

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕЖВУЗОВСКИЙ ЖУРНАЛ

# аспирантский вестник

ISSN 2072-2354  
eISSN 2410-3764

*Поволжья*

<https://journals.eco-vector.com/2410-3764>  
<http://aspvestnik.com>

SCIENTIFIC-PRACTICAL INTERCOLLEGIATE JOURNAL

# ASPIRANTSKIY VESTNIK

*Dovolzhniya*

## МЕДИЦИНА



**5-6**

**2020**



Журнал издается 4 раза в год

МЕДИЦИНА

<http://aspvestnik.com/index.html>Учредитель журнала — Ассоциация вузов Самарской области  
«Самарский региональный научно-образовательный комплекс»

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Г.П. Котельников, академик РАН, д-р мед. наук, профессор  
(Россия, Самара)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

И.Л. Давыдкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## (Медицина)

Ю.К. Янов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

В.Н. Павлов, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор  
(Россия, Уфа)

В.М. Попков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

А.Н. Митрошин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Пенза)

А.П. Момот, д-р мед. наук, профессор (Россия, Барнаул)

Е.А. Попов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Астрахань)

Т.А. Федорина, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Ю.В. Щукин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

И.С. Явелов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Москва)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

## Клиническая медицина

С.А. Бабанов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
К.З. Бахтиярова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)  
С.С. Бессмельцев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Санкт-Петербург)  
Н.В. Болотова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)  
Е.А. Бородулина, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
С.В. Булгакова, д-р мед. наук, доцент (Россия, Самара)  
Д.А. Валишин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)  
А.Ф. Вербовой, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
С.В. Вертянкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)  
Т.Ю. Владимирова, канд. мед. наук, доцент (Россия, Самара)  
Ш.Х. Ганцев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)  
Л.П. Герасимова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)  
В.И. Горемыкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
Д.Б. Демин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Оренбург)  
Д.В. Дупляков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
А.В. Жестков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
С.Н. Измалков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
О.И. Каганов, д-р мед. наук, доцент (Россия, Самара)  
В.А. Калинин, д-р мед. наук, доцент (Россия, Самара)  
Т.Г. Каменских, д-р мед. наук, доцент (Россия, Саратов)  
Н.А. Кароли, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)  
С.В. Козлов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
Д.Ю. Константинов, канд. мед. наук, доцент (Россия, Самара)  
Е.А. Корымасов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
В.И. Кулаев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)  
Ю.В. Ларцев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

А.В. Лепилин, член-корреспондент РАЕН, д-р мед. наук, профессор,  
(Россия, Саратов)

И.С. Липатов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

А. Лихтенберг, доктор медицины (Германия, Дюссельдорф)

Л.И. Мазур, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

И.В. Макаров, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

В.М. Малов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

О.В. Мареев, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

В.Р. Межебовский, д-р мед. наук, профессор (Россия, Оренбург)

Т.Р. Мухаммадеев, д-р мед. наук, доцент (Россия, Уфа)

Р.С. Низамова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

И.А. Норкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

А.М. Осадчук, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Д.В. Печуров, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

И.Е. Повереннова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

О.М. Посненкова, д-р мед. наук, доцент (Россия, Саратов)

Е.Е. Савельева, д-р мед. наук, доцент (Россия, Уфа)

С.А. Сайганов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

Р.И. Сайфутдинов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Оренбург)

И.А. Салов, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

А.Г. Сонис, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

С.А. Сушков, канд. мед. наук, доцент (Белоруссия, Витебск)

И.Е. Рогожина, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Д.А. Трунин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Самара)

Ф. Фаризон, д-р мед. наук, профессор (Франция, Сент-Этьен)

Л.М. Фархутдинова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Уфа)

Ю.И. Черненко, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Ю.Г. Шапкин, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

Ю.Г. Шварц, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

И.И. Шоломов, член-корреспондент РАЕН, д-р мед. наук, профессор  
(Россия, Саратов)

А.А. Шульдяков, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

## Фармацевтические науки

Е.В. Авдеева, д-р. фарм. наук, профессор (Россия, Самара)

Е.П. Гладунова, д-р. фарм. наук, доцент (Россия, Самара)

В.А. Куркин, д-р. фарм. наук, профессор (Россия, Самара)

И.Г. Новокрещенова, д-р мед. наук, профессор (Россия, Саратов)

А.В. Солонина, д-р фарм. наук, доцент (Россия, Пермь)

И.К. Петрухина, д-р. фарм. наук, доцент (Россия, Самара)

Н.В. Полуконова, д-р биол. наук (Россия, Саратов)

Ф.А. Халиуллин, д-р. фарм. наук, профессор (Россия, Уфа)

Ответственный секретарь: Н.Ю. Кувшинова, канд. псих. наук, доцент  
(Россия, Самара)Ответственные редакторы номера: Е.А. Словева, канд. филол. наук,  
доцент; Н.Ю. Кувшинова, канд. псих. наук, доцент (Россия, Самара)Редактор английского текста: Т.В. Рожкова, канд. филол. наук,  
доцент (Россия, Самара)Свидетельство Роскомнадзора  
о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС 77-13193 от 10.07.2002 г.Журнал включен Высшей аттестационной  
комиссией Министерства образования  
и науки Российской Федерации в перечень  
ведущих рецензируемых научных журналов  
и изданий для публикации основных научных  
результатов диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата и доктора наук  
по следующим группам специальностей  
научных работников:

- 14.01.00 — Клиническая медицина  
14.01.01 — Акушерство и гинекология  
14.01.02 — Эндокринология  
14.01.03 — Болезни уха, горла, носа  
14.01.05 — Кардиология  
14.01.07 — Глазные болезни

- 14.01.09 — Инфекционные болезни  
14.01.11 — Нервные болезни  
14.01.14 — Стоматология  
14.01.15 — Травматология и ортопедия  
14.01.23 — Урология  
14.01.25 — Пульмонология  
14.04.00 — Фармацевтические науки  
14.04.02 — Фармацевтическая химия,  
фармакогнозия  
14.04.03 — Организация фармацевтиче-  
ского дела  
09.00.00 — Философские науки

Журнал включен в Российский индекс  
научного цитирования: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)Индекс издания в объединенном каталоге  
«Пресса России»: 42023

## Адрес редакции:

443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89.  
Тел.: +7(846)333-30-86.  
E-mail: [aspvestnik@list.ru](mailto:aspvestnik@list.ru),  
[aspirantura\\_samgmu@mail.ru](mailto:aspirantura_samgmu@mail.ru)Адрес сайта в сети «Интернет»:  
[www.aspvestnik.com](http://www.aspvestnik.com)Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторовОригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор Ай-Пи».  
191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3,  
лит. А, пом. 1Н. E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
Подписано в печать 30.09.20. Формат 60×90<sup>1/8</sup>.  
Усл. печ. л. 26,00. Тираж 250 экз. Печать офсетная.  
Заказ № 21101388Отпечатано ООО «ТИПОГРАФИЯ ЛЕСНИК».  
197183, Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37, лит. Д



The journal is published 4 times a year

MEDICINE

<http://aspvestnik.com/index.html>

Founder of the journal is the Association of Higher Education Institutions of Samara Region  
"Samara Regional Academic Organization"

**EDITOR-IN-CHIEF**

G.P. Kotelnikov, academician of Russian Academy of Science, PhD,  
professor (Russia, Samara)

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

I.L. Davydkin, PhD, professor (Russia, Samara)

**EDITORIAL REVIEW BOARD****(Medicine)**

Yu.K. Yanov, academician of Russian Academy of Science, PhD,  
professor (Russia, Saint-Petersburg)

V.N. Pavlov, Corresponding Member of Russian Academy of Science,  
PhD, professor (Russia, Ufa)

