединения кафедр хирургии ФПК и ППС и онкологии ФПК и ППС в 2010 г. значительно расширился объем учебной работы. В 2017 г. факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов был преобразован в институт дополнительного профессионального образования, а кафедра получила название кафедры хирургии и онкологии. В настоящее время профессорско-преподавательский состав представлен заведующим кафедрой, семью профессорами, четырьмя

доцентами и одним ассистентом [2]. Высокий уровень учебного процесса на кафедре поддерживается за счет слаженной работы коллектива с привлечением опытных сотрудников практического здравоохранения. На кафедре, помимо работы с ординаторами, одновременно проводятся циклы по многим разделам хирургии и онкологии. Заведующая учебной частью доцент Е. Н. Курочкина обеспечивает планомерное проведение лекций, семинаров и практических занятий на циклах усовершенствования по различным специальностям. Профессора А. С. Толстоколов, Д. А. Александров, В. А. Борисов, Е. Ю. Осинцев, В. Э. Фёдоров, А. А. Юанов, доценты С. А. Дорошенко, Ю. В. Коваленко, А. С. Семёнова, ассистенты Э. Н. Рамазанов, Г. А. Манахов и И. В. Ларин ведут преподавательскую работу по специальностям «хирургия», «сердечно-сосудистая хирургия», «торакальная хирургия», «рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение». В проведении занятий по специальности «онкология» основное участие принимают профессора Т. Н. Попова и В. Ю. Барсуков, доценты Л. Ф. Жандарова и Е. Н. Курочкина. К проведению занятий привлекаются и другие сотрудники кафедры.

На кафедре ежегодно проходят обучение свыше 20 ординаторов по специальностям «хирургия», «онкология», «сердечно-сосудистая хирургия», «торакальная хирургия». По этим дисциплинам издано значительное количество учебно-методической литературы, опыт работы кафедры по педагогике отражен в нескольких научных статьях, опубликованных в центральной печати [3]. Обучение в ординатуре по всем специальностям очень востребовано, большое количество ординаторов приезжают из ближнего и дальнего зарубежья, включая Монголию, Боливию, Индию и многие страны Ближнего Востока. За последние годы заметно увеличилось число обучающихся на циклах первичной переподготовки по онкологии в рамках национальной программы, созданы новые программы и проводятся циклы усовершенствования и первичной переподготовки по специальности «рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение». Продолжается совершенствование рабочих программ по традиционным циклам усовершенствования по хирургии, онкологии, сердечно-сосудистой, торакальной хирургии и цитологии. По этим специальностям создан банк лекций для проведения онлайн-обучения.

Научно-исследовательская работа на кафедре проводится по наиболее актуальным проблемам хирургии и онкологии, включая вопросы абдоминальной, торакальной, сердечно-сосудистой, эндокринной хирургии, маммологии и цитологии. Ежегодно проводятся научно-практические конференции для хирургов области. Совместно с сотрудниками Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена были проведены две межрегиональные конференции. Результаты научно-исследовательской работы постоянно публикуются в центральной печати. Сотрудники кафедры принимают активное участие в работе всероссийских и международных конгрессов и съездов, постоянно выступают на этих форумах с докладами. Материалы научных разработок сотрудников кафедры

представлены в 6 докторских и 14 кандидатских диссертациях.

Для обеспечения полного цикла обучения используются четыре основные клинические базы кафедры. На базе Дорожной клинической больницы проходят обучение слушатели и ординаторы по специальностям «хирургия» и «онкология», преподавательской и лечебной работой занимаются профессора Т. Н. Попова, В. Э. Фёдоров, В. Ю. Барсуков и доценты Л. Ф. Жандарова, Ю. В. Коваленко, Е. Н. Курочкина. На базе областной клинической больницы профессора В. А. Борисов и Д. А. Александров, доценты С. А. Дорошенко, В. А. Мельситов и ассистенты Э. Н. Рамазанов и И. В. Ларин проводят занятия по сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, торакальной и абдоминальной хирургии. В двух хирургических отделениях Энгельсской городской клинической больницы №1 широко представлен контингент экстренных хирургических больных с абдоминальной патологией и сочетанной травмой, что является важной составляющей частью обучения ординаторов-хирургов. На этой базе преподавательскую и лечебную работу проводят профессор Е. Ю. Осинцев и А. А. Юанов. Большой опыт выполнения высокотехнологичных операций при заболеваниях органов брюшной полости накоплен в хирургическом отделении Саратовской городской клинической больницы №8, что позволяет ординаторам приобретать навыки эндоскопических операций. На этой базе работают профессор Д. А. Александров и ассистент Г. А. Манахов. Лечебную работу на всех клинических базах курирует заведующий кафедрой А. С. Толстоколов.