V.M. Popkov, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.N. Mitroshin, PhD, professor (Russia, Penza)

A.P. Momot, PhD, professor (Russia, Barnaul)

E.A. Popov, PhD, professor (Russia, Astrakhan)

T.A. Fedorina, PhD, professor (Russia, Samara)

Yu.V. Schukin, PhD, professor (Russia, Samara)

I.S. Yavelov, PhD, professor (Russia, Moscow)

**EDITORIAL BOARD****Clinical Medicine**

S.A. Babanov, PhD, professor (Russia, Samara)

K.Z. Bahtijarova, PhD, professor (Russia, Ufa)

S.S. Bessmeltsev, PhD, professor (Russia, Saint-Petersburg)

N.V. Bolotova, PhD, professor (Russia, Saratov)

E.A. Borodulina, PhD, professor (Russia, Samara)

S.V. Bulgakova, PhD, associate professor (Russia, Samara)

D.A. Valishin, PhD, professor (Russia, Ufa)

A.F. Verbovoy, PhD, professor (Russia, Samara)

S.V. Vertjankin, PhD, professor (Russia, Saratov)

T.Yu. Vladimirova, PhD, associate professor (Russia, Samara)

Sh.H. Gancev, PhD, professor (Russia, Ufa)

L.P. Gerasimova, PhD, professor (Russia, Ufa)

V.I. Goremykin, PhD, professor (Russia, Samara)

D.B. Demin, PhD, professor (Russia, Orenburg)

D.V. Dupljakov, PhD, professor (Russia, Samara)

A.V. Zhestkov, PhD, professor (Russia, Samara)

S.N. Izmalkov, PhD, professor (Russia, Samara)

O.I. Kaganov, PhD, associate professor (Russia, Samara)

V.A. Kalinin, PhD, associate professor (Russia, Samara)

T.G. Kamenskih, PhD, associate professor (Russia, Saratov)

N.A. Karoli, PhD, professor (Russia, Saratov)

S.V. Kozlov, PhD, professor (Russia, Samara)

D.Yu. Konstantinov, PhD, associate professor (Russia, Samara)

E.A. Korymasov, PhD, professor (Russia, Samara)

V.I. Kupaev, PhD, professor (Russia, Samara)

Yu.V. Larcev, PhD, professor (Russia, Samara)

A.V. Lepilin, Corresponding Member of Russian Academy of Natural  
Science, PhD, professor (Russia, Saratov)

I.S. Lipatov, PhD, professor (Russia, Samara)

A. Lichtenberg, PhD, professor (Germany, Dusseldorf)

L.I. Mazur, PhD, professor (Russia, Samara)

I.V. Makarov, PhD, professor (Russia, Samara)

V.M. Malov, PhD, professor (Russia, Samara)

O.V. Mareev, PhD, professor (Russia, Saratov)

V.R. Mezhebovskij, PhD, professor (Russia, Orenburg)

T.R. Muhamadeev, PhD, associate professor (Russia, Ufa)

R.S. Nizamova, PhD, professor (Russia, Samara)

I.A. Norkin, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.M. Osadchuk, PhD, professor (Russia, Samara)

D.V. Pechkurov, PhD, professor (Russia, Samara)

I.E. Poverennova, PhD, professor (Russia, Samara)

O.M. Posnenkova, PhD, associate professor (Russia, Saratov)

E.E. Savel'eva, PhD, associate professor (Russia, Ufa)

S.A. Sayganov, PhD, professor (Russia, Samara)

R.I. Safutdinov, PhD, professor (Russia, Orenburg)

I.A. Salov, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.G. Sonis, PhD, professor (Russia, Samara)

V.A. Sushkov, PhD, associate professor (Belarus, Vitebsk)

I.E. Rogozhina, PhD, professor (Russia, Saratov)

D.A. Trunin, PhD, professor (Russia, Samara)

F. Farizon, PhD, professor (France, Saint-Etienne)

L.M. Farkhutdinova, PhD, professor (Russia, Ufa)

Yu.I. Chernenkov, PhD, professor (Russia, Saratov)

Yu.G. Shapkin, PhD, professor (Russia, Saratov)

Yu.G. Shvarc, PhD, professor (Russia, Saratov)

I.I. Sholomov, Corresponding Member of Russian Academy of Natural  
Science, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.A. Shul'djakov, PhD, professor (Russia, Saratov)

**Pharmaceutical Sciences**

E.V. Avdeeva, PhD, professor (Russia, Samara)

E.P. Gladunova, PhD, associate professor (Russia, Samara)

V.A. Kurkin, PhD, professor (Russia, Samara)

I.G. Novokreshchenova, PhD, professor (Russia, Saratov)

A.V. Soloninina, PhD, associate professor (Russia, Perm)

I.K. Petrukhina, PhD, associate professor (Russia, Samara)

N.V. Polukonova, PhD (Russia, Saratov)

F.A. Haliullin, PhD, professor (Russia, Ufa)

**Executive Secretary:** N.Yu. Kuvshinova, PhD, associate professor  
(Russia, Samara)

**Executive editors:** E.A. Sloeva, PhD, associate professor;  
N.Yu. Kuvshinova, PhD, associate professor (Russia, Samara)

**Editor of English text:** T.V. Rozhkova, PhD, associate professor  
(Russia, Samara)

Certificate of Federal Service  
for Supervision in the Sphere  
of Telecom, Information Technologies  
and Mass Communications  
PI No. FS 77-13193 dated 10.07.2002

Higher Attestation Commission includes  
the journal in the list of peer-reviewed journals  
recommended for the publications  
of the findings of candidate and doctoral  
thesis in Medicine on the specialties of

**14.01.00 Clinical Medicine****14.01.01** Obstetrics and Gynecology**14.01.02** Endocrinology**14.01.03** ENT disorders**14.01.05** Cardiology**14.01.07** Eye Diseases**14.01.09** Infectious Diseases**14.01.11** Nervous Diseases**14.01.14** Dentistry**14.01.15** Traumatology and Orthopedics**14.01.23** Urology**14.01.25** Pulmonology**14.04.00 Pharmaceutical Sciences****14.04.02** Pharmaceutical chemistry,  
Pharmacognosy**14.04.03** Organization on Pharmacy**09.00.00 Philosophic Sciences**

The journal is included in the Russian Science  
Citation Index: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Index of publication in the Union Catalogue  
"Press of Russia" 42023

**Editorial office address:**

89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099

Tel.: +7(846)3333086

E-mail: [aspvestnik@list.ru](mailto:aspvestnik@list.ru),[aspirantura\\_samgmu@mail](mailto:aspirantura_samgmu@mail)Website URL: [www.aspvestnik.com](http://www.aspvestnik.com)

The opinion of the editorial board may not  
coincide with the opinion of the authors

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### Акушерство и гинекология (14.01.01)

*А.А. Безрукова, Н.В. Спиридонова,  
М.А. Каганова, Д.А. Галкина*

Особенности микробиоты плаценты  
при доношенной беременности 7

*М.А. Каганова, Н.В. Спиридонова*

Анализ факторов, влияющих  
на продолжительность латентного промежутка  
от момента отхождения околоплодных вод  
до развития родовой деятельности 15

*А.В. Казакова, О.И. Линева, З.В. Богдан,  
А.И. Мишина, А.А. Трупакова,  
И.Е. Дуфинец, Д.А. Чипчикова*

Факторы риска развития аномальных  
маточных кровотечений у девочек 25

*М.А. Постников, Р.Б. Балтер,  
Л.С. Целкович, И.Е. Дуфинец*

Оценка состояния развития  
зубочелюстной системы плода по данным  
пренатального ультразвукового скрининга  
во втором и третьем триместре беременности 31

*Г.И. Телеева, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович*

Результаты использования пессария как первого  
этапа терапии пролапса половых органов  
у женщин с недифференцированной  
дисплазией соединительной ткани 37

### Кардиология (14.01.05)

*О.А. Германова, В.А. Германов, Ю.В. Щукин,  
А.В. Германов, М.В. Пискунов, А.Е. Бурмистров,  
Р.Ю. Юсупов, Дж. Галати*

Моделирование гидравлического удара  
как одного из ведущих факторов риска  
атеросклероза магистральных артерий  
при нарушениях сердечного ритма 43

*Т.С. Губич, С.Г. Суджаева, Н.А. Казаева,  
О.А. Суджаева, О.М. Корнелюк*

Влияние различных программ медицинской  
реабилитации на толерантность к физической  
нагрузке у пациентов с хронической  
ревматической болезнью сердца после  
хирургической коррекции клапанных пороков 49

## CLINICAL MEDICINE

### Obstetrics and Gynecology (14.01.01)

*A.A. Bezrukova, N.V. Spiridonova,  
M.A. Kaganova, D.A. Galkina*

Features of the microbiota of placenta in full-term  
pregnancy 7

*M.A. Kaganova, N.V. Spiridonova*

Analysis of the factors affecting the duration  
of the latent period from the moment  
of prelabor rupture of membranes  
to the onset of labor 15

*A.V. Kazakova, O.I. Lineva, Z.V. Bogdan,  
A.I. Mishina, A.A. Trupakova,  
I.E. Dufinets, D.A. Chipchikova*

Risk factors for the development of abnormal  
uterine bleeding in girls 25

*M.A. Postnikov, R.B. Balter,  
L.S. Tselkovich, I.E. Dufinets*

Evaluation of the development state of the  
dento-facial system of the fetus according  
to data of prenatal ultrasonic screening  
in the second and third trimester of pregnancy 31

*G.I. Teleeva, R.B. Balter, L.S. Tselkovich*

Results of using the pessary as the  
first stage of therapy for genital prolapse  
in women with undifferentiated connective  
tissue dysplasia 37

### Cardiology (14.01.05)

*O.A. Germanova, V.A. Germanov, Yu.V. Shchukin,  
A.V. Germanov, M.V. Piskunov, A.E. Burmistrov,  
R.Yu. Yusupov, G. Galati*

Modeling of hydraulic  
shock as one of the main risk  
factors of main arteries atherosclerosis  
in arrhythmias 43

*T.S. Gubich, S.G. Sudzhaeva, N.A. Kazaeva,  
O.A. Sudzhaeva, O.M. Kornelyuk*

Influence of various medical  
rehabilitation programs on physical  
load tolerance in patients  
with chronic rheumatic heart disease  
after cardiovalvulotomy 49

<b>Глазные болезни</b> (14.01.07)		<b>Eye diseases</b> (14.01.07)	
<i>Абида Махди</i>		<i>Abida Mahdi</i>	
Особенности аккомодационной функции у современных школьников с прогрессирующей миопией	58	Features of accommodation function in contemporary schoolchildren with progressive myopia	58
<b>Инфекционные болезни</b> (14.01.09)		<b>Infectious diseases</b> (14.01.09)	
<i>Е.А. Зайцева, Л.Л. Попова, Д.Ю. Константинов</i>		<i>E.A. Zaytseva, L.L. Popova, D.Yu. Konstantinov</i>	
Применение Ингарона® при лечении хронического вирусного гепатита В	63	The use of Ingaron® in the treatment of chronic viral hepatitis B	63
<b>Стоматология</b> (14.01.14)		<b>Stomatology</b> (14.01.14)	
<i>Г.И. Антаков, Г.И. Штраубе, И.А. Боев</i>		<i>G.I. Antakov, G.I. Shtraube, I.A. Boev</i>	
Проведение секвестрэктомии при остеонекрозе челюстей, вызванном приемом наркотического вещества дезоморфина	68	Sequestrectomy in osteonecrosis of the jaws caused by using of the desomorphin	68
<i>Н.А. Ворожейкина, М.А. Постников, А.Н. Карпов</i>		<i>N.A. Vorozheykina, M.A. Postnikov, A.N. Karpov</i>	
Оптимизация медицинской реабилитации детей с последствиями врожденных односторонних расщелин верхней губы и нёба на этапах ортодонтического лечения	76	Improving the medical rehabilitation of children with the consequences of congenital unilateral clefts of the upper lip and palate at the stages of orthodontic treatment	76
<i>М.А. Постников, Е.А. Щербакова, М.В. Щербаков, О.Е. Симаповская</i>		<i>M.A. Postnikov, E.A. Shcherbakova, M.V. Shcherbakov, O.E. Simanovskaya</i>	
Выбор адгезивной системы в практике врача-стоматолога	81	The choice of an adhesive system in the practice of a dentist	81
<i>К.А. Терехова, Д.А. Кузнецов, М.А. Постников, Н.Ю. Оборотистов, Г.В. Кузнецова</i>		<i>K.A. Terekhova, D.A. Kuznetsov, M.A. Postnikov, N.Yu. Oborotistov, G.V. Kuznetsova</i>	
Оценка функционального состояния мышц челюстно-лицевой области и морфологических параметров зубочелюстной системы у пациентов с сагиттальными аномалиями окклюзии	89	Assessment of the functional state of the maxillofacial muscles and morphological parameters of the dental system in patients with sagittal occlusion abnormalities	89
<i>Д.А. Трунин, Е. Москалев, М.А. Постников, А.Г. Габриелян, А.А. Махонин</i>		<i>D.A. Trunin, E. Moskalev, M.A. Postnikov, A.G. Gabrielyan, A.A. Mahonin</i>	
Выбор метода лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица (обзор литературы)	97	The choice of treatment modality at the initial stage of basal cell carcinoma of the midface (Literature review)	97
<b>Травматология и ортопедия</b> (14.01.15)		<b>Traumatology and Orthopedics</b> (14.01.15)	
<i>Г.П. Котельников, Д.А. Долгушкин, В.А. Лазарев, А.Н. Брайтичук, К.М. Богданов</i>		<i>G.P. Kotelnikov, D.A. Dolgushkin, V.A. Lazarev, A.N. Bratiichuk, K.M. Bogdanov</i>	
Проблемы классификации продуктов на основе обогащенной тромбоцитами плазмы, применяемых в травматологии и ортопедии (обзор литературы)	106	Platelet-rich plasma products in traumatology and orthopaedics: Classification issues (Literature review)	106
<i>П.В. Рыжов, Н.В. Пирогова, О.Д. Багдулина, А.В. Шмельков</i>		<i>P.V. Ryzhov, N.V. Pirogova, O.D. Bagdulina, A.V. Shmelkov</i>	
Способы лечения плоско-вальгусной деформации стоп у детей (обзор литературы)	114	Flat and valgus deformation of feet in children: Ways of treatment (Literature review)	114

**Урология (14.01.23)***Р.Д. Андреева, Р.С. Низамова*

Состояние онкологической помощи больным раком предстательной железы на территории Самарской области в зависимости от возраста и метода лечения 119

*Н.К. Гаджиев, С.Б. Петров, А.О. Иванов, В.М. Обидняк, В.Е. Григорьев, И.Е. Маликиев*

Силиконовый или полиуретановый мочеточниковый стент: оценка интенсивности стент-ассоциированных симптомов 125

*А.В. Галкин, Н.Г. Галкина, О.И. Каганов, Н.С. Карамышева, Е.А. Калинина, И.С. Шаповалов*

Искусственные нейронные сети в прогнозировании риска развития пролапса тазовых органов у женщин 132

*Н.Г. Галкина, А.В. Галкин, О.И. Каганов*

Роль вируса папилломы человека в развитии плоскоклеточной метаплазии уротелия 138