Хотелось бы отметить, что главным критерием работы коллектива кафедры является профессиональный уровень подготовленных слушателей и ординаторов. Большинство из них работают в лечебных учреждениях Саратова и области, но немалая доля наших выпускников развивают работу практического здравоохранения не только в других регионах России, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья. Многие из них продолжают поддерживать профессиональные и научные связи с кафедрой.

Дальнейшие приоритетные направления в развитии кафедры связаны с совершенствованием современных методов подготовки молодых специалистов, формированием у них не только высококачественных профессиональных навыков, но и воспитание всесторонне развитой гармоничной личности представителя российской клинической школы. Коллектив кафедры отмечает ее юбилей активной работой, составляющей часть целей и задач программы развития Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Список источников)

1. Kurochkina EN, Tolstokorov AS, Popova TN, et al. The initial level of knowledge in oncology of students of the cycles of general improvement of the Institute of additional professional education. For quality education. Materials of the III All-Russian Forum (with international participation). Saratov, 2018; p. 300–4. (In Russ.) Курочкина Е. Н., Толстоколов А. С., Попова Т. Н. и др. Исходный уровень знаний по онкологии слушателей циклов общего совершенствования института дополнительного

профессионального образования. За качественное образование: материалы III Всерос. форума (с междунар. участием). Саратов, 2018; с. 300–4.

2. Svistunov AA, Bugaeva IO, Nikolenko VN, et al. A century-long history: Departments of Saratov State Medical University. Under the general editorship of PV Glybochko. Saratov, 2009; p. 330–2. (In Russ.) Свистунов А. А., Бугаева И. О., Николенко В. Н. и др. История длиною в век: кафедры Саратовского государственного медицинского университета. Под общ. ред. П. В. Глыбочко. Саратов, 2009; с. 330–2.

3. Tolstokorov AS, Popova TN, Kurochkina EN, et al. Improving the training of clinical residents at the Department of Surgery and Oncology of the Institute of Additional Professional Education. For quality education. Materials of the IV All-Russian Forum (with international participation). Saratov, 2019; p. 533–4. (In Russ.) Толстокоров А. С., Попова Т. Н., Курочкина Е. Н. и др. Совершенствование подготовки клинических ординаторов на кафедре хирургии и онкологии института дополнительного профессионального образования. За качественное образование: материалы IV Всерос. форума (с междунар. участием). Саратов, 2019; с. 533–4.

Статья поступила в редакцию 00.00.2023; одобрена после рецензирования 00.00.2023; принята к публикации 24.11.2023.
The article was submitted 00.00.2023; approved after reviewing 00.00.2023; accepted for publication 24.11.2023.

Информация об авторах:

Александр Сергеевич Толстокоров — заведующий кафедрой хирургии и онкологии, профессор, доктор медицинских наук, astolst@mail.ru; **Татьяна Николаевна Попова** — профессор кафедры хирургии и онкологии, профессор, доктор медицинских наук, ptn.znanie@yandex.ru; **Владимир Александрович Борисов** — профессор кафедры хирургии и онкологии, профессор, доктор медицинских наук, borisov.v.a@inbox.ru; **Светлана Александровна Дорошенко** — доцент кафедры хирургии и онкологии, кандидат медицинских наук, svetlana1174@mail.ru; **Елена Николаевна Курочкина** — доцент кафедры хирургии и онкологии, кандидат медицинских наук, e.katamadze@yandex.ru.