*А.А. Зимичев, Д.С. Виноградов, И.В. Тарасов, Д.О. Гусев, А.С. Почивалов, Д.Д. Мирзоев*

Современное состояние проблемы выбора метода деривации мочи у пациентов с острой задержкой мочеиспускания 143

**ФАРМАЦИЯ****Фармацевтическая химия, фармакогнозия (14.04.02)***А.В. Воронин, М.Н. Качалкин, А.В. Карпов*

Метрологические характеристики методики количественного определения диосмина в лекарственных препаратах 151

*А.И. Замараева, Н.С. Бессонова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко*

Спектрофотометрический количественный анализ метронидазола и итраконазола в комбинированном препарате, приготовленном на основе геля «Тизоль» 157

*Е.Е. Курдюков, Е.Ф. Семенова, А.В. Митишев, Я.П. Моисеев, А.В. Кузнецова*

Сравнительный анализ отечественного и импортного сырья стевии по содержанию суммы флавоноидов 164

*С.А. Петухова, А.А. Посохина, В.М. Мирович*

Разработка методики спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в володушки многожилковой траве 170

**Urology (14.01.23)***R.D. Andreeva, R.S. Nizamova*

Cancer care for patients with prostate cancer in the Samara Region depending on age and method of treatment 119

*N.K. Gadzhiev, S.B. Petrov, A.O. Ivanov, V.M. Obidnyak, V.E. Grigoriev, I.E. Malikiev*

Silicone or polyurethane ureteral stent: Assessment of the intensity of stent-related symptoms 125

*A.V. Galkin, N.G. Galkina, O.I. Kaganov, N.S. Karamysheva, E.A. Kalinina, I.S. Shapovalov*

Artificial neural network in prediction of pelvic organ prolapse 132

*N.G. Galkina, A.V. Galkin, O.I. Kaganov*

The role of human papillomavirus in the development of squamous urothelial metaplasia 138

*A.A. Zimichev, D.S. Vinogradov, I.V. Tarasov, D.O. Gusev, A.S. Pochivalov, D.D. Mirzoev*

Choosing the method of urine derivation in patients with acute urinary retention: Current status of the problem 143

**PHARMACY****Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy (14.04.02)***A.V. Voronin, M.N. Kachalkin, A.V. Karpov*

The metrological parameters of diosmin quantitation in pharmaceutical dosage forms 151

*A.I. Zamaraeva, N.S. Bessonova, T.A. Kobleva, A.I. Sichko*

Spectrophotometric quantitative analysis of metronidazole and itraconazole in a combined preparation made on the basis of Tizol gel 157

*E.E. Kurdyukov, E.F. Semenova, A.V. Mitishev, Ya.P. Moiseev, A.V. Kuznetsova*

Comparative analysis of the total quantity of flavonoids in domestic and imported raw material of stevia 164

*S.A. Petukhova, A.A. Posokhina, V.M. Mirovich*

Development of the method for spectrophotometric quantitative determination of the total flavonoids in *Bupleurum multinerve* herb 170

<i>С.Л. Сафронюк, В.В. Самолюк, А.М. Милова, Ю.Ю. Гавриченко, А.М. Кацев</i>		<i>S.L. Safronyuk, V.V. Samolyuk, A.M. Milova, Yu.Yu. Havrichenko, A.M. Katsev</i>	
Оценка применимости природных люминесцентных бактерий, выделенных из Азовского и Черного морей, для определения антимикробной активности антибиотиков	175	Assessment of the applicability of primarily identified natural luminescent bacteria, isolated from the Azov and the Black seas, to determine the antimicrobial activity of antibiotics	175
<i>А.О. Сущенко, Е.В. Компанцева</i>		<i>A.O. Sushchenko, E.V. Kompantseva</i>	
Изучение аминокислотного состава корней одуванчика лекарственного ( <i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.), произрастающего на Северном Кавказе	184	The study of amino acid composition of roots of dandelion ( <i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg.) growing in the North Caucasus	184
<i>Е.С. Тютрина, Е.Е. Савельева, В.И. Курбатский</i>		<i>E.S. Tyutrina, E.E. Savelieva, V.I. Kurbatsky</i>	
Количественное определение водорастворимых полисахаридов в надземной части <i>Potentilla anserina</i> L.	191	Quantitative determination of water-soluble polysaccharides in the aerial part of <i>Potentilla anserina</i> L.	191
<i>А.С. Шереметьева, В.Г. Котулева</i>		<i>A.S. Sheremetyeva, V.G. Kotuleva</i>	
Изучение митозмодифицирующего влияния экстракта тимьяна ползучего с использованием Allium test	197	The study of the effect of <i>Thymus serpyllum</i> extract on the mitotic activity of cells by means of Allium test	197
Правила для авторов	203	Instructions for Authors	203

### ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**А.А. Безрукова<sup>1</sup>, Н.В. Спиридонова<sup>1</sup>, М.А. Каганова<sup>1</sup>, Д.А. Галкина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Самара

Для цитирования: Безрукова А.А., Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Галкина Д.А. Особенности микробиоты плаценты при доношенной беременности // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 7–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.7-14>

Поступила: 10.06.2020

Одобрена: 04.08.2020

Принята: 14.09.2020

■ **Цель исследования** — изучить микробный пейзаж плаценты при доношенной беременности и неповрежденных плодных оболочках.

**Материалы и методы.** На базе ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова у 19 беременных в сроке 37–41 неделя с неповрежденными плодными оболочками во время elective кесарева сечения проводился забор тканей плаценты на ПЦР-РВ следующих микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Lep-totrihia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*, *Mycoplasma genitalium*.

**Результаты.** При физиологически протекающей доношенной беременности возможно присутствие общей бактериальной массы  $10^{3,9}$ – $10^{3,7}$  ГЭ/образец на плаценте, что является вариантом нормы. Стерильные плаценты встречались в 21,1 % случаев. Неидентифицируемые стандартной панелью «Фемофлор-16» «неизвестные» микроорганизмы выявлены в 52,6 % случаев. В остальных случаях при целом плодном пузыре в тканях плаценты выявлены представители *Enterobacteriaceae spp.* ( $10^{2,6}$  ГЭ/образец). Присутствие *Lactobacillus spp.* в тканях плаценты при интактных оболочках не характерно.

**Заключение.** При физиологически протекающей доношенной беременности возможно выявление методом ПЦР-РВ небольшого количества бактериальной массы, в составе которой наиболее часто встречаются представители *Enterobacteriaceae spp.*

■ **Ключевые слова:** беременность; Фемофлор; плодные оболочки; плацента; полимеразная цепная реакция; ДНК-технологии; микробиота.

### FEATURES OF THE MICROBIOTA OF PLACENTA IN FULL-TERM PREGNANCY

**А.А. Bezrukova<sup>1</sup>, N.V. Spiridonova<sup>1</sup>, M.A. Kaganova<sup>1</sup>, D.A. Galkina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Samara City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Samara, Russia

For citation: Bezrukova AA, Spiridonova NV, Kaganova MA, Galkina DA. Features of the microbiota of placenta in full-term pregnancy. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(5-6):7–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.7-14>

Received: 10.06.2020

Revised: 04.08.2020

Accepted: 14.09.2020

■ **Objective:** to study the microbial landscape of the placenta in full-term pregnancy and intact fetal membranes.

**Materials and methods.** 19 pregnant women in the gestational age of 37–41 weeks with intact membranes underwent elective cesarean section at Samara City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov. Their placental tissues were

collected and RT-PCR tests for *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobiumvaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*, *Mycoplasma henitalium* were performed.