Information about the authors:

Alexander S. Tolstokorov — Head of the Department of Surgery and Oncology, Professor, DSc, astolst@mail.ru; **Tatyana N. Popova** — Professor of the Department of Surgery and Oncology, Professor, DSc, ptn.znanie@yandex.ru; **Vladimir A. Borisov** — Professor of the Department of Surgery and Oncology, Professor, DSc, borisov.v.a@inbox.ru; **Svetlana A. Doroshenko** — Assistant Professor of the Department of Surgery and Oncology, PhD, svetlana1174@mail.ru; **Elena N. Kurochkina** — Assistant Professor of the Department of Surgery and Oncology, PhD, e.katamadze@yandex.ru.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

1 Общая информация

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. **Не допускается присутствие в статье материалов рекламного характера.** Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, систематический обзор, краткое сообщение, клинический случай, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи шифру (-ам) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года № 118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени...». При подаче статей, содержащих результаты диссертационных исследований, авторам рекомендуется обращать внимание на перечень научных специальностей, по которым «Саратовский научно-медицинский журнал» включен в Перечень ВАК.

Рукописи обычно оцениваются двумя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее не опубликованным (!)**. При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат, самоплагиат и т.п.) редакция оставляет за собой право отозвать статью от публикации и отказать всем авторам в дальнейшем сотрудничестве.

Общий объем **оригинальной статьи** и систематических обзоров (включая список литературы, аннотацию, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тыс. знаков с пробелами**. Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений**, авторских мнений не должен превышать **10 тыс. знаков с пробелами**.

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала**. В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Неполучение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редакцию и следует повторить его отправку.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также «Единых требований к рукописям, представляемых в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication), изданных Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендаций COPE, изданных Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org>. Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), обсервационных исследований — STROBE (<http://www.strobe-statement.org>), систематических обзоров и метаанализов — PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>) или PRISMA-ScR (для обзоров предметного поля), точности диагностики — STARD (<http://www.stard-statement.org>). Соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статьи в журнале.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения. Изъятие редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится. Изъятие его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает неисключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и интернете, перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

2 Порядок представления рукописи в журнал

Рукопись вместе с сопроводительным письмом представляется только в электронном виде лично или по электронной почте editor@ssmj.ru. Сопроводительное письмо должно быть подписано всеми авторами. Образец сопроводительного письма представлен на сайте журнала в разделе «Документы».

Сопроводительное письмо к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приказ Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года №118), в совокупности **не более двух специальностей**; количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, аннотацию, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; аннотацию (на рус. яз.), аннотацию (на англ. яз.); количество ссылок в списке источников; количество таблиц; количество рисунков;

4) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

3 Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию.

3.1 Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия (заглавия) статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, аннотации не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы с расширением .rtf и .doc). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка — отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом «—» (среднее тире); дефис «-».

На 1-й странице приводятся: УДК; заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр

(-ы) научной (-ых) специальности (-ей) — **не более двух**; заголовок статьи; инициалы и фамилии всех авторов с указанием аффилиации (полного официального названия учреждения места работы, как в уставе организации). Отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью). Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы — в начале статьи. Полные фамилия, имя и отчество, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень, электронный адрес, при наличии — ORCID (все применимые позиции указываются через запятую) — в конце статьи. Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться **обязательно** точкой с запятой.

Заглавие статьи, имя, отчества, фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках — русском и английском.

3.2 Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Аннотация» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение/Выводы», «Конфликт интересов», «References (Список литературы)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) оформляются несколько иначе (см. шаблоны оформления в разделе «Авторам»).

3.2.1 Заглавие рукописи

Заглавие должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в заглавии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

3.2.2 Библиографическая запись статьи для цитирования. Аннотация и ключевые слова (словосочетания). Знак охраны авторского права

Библиографическую запись на статью на русском и английском языках для дальнейшего цитирования приводят перед аннотацией и ключевыми словами (словосочетаниями) соответственно на русском и английском языках, предваряя словами «Для цитирования: .../For citation: ...».

Аннотация (на русском и английском языках) должна обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования аннотация обязательно должна содержать следующие разделы: *Цель; Материал и методы; Результаты; Заключение*. Объем аннотации на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом аннотации необходимо повторно указать авторов и заглавие статьи (в счет количества знаков не входит). В конце аннотации требуется привести не менее трех ключевых слов (словосочетаний) (до 5–6). Ключевые слова (словосочетания) должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Не используют обобщенные и многозначные слова, а также словосочетания, содержащие причастные обороты. Желательно использовать общепринятые

термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

После ключевых слов приводят знак охраны авторского права с указанием фамилии и инициалов автора (авторов) или других правообладателей и года публикации статьи.