**Results.** In case of physiological full-term pregnancy the total bacterial mass can be  $10^{3.9}$ - $10^{3.7}$  GE/sample on the placenta, it is a normal variant. Sterile placentas were found in 21.1% of cases. "Unknown" microorganisms were revealed in 52.6% of cases, they were unidentified by the standard panel "Femoflor-16". In other cases *Enterobacteriaceae spp.* ( $10^{2.6}$  GE/sample) were found in the placental tissues in patients with intact fetal membrane. The presence of *Lactobacillus spp.* in the placental tissues with intact membranes is not typical.

**Conclusion.** RT-PCR test allow to reveal a small amount of bacterial mass in the placental tissue in case of physiological full-term pregnancy, in which the representatives of *Enterobacteriaceae spp.* are often time detected.

■ **Keywords:** pregnancy; Femoflor; fetal membranes; placenta; polymerase chain reaction; DNA-technology; microbiota.

## Введение

В современном акушерстве вопрос существования плацентарной микробиоты и ее регулирующего влияния на беременность по-прежнему спорный. Если в прошлом столетии считалось, что плацента, плодные оболочки и околоплодные воды в норме должны быть стерильными [6, 11, 13, 15, 17, 18, 37], то уже в начале 2000-х годов стали появляться работы, свидетельствующие в пользу существования уникального плацентарного микробиома [35, 38]. Было обнаружено, что плацентарные микробы могут быть имплантированы в плаценту через урогенитально-плацентарный, желудочно-кишечно-плацентарный и орально-плацентарный пути [5, 12, 26, 30, 37]. Анализ полости матки при гистерэктомиях также продемонстрировал ее нестерильность [8]. Микробиота плаценты и околоплодных вод может играть как положительную роль, подготавливая иммунную систему плода к внеутробному существованию, так и отрицательную, так как многие микроорганизмы четко ассоциированы с абортми, хориоамнионитом, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами и мертворождением [3, 10, 14, 33, 34]. Основными факторами, влияющими на микробиологию плаценты, являются ожирение, гестационный сахарный диабет, пробиотики и антибиотики во время беременности [3, 32]. Научному миру еще предстоит разобраться в особенностях микробиоты фетоплацентарного комплекса и ее влияния на развитие осложнений гестации, материнскую и перинатальную заболеваемость, поэтому исследование микробного пейзажа плаценты при физиологически протекающей доношенной беременности с интактными плодными оболочками представляет интерес, так как может быть взято за исходный ориентир нормы,

исходя из которого впоследствии будут формироваться представления о патологической микробиоте, ассоциированной с акушерскими осложнениями.

**Цель исследования** — изучить микробный пейзаж ткани плаценты при доношенной беременности с помощью ПЦР в режиме реального времени.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на базе родильных отделений ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Самары, в него были включены 19 беременных в сроке гестации 37–41 неделя. Все пациентки были родоразрешены путем кесарева сечения в плановом порядке, показаниями к которой были: неправильное положение и предлежание плода, наличие рубца на матке после предыдущего кесарева сечения либо миомэктомии, бесплодие в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом или возрастом.

Критерии исключения:

- 1) беременные, относящиеся к группе высокого риска, согласно порядку оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология» № 572 от 01.11.2012 г., по соматической патологии (сахарный диабет, гестационный диабет), особенностям плацентации;
- 2) наличие острых и обострение хронических воспалительных заболеваний, в том числе наличие кольпита;
- 3) антибактериальная терапия во время беременности.

Всем пациенткам было выполнено исследование образца плаценты методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (набор «Фемофлор-16») и применения детектирующего амплификатора ДТ-96 производства ООО «НПО ДНК-Технология» (РУ ФСР 2009/04663, патент № 2362808

от 13.02.08). ПЦР-исследования были выполнены на базе лаборатории научного отдела компании ООО «НПФ ДНК-Технология». Во время кесарева сечения плаценту извлекали и в пределах операционного поля в стерильных условиях проводили забор образца. Посередине расстояния от места прикрепления пуповины до наиболее отдаленной точки края плаценты с помощью стерильного конхотома с диаметром рабочей поверхности 9,4 мм отсекали стандартный образец ткани плаценты, с захватом всей толщи плаценты (амнион, хорионическая пластинка, ворсинка и базальная пластинка), который затем помещали в пробирку 1,5 мл эппендорф с транспортной средой («Проба-Рapid» производства ООО «НПО ДНК-Технология»). Исходно методика «Фемофлор-16» была разработана для оценки состояния влагалища, нами использовалась с целью оценки микробного состава плаценты. Данная технология предусматривает анализ биоты различных биотопов, также она может быть применена для анализа микрофлоры плодных оболочек [1, 2, 4]. Методика «Фемофлор-16» включает в себя определение следующих микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotellabivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*, *Mycoplasma henitalium*.

При анализе оценивался контроль взятия материала (КВМ), который во всех случаях был адекватным (более  $10^4$  ГЭ/образец), определялась общая бактериальная масса (ОБМ) — лабораторная ОБМ, *Lactobacillus spp.* и остальных вышеперечисленных видов, входящих в данную панель. Количественная оценка выявленных микроорганизмов приводилась как в абсолютных, так и в относительных показателях к лабораторной ОБМ. Расчетная ОБМ представляет собой суммарное количество микроорганизмов в процентах. Абсолютный показатель — количество ДНК искомого микроорганизма в образце, выраженное в геном-эквивалентах (ГЭ), представленное в виде десятичного логарифма (lg). Относительная частота представляет количество выявленного микроорганизма по отношению к лабораторной ОБМ в процентах.

Со всех плацент интраоперационно также производился забор мазка на бактериологиче-

ское исследование в пробирки для культивирования на стандартных средах для аэробов и анаэробов.

**Статистический анализ.** Обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0, SPSS 13. Данные результатов ПЦР-РВ представлены как абсолютные количества в виде среднего десятичных логарифмов. Частота выявления микроорганизмов представлена в процентах, а также в относительных процентах лабораторной ОБМ. Количественные показатели представлены средним арифметическим ( $M$ ) со стандартным отклонением ( $\delta$ ). Сравнение абсолютного количества в группах выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни.

### Результаты исследования

Средний возраст обследуемых составил  $31,0 \pm 5,3$  года, частота первых родов составила 36,8 %, среднее количество беременностей на одну пациентку —  $2,47 \pm 1,71$ . Срок гестации —  $39,3 \pm 0,65$  нед. (39–40,5 нед.).

Все образцы имели хороший контроль взятия мазка (КВМ):  $10^{6,0}$  ГЭ/образец (минимум  $10^{3,7}$  ГЭ/образец, максимум  $10^{6,6}$  ГЭ/образец). Результаты анализа ПЦР-РВ образцов плаценты представлены в таблице.

Выявлены значимые различия между лабораторной и расчетной ОБМ. Лабораторная ОБМ была выше ( $10^{4,01} \pm 10^{3,92}$  ГЭ/образец), чем расчетная ( $10^{2,58} \pm 10^{2,18}$  ГЭ/образец;  $U = 3,09$ ;  $p = 0,002$ ). Частота выявления лабораторной ОБМ составила 15 случаев (79 %), частота положительной расчетной ОБМ была ниже — в 5 случаях (26 %) при  $p \leq 0,001$ , то есть результат лабораторной ОБМ соответствовал результату расчетной.

Стерильные плаценты (лабораторная и расчетная ОБМ не определяются) были выявлены в 4 случаях (21,1 %). Наибольшую частоту составляли так называемые неизвестные виды — 10 случаев (52,6 %). Под «неизвестными» видами мы понимали ситуации, когда лабораторная ОБМ определялась, то есть присутствовало наличие ДНК какой-либо микробной массы, а при подсчете расчетной ОБМ, то есть наличие ДНК 16 видов микроорганизмов, определяемых при помощи набора «Фемофлор-16», количество было меньше, соответственно разницу и составляли «неизвестные» виды (см. рисунок).