3.2.3 Введение

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную *цель* работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4 Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится **описание экспериментов на животных и/или пациентах**, то следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета или Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года и ее 7-го пересмотра в 2013 году.

Статьи о результатах клинических исследований должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 года №61 «Об обращении лекарственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или принципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменное оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном разделе.

При изложении результатов экспериментов с участием животных необходимо упомянуть о том, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986), национальных руководств (ГОСТы 33215–2014 и 34088–2017) и правил учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

Пример:

Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Авторы, представляющие **систематические обзоры литературы** и **метаанализы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных, в частности PRISMA или PRISMA-ScR. Кроме того, эти методы требуется указать и в аннотации.

Описывать **статистические методы** необходимо настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные авторами результаты. По возможности, полученные данные должны подвергаться количественной оценке и представляться с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимы фразы типа: «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «*p*» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «*p*» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий $\chi^2=12,3$, число степеней свободы $df=2$, $p=0,0001$). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, *M* — выборочное среднее, *m* — ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указать объем выборки (*n*), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, то требуется указывать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

3.2.5 Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не следует повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Не допускаются здесь выражение авторского мнения и интерпретация полученных

результатов, так же как и ссылки на работы других авторских коллективов.

3.2.6 Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Рекомендуется делать ссылки на работы других авторских коллективов. Авторам необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Требуется избегать в разделе «Обсуждение» дублирования данных или другого материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты». В этом разделе обсуждается возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Проведенные наблюдения сравниваются с другими исследованиями в данной области. Сделанные заключения связываются с целями исследования. При этом следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Не стоит претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Новые гипотезы формулируются в том случае, когда это оправданно. Необходимо четко обозначить, что это только гипотезы. В раздел «Обсуждение» могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7 Заключение/Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

3.2.8 Вклад авторов

После фамилии и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т. д.). Можно ограничиться фразой «все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации».

3.2.9 Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не является».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополнительных источниках: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В данном разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

3.2.10 Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примера тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выразить признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, чье участие в работе не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например, следующим образом: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включенных в исследование».

3.2.11 References (Список литературы)

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы *двадцатью* наименованиями для оригинальных статей и кратких сообщений и *пятьюдесятью* — для обзоров и лекций. Библиографические ссылки нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Ссылки обозначаются в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными публикациями. За правильность приведенных в списке источников данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке источников, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; недопустимы ссылки на не опубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 года журнал перешел на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, заглавие статьи, название журнала, год, том, номер, диапазон страниц. При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, заглавие статьи,

заглавие сборника, место издания, год издания, диапазон страниц.

Для статьи в **русскоязычном источнике** приводится его официальный перевод на английский язык, указанный в статье-первоисточнике.

Заглавие журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

Примеры оформления ссылок:

Англоязычная статья (следует обратить внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении заглавия журнала):

Tong Y, Li J, Huang Y, et al. Ultrasound-based radiomic nomogram for predicting lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Acad Radiol.* 2021; 28 (12): 1675–84. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.017.

Русскоязычная статья (с транслитерацией и без таковой):

Pokida AN, Zybunovskaya NV. Development of telemedicine in Russia: A consumer view. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya.* 2021; 29 (12): 7–16. (In Russ.) Покида А.Н., Зыбуновская Н.В. Развитие телемедицины в России: взгляд потребителей. *Здоровье населения и среда обитания.* 2021; 29 (12): 7–16. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-12-7-16.

Solomadin YuS, Sych YuP, Fadeev VV. Methods for assessing the malignant potential of thyroid nodes. *Russian Medical Journal.* 2022; (1): 31–5. (In Russ.) Соломадин Ю.С., Сыч Ю.П., Фадеев В.В. Методы оценки злокачественного потенциала узлов щитовидной железы. *РМЖ.* 2022; (1): 31–5.

Книга:

Gantsev KSh, Ismailov AA, Khmelevsky AA. *Oncourology.* Moscow: GEOTAR-Media, 2022; 224 p. (In Russ.) Ганцев К.Ш., Измайлов А.А., Хмелевский А.А. *Онкоурология.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022; 224 с.

Yakovleva SV, ed. *Rational antimicrobial pharmacotherapy.* 3rd ed. revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media, 2023; 896 p. (In Russ.) Яковлева С.В., ред. *Рациональная антимикробная фармакотерапия.* 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023; 896 с.

Глава в англоязычной книге:

Pharmacology. In: *First Aid for the USMLE Step 12023: A Student-to-Student Guide.* London: McGraw-Hill, 2023; p. 227–54.

Глава в русскоязычной книге:

Laparoscopic surgery. In: Keck T, Germer K, Shabunin A, et al. *Minimally invasive abdominal surgery.* Moscow: GEOTAR-Media, 2021; p. 180–210. (In Russ.) Лапароскопическая хирургия. В кн.: Кек Т., Гермер К., Шабунин А. и др. *Минимальноинвазивная абдоминальная хирургия.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; с. 180–210.

Интернет-ссылка:

Diseases and conditions associated with iodine deficiency: Clinical guidelines. 2020. URL: http://disuria.ru/_id/9/985_kr20DeflodMZ.pdf (17 Feb 2023). (In Russ.) Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода: клин. рекомендации. 2020. URL: http://disuria.ru/_id/9/985_kr20DeflodMZ.pdf (дата обращения: 17.02.2023).

Автореферат диссертации:

Somov AN. Scientific substantiation of improving the organization of medical care for patients with malignant neoplasms of the prostate: PhD abstract. Samara, 2022; 25 p. (In Russ.) Сомов А.Н. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2022; 25 с.

Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract (автореф. дис. ... д-ра мед. наук).

Диссертация:

Kudinsky DM. Complex clinical and radiation diagnosis of erosive osteoarthritis of the hands: PhD diss. Moscow, 2022; 109 p. (In Russ.) Кудинский Д.М. Комплексная клиничко-лучевая диагностика эрозивного остеоартрита кистей: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2022; 109 с.

Для докторской диссертации указывается: DSc diss. (дис. ... д-ра мед. наук).

3.2.12 Информация об авторах

Сведения об авторе содержат на русском и английском языках: имя, отчество, фамилию автора (полностью); должность и наименование подразделения организации (учреждения), где работает или учится автор, ученое звание, ученую степень, электронный адрес автора (e-mail), открытый идентификатор ученого (Open Researcher and Contributor ID — ORCID) (при наличии).

3.2.13 Графический материал

Графический материал должен быть выполнен в соответствии с требованиями стандартов ЕСКД и СПДС. Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением .jpeg, .gif или .png (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов_рис. 1.gif».

3.2.14 Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** rtf-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов_таблицы.rtf».

Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Интерлиньяж строк таблицы равен одному интервалу. Фототаблицы не принимаются.

Таблицы нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждой из них дается краткое точное наименование. Заголовки граф и строк таблицы следует писать с прописной буквы, а подзаголовки граф — со строчной буквы, если они составляют одно предложение с заголовком, или с прописной буквы, если они имеют самостоятельное значение. Разделять заголовки и подзаголовки боковика и граф диагональными линиями не допускается. Заголовки и подзаголовки граф указывают в единственном числе (можно использовать аббревиатуры, которые должны быть раскрыты в примечании к таблице). В примечании также помещаются любые разъяснения.

Все показатели в таблицах должны быть тщательно выверены авторами и соответствовать цифровым

данным в тексте. Необходимо указать единицы измерения на русском языке ко всем показателям.

3.2.15 Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом появлении в тексте статьи, с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в заглавии статьи, аннотации, заголовках таблиц и подрисуночных подписях.

4 Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала читайте на сайте www.ssmj.ru в разделе «Авторам».

Контактная информация:

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел.: +7 (8452) 393978.

Факс: +7 (8452) 511534.

E-mail: editor@ssmj.ru

Посненкова Ольга Михайловна — заведующий отделом университетских журналов, доктор медицинских наук.

Фомкина Ольга Александровна — ответственный секретарь, доктор медицинских наук, доцент.