Из микроорганизмов, входящих в панель Фемофлор-16, в 5 случаях (26,3 %) выявлены представители *Enterobacteriaceae spp.*, что составило 26,3 %, в низком титре ( $10^{2,58}$  ГЭ/образец,

Таблица / Table

Распределение микроорганизмов плаценты при доношенной беременности, определенное методом ПЦР-РВ  
The distribution of placental microorganisms determined by RT-PCR in case of full-term pregnancy

Признак	Относительная частота, % (M ± m)	Абс. Ig (M)
Контроль взятия материала	–	6,00
Общая бактериальная масса лабораторная	100	4,01
Общая бактериальная масса расчетная	3,71 ± 0,19	2,58
<i>Lactobacillus spp.</i>	–	–
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3,71 ± 0,19	2,58
<i>Streptococcus spp.</i>	–	–
<i>Staphylococcus spp.</i>	–	–
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotellabivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	–	–
<i>Eubacterium spp.</i>	–	–
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	–	–
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	–	–
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	–	–
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	–	–
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	–	–
<i>Atopobiumvaginae</i>	–	–
<i>Candida spp.</i>	–	–
<i>Mycoplasma hominis</i>	–	–
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	–	–
<i>Mycoplasma genitalium</i>	–	–
Неизвестные виды	96,29 ± 0,19	3,99

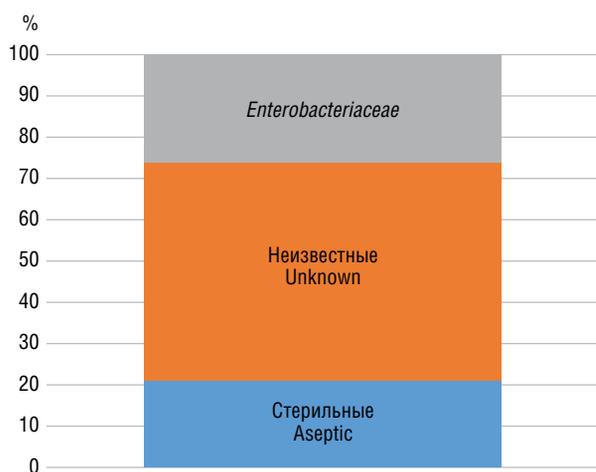


Рисунок. Частота выявления микроорганизмов в тканях плаценты при доношенной беременности

Figure. Detection rate of microorganisms in the placental tissues in full-term pregnancy

минимум  $10^{2,1}$  — максимум  $10^{3,2}$ ) относительная частота составила  $3,71 \pm 0,19$  %, при этом максимальный процент в соотношении приходился на «неизвестные» виды ( $96,3 \pm 0,19$  %).

Во всех случаях также проводилось бактериологическое исследование мазка с плацент. Роста микрофлоры в посевах не было во всех случаях, независимо от полученной ОБМ при анализе ПЦР-РВ.

### Обсуждение результатов

Появление современных методов исследования, таких как амплификация генов и секвенирование ДНК, позволило совершить прорыв в исследовании метагеномики, которая может идентифицировать геном хозяина с обитающими микроорганизмами в определенной эконисше. С внедрением новых методов во-

прос о существовании микробиоты плаценты и понятие, что есть его норма и патология при беременности, приобрел особую актуальность.

Более современные исследования с применением культуральных и метагеномных методик демонстрируют наличие микроорганизмов в полости матки и плаценте при физиологически протекающей беременности [5, 14, 23, 29, 30].

В ряде других исследований указывается, что существование плацентарной микробиоты весьма сомнительно, так как бактериальная колонизация имеет низкую биомассу и, следовательно, может являться просто результатом загрязнения [16, 21, 22].

Большинство микроорганизмов, населяющих человеческий организм, не растут *in vitro*, и поэтому исследование микробиома стало доступным только при использовании высокотехнологичных методов: секвенировании генома, ПЦР-диагностике. Проект «Микробиом человека» [32] был начат в 2008 г. Национальным институтом здоровья (NIH) с целью характеристики колонизации всего бактериального сообщества «Тело человека». Это позволило бы определить, существует ли связь между микробиомными изменениями и появлением специфических заболеваний [36].

Если в более ранних публикациях речь шла о *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* как обитателях нормальной кишечной микрофлоры в биоптатах плаценты [35], то сейчас при физиологически протекающей беременности во многих исследованиях доказано пребывание в тканях плаценты ДНК *Enterobacteriaceae spp.* [25, 33]. *Enterobacteriaceae spp.* и *Thermus* являются доминирующими в децидуальной ткани [25]. По результатам А.Л. Prince и соавт. [33], как правило, в плаценте выявляются *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Shigella*), *Lactobacillus* и *Propionibacteriaceae*. В ряде работ обнаружено возможное выявление *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* в околоплодных водах и в плацентах [7, 33]. В нашем исследовании мы выявили только представителей семейства *Enterobacteriaceae*, остальная часть ОБМ представлена неидентифицируемой ДНК бактерий.

Наличие *Lactobacillus* и *Propionibacterium* в плаценте, а также в кишечнике плода позволяет плоду проявлять толерантность к бактериям после рождения через феномен прайминга, поскольку он влияет на врожденную экспрессию гена иммунной реакции у плода и создание здорового микробиома у новорожденного [12, 33]. Однако в нашем исследовании бактерии выявлены не были. Доказано, что присутствие микробной колонизации

плаценты у большинства женщин без явных неблагоприятных перинатальных исходов подтверждает, что плацентарный микробиом может быть полезным [24, 30].

Секвенирование всего генома выявило, что плацента содержит уникальный микробиом, несколько похожий на оральный, а не вагинальный [5, 17]. Однако не совсем понятно: это сходство характерно для физиологически протекающей беременности, или связь реализуется при инфекциях пародонта и впоследствии приводит к повышению частоты осложнений [28, 33, 35]. Так, предполагаемая связь между дисбиозом полости рта и осложнениями беременности ставит в центр дискуссии вопрос о микробиоте плаценты: клинические исследования связи между гингивитом и преждевременными родами выявили наличие бактерий в очень старых структурах плаценты: виллезном дереве и базальной пластинке [39]. Предполагается, что бактерии могут передаваться из полости рта в плаценту гематогенным путем, а не восходящим путем из нижних половых путей. Наиболее распространенные изоляты из плаценты — *Protobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacteria* и *Tenericutes* [41], *Firmicutes* [25].

Культурально-зависимые исследования идентифицировали представителей родов *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* и *Mycoplasma genitalium* в плацентах женщин, родивших недоношенных детей с преэклампсией или без нее, что предполагает участие нескольких штаммов бактерий в патогенезе акушерских осложнений [31]. Как видно, все они являются участниками формирования бактериального вагиноза. Исследования плацентарной микробиоты при преждевременных родах на основе ДНК показали повышенное содержание видов *Burkholderia* и *Protobacteria*, а также *Actinomyces spp.* и других смешанных некультивируемых анаэробов [9, 27, 31]. Однако в случае хориоамнионита было зарегистрировано более высокое содержание *Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum* и *Ureaplasma parvum* [31]. У половины пациенток с преждевременными родами и положительной микробной культурой плаценты были выявлены типичные представители полости рта: *Bergeyella sp.*, *Clostridium sp.*, *Actinomyces sp.*, *Peptostreptococcus sp.* и *Candida albicans* [19, 20, 40].

В нашем исследовании были предприняты все меры по исключению загрязнения образцов (стерильное операционное поле, отсутствие контакта с кожными покровами); контрольные технические образцы в отличие от образцов плацентарной ткани не содержали ОБМ.

Таким образом, плацента содержит некую ДНК микроорганизмов. Возможно, это не та микробиота, о которой принято говорить, и компоненты которой могут быть культивированы при микробиологическом исследовании, но тем не менее этот орган находится не в стерильной среде и содержит признаки наличия микробного генетического материала. Несовпадение лабораторной ОБМ и суммарного количества идентифицированных микроорганизмов — рассчитанной ОБМ — говорит о том, что в исследуемом биоматериале присутствуют микроорганизмы, выявление которых не предусмотрено используемым набором реагентов.

Наше исследование подтвердило данные других авторов [25, 33, 41] о наиболее часто идентифицируемой *Enterobacteriaceae spp.* в плаценте при физиологически протекающей беременности; выявление *Lactobacillus* в плаценте является нехарактерной ситуацией при интактных плодных оболочках. Роста микрофлоры при микробиологическом исследовании выявлено не было. Это свидетельствует в пользу того, что либо на плаценте присутствуют трудно культивируемые на стандартных средах микроорганизмы, либо, возможно, плацента не содержит жизнеспособных бактерий, и фактически обнаруженный микробиом — это высвобожденное ДНК микроорганизмов.

## Выводы

При физиологически протекающей доношенной беременности в тканях плаценты допустимо присутствие микроорганизмов с общей бактериальной массой  $10^{4.0} \pm 10^{3.9}$  ГЭ/образец. В образцах плаценты нами выявлено преобладание лабораторной ОБМ над расчетной, то есть в анализах присутствовало ДНК микроорганизмов, неидентифицируемое стандартной панелью «Фемофлор-16» — «неизвестные» микроорганизмы (52,6 %). Стерильные плаценты при ПЦР-РВ встречались в 21 % случаев, тогда как при микробиологическом исследовании роста не было ни в одном случае. В норме при целом плодном пузыре на тканях плаценты могут определяться представители *Enterobacteriaceae spp.* ( $10^{2.6}$  ГЭ/образец).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

- Болдырева М.Н., Липова Е.В., Алексеев Л.П. и др. Характеристика биоты урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР в реальном времени // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. 58. — № 6. — С. 36–42. [Boldyreva MN, Lipova EV, Alexeev LP, et al. Features of urogenital tract's biota determined by means of real-time pcr among women of reproductive age. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2009;58(6):36–42. (In Russ.)]
- Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 57–65. [Voroshilina ES, Tumbinskaya LV, Donnikov AE, et al. Vaginal biocenosis in the context of view of quantitative polymerase chain reaction: what is its norm? *Obstetrics and gynecology*. 2011;(1):57–65. (In Russ.)]
- Попова Е.Н., Гордеев И.Г. Современные представления о микробиоме человека. Микробиота / под ред. Е.Л. Никонова, Е.Н. Попова. — М.: Медиа Сфера, 2019. — С. 5–19. [Popova EN, Gordeev IG. Sovremennyye predstavleniya o mikrobiome cheloveka. *Mikrobiota*. Ed. by E.L. Nikonova, E.N. Popova. Moscow: Media Sfera; 2019. P. 5–19. (In Russ.)]
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест фемофлор): медицинская технология. — М., 2011. — 36 с. [Sukhikh GT, Prilepskaya VN, Trofimov DYU, et al. Primneniye metoda polimeraznoy tsepnoy reaktsii v realnom vremeni dlya otsenki mikrobiotsenoza urogenitalnogo trakta u zhenshchin (test femoflor): meditsinskaya tekhnologiya. Moscow, 2011. 36 p. (In Russ.)]
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;(6):237ra265. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Ansbacher R, Boyson WA, Morris JA. Sterility of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;99:394–396. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)34549-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)34549-5).
- Bagga R, Arora P. Genital micro-organisms in pregnancy. *Front. Public Health*. 2020;(8):225. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00225>.
- Mitchell CM, Haick A, Nkwopara, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):611.e1–611.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>.
- Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, et al. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *Int J Womens Health*. 2017;(9):551–559. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S142730>.
- Chen HJ, Gur TL. Intrauterine microbiota: Missing, or the missing link? *Trends Neurosci*. 2019;42:402–413. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.03.008>.
- Cherouny PH, Pankuch GA, Botti JJ. Occult intraamniotic infection at the time of midtrimester genetic amniocentesis: A reassessment. *Infect Dis Obstet*

- Gynecol.* 1994;2:136–139. <https://doi.org/10.1155/S1064744994000530>.
12. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>.
  13. Fernandez H, Montuclard B, Guibert M. Does intraamniotic infection in the early phase of the second trimester really exist? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1077–1078.
  14. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1358–1363. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.037>.
  15. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, et al. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: Evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and associations with spontaneous early (32 weeks) preterm delivery. *J Perinat Med.* 2012;(4):329–343. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0034>.
  16. Goffau MC, Lager S, Sovio U, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019;(572):1–21. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1451-5>.
  17. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;(342):1500–1507. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422007>.
  18. Han YW, Shen T, Chung P, et al. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth. *J Clin Microbiol.* 2009;(47):38–47. <https://doi.org/10.1128/JCM.01206-08>.
  19. Tuominen H, Rautava S, Syrjänen S, et al. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa. *Sci Rep.* 2018;8(1):9787. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27980-3>.
  20. Ren H, Du M. Role of maternal periodontitis in preterm birth. *Front Immunol.* 2017;(8):139. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00139>.
  21. Theis KR, Romero R, Greenberg JM, et al. No consistent evidence for microbiota in murine placental and fetal tissues. *mSphere.* 2020;5(1):e00933-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00933-19>.
  22. Theis KR, Romero R, Winters AD, et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;29:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.018>.
  23. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome.* 2016;(4):29. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0172-3>.
  24. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome.* 2018;(6):196. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0575-4>.
  25. Lihong Zhu, Fei Luo, Wenjing Hu, et al. Bacterial communities in the womb during healthy pregnancy. *Front Microbiol.* 2018;(9):2163. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02163>.
  26. Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome.* 2018;(6):87. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0475-7>.
  27. Sanz M, Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: Consensus report of the joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl.):164–169. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340016>.
  28. Martinez CA, Romano-Keeler J, Zackular JP, et al. Bacterial DNA is present in the fetal intestine and overlaps with that in the placenta in mice. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197439>.
  29. Neuman H, Koren O. The pregnancy microbiome. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017;(88):1–9. <https://doi.org/10.1159/000455207>.
  30. Parnell LA, Briggs CM, Cao B, et al. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep.* 2017;(7):11200. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11514-4>.
  31. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, et al. Maternal health and the placental microbiome. *Placenta.* 2017;54:30–37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>.
  32. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009;(12):2317–2323. <https://doi.org/10.1101/gr.096651.109>.
  33. Prince AL, Ma J, Kannan PS, et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):627.e1–627.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.193>.
  34. Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;(22):636–639. <https://doi.org/10.1080/14767050902784171>.
  35. Satokari R, Gronroos T, Laitinen K, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48(1):8–12. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x>.
  36. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: A new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):165–175. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.024>.
  37. Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res.* 2005;(57):404–411. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000153869.96337.90>.
  38. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):226.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.018>.
  39. Vanterpool SF, Been JV, Houben ML, et al. Porphyromonas gingivalis within placental villous mesenchyme

- and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146157>.
40. Wang YL, Liou JD, Pan WL. Association between maternal periodontal disease and preterm delivery and low birth weight. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52(1):71–76. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2013.01.011>.
41. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, et al. Women and their microbes: The unexpected friendship. *Trends Microbiol*. 2017;26(1):16–32. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.008>.

#### ■ Информация об авторах

*Алина Андреевна Безрукова* — ассистент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: bezrukovaa@yandex.ru.

*Наталья Владимировна Спиридонова* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: nvspiridonova@mail.ru.

*Мария Александровна Каганова* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: mkaganova@yandex.ru.

*Дарья Анатольевна Галкина* — врач — акушер-гинеколог. ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Самара. E-mail: darya.golubeva.1992@mail.ru.

#### ■ Information about the authors

*Alina A. Bezrukova* — assistant of the Department of Food Hygiene with a Course of Hygiene for Children and Adolescents. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: bezrukovaa@yandex.ru.

*Natalya V. Spiridonova* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, IPE. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: nvspiridonova@mail.ru.

*Maria A. Kaganova* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, IPE. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: mkaganova@yandex.ru.

*Darya A. Galkina* — MD, Obstetrician-Gynecologist. Samara City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Samara, Russia. E-mail: darya.golubeva.1992@mail.ru.

## ANALYSIS OF THE FACTORS AFFECTING THE DURATION OF THE LATENT PERIOD FROM THE MOMENT OF PRELABOR RUPTURE OF MEMBRANES TO THE ONSET OF LABOR

**M.A. Kaganova, N.V. Spiridonova**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Kaganova MA, Spiridonova NV. Analysis of the factors affecting the duration of the latent period from the moment of prelabor rupture of membranes to the onset of labor. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):15–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.15-24>

Received: 15.07.2020

Revised: 19.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **Introduction.** Premature rupture of membranes during full-term pregnancy represents an increased risk of septic complications for both the mother and the fetus due to the prolongation of the latency period, the period from the discharge of amniotic fluid till the onset of labor.

**Purpose of the study:** to assess the factors affecting the duration of the latent period (from the moment of discharge of amniotic fluid to the development of labor) during full-term pregnancy.

**Materials and methods.** A prospective analysis of the labor of 136 patients with premature rupture of membranes and full-term pregnancy (37-42 weeks) of low and moderate risk groups, without contraindications for vaginal birth was carried out. Patients with Bishop's cervical score less than or equal to 7 points made up the main group (70 pregnant women). Patients with "mature cervix" were included in the comparison group (66 cases). The analysis of the duration of the latent period was carried out with the use of correlation and regression analysis.

**Results.** The time from the moment of discharge of amniotic fluid to the onset of regular labor in the group with a cervix  $\leq 7$  Bishop points was  $7.82 \pm 4.53$  hours, while in the group with a cervix  $\geq 8$  Bishop points it was  $4.4 \pm 3.23$  hours ( $T = -5.02$ ;  $p < 0.001$ ). The most significant effect on the duration of the latency period was the assessment of the cervix according to Bishop scale ( $r = -0.48$ ;  $p < 0.001$ ), the gestational age was in the second place ( $r = -0.23$ ;  $p = 0.08$ ). In patients who didn't take mifepristone, the main factors influencing the duration of the latency interval were fetal weight ( $r = -0.31$ ;  $p = 0.004$ ) and gestational age ( $r = -0.29$ ;  $p = 0.008$ ); the increase in these parameters led to the decrease in the latency interval. Women who received 200 mg mifepristone in labour had a significant positive correlation with maternal age ( $r = 0.36$ ;  $p = 0.04$ ), negative with maternal weight ( $r = -0.42$ ;  $p = 0.01$ ) and cervical Bishop score ( $r = -0.48$ ;  $p = 0.004$ ). Women in labor with the longest latency interval, who received mifepristone in a daily dosage of 400 mg, have an inverse correlation for the gestational age ( $r = -0.39$ ;  $p = 0.09$ ), connection with the degree of cervical maturity, age, constitutional features, gestational age was not revealed.

**Conclusion.** The main predictors of the duration of the latency period of premature rupture of membranes at full-term pregnancy were the degree of cervical maturity according to Bishop scale, gestational age and fetal weight at birth.

▪ **Keywords:** pregnancy; premature rupture of membranes; caesarean section; labor abnormalities; amniotic fluid; oxytocin.

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛАТЕНТНОГО ПРОМЕЖУТКА ОТ МОМЕНТА ОТХОЖДЕНИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ДО РАЗВИТИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

**M.A. Каганова, Н.В. Спиридонова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Каганова М.А., Спиридонова Н.В. Анализ факторов, влияющих на продолжительность латентного промежутка от момента отхождения околоплодных вод до развития родовой деятельности // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 15–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.15-24>

Поступила: 15.07.2020

Одобрена: 19.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Введение.** Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности представляет собой повышенный риск септических осложнений как для матери, так и для плода за счет увеличения продолжительности безводного периода, основную долю в котором составляет латентный период — время от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности.

**Цель исследования** — оценить факторы, влияющие на продолжительность латентного периода (от момента отхождения околоплодных вод до развития родовой деятельности) при доношенной беременности.

**Материалы и методы.** Проведен проспективный анализ течения родов у 136 пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек и доношенной беременностью (срок 37–42 недели) низкой и умеренной групп риска, без противопоказаний к родам через естественные родовые пути. Пациентки с оценкой шейки матки  $\leq 7$  баллов по Бишопу составили основную группу (70 беременных). Пациентки со «зрелой шейкой матки» составили группу сравнения (66 случаев). Анализ продолжительности латентного периода выполнен с помощью корреляционного и регрессионного анализа.

**Результаты.** Время от момента отхождения околоплодных вод до начала регулярной родовой деятельности в группе с оценкой шейки матки  $\leq 7$  баллов по Бишопу составило  $7,82 \pm 4,53$  ч, тогда как в группе с оценкой шейки матки  $\geq 8$  баллов по Бишопу —  $4,4 \pm 3,23$  ч ( $T = -5,02$ ;  $p < 0,001$ ). Наиболее значимо на продолжительность латентного периода влияли оценка шейки матки по Бишопу ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,001$ ), на втором месте — срок беременности ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,08$ ). У пациенток, не получавших мифепристон, основными факторами, влияющими на продолжительность латентного промежутка, являлись вес плода ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,004$ ) и срок беременности ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,008$ ); увеличение этих параметров приводило к сокращению латентного промежутка. Роженицы, получившие мифепристон 200 мг, имели значимую положительную корреляцию с возрастом матери ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,04$ ), отрицательную с весом матери ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,01$ ) и оценкой шейки матки по Бишопу ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,004$ ). У рожениц с максимально длительным латентным промежутком, получивших мифепристон в суточной дозировке 400 мг, выявлена обратная корреляция для срока беременности ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,09$ ), связи со степенью зрелости шейки матки, возрастом, конституциональными особенностями, сроком гестации выявлено не было.

**Заключение.** Основными предикторами, влияющими на продолжительность латентного периода при преждевременном разрыве плодных оболочек и доношенной беременности, можно считать: степень зрелости шейки матки по Бишопу, срок беременности и масса плода при рождении.

■ **Ключевые слова:** беременность; преждевременный разрыв плодных оболочек; кесарево сечение; аномалии родовой деятельности; околоплодные воды; окситоцин.

## Introduction

According to various authors, the incidence of premature rupture of membranes during full-term pregnancy ranges from 8.2% to 19.6% [7, 20]. The main problem with this complication lies in choosing the optimal approach for managing female patients, since long-term expectant approaches are hazardous for the development of septic complications in the mother and fetus [1, 3, 19, 23]. With the active management of labor, the probability of labor abnormalities, obstetric injuries, surgical interventions, and signs of fetal distress increases [11, 25].

The prolongation of the rupture to delivery interval often leads to labor complications (metrorynia or accelerated labor and poor and disorganized uterine contraction strength), which aggravates the condition of the fetus and in some cases requires surgical delivery [3, 4, 6, 19].

The duration of an anhydrous interval largely depends on the duration of the latent period, which is the period from the moment of amniotic fluid leak to the onset of active labor. Analysis of factors affecting the latent period and the search for options for modifying these factors are urgent tasks of modern obstetrics.

According to most international guidelines, premature rupture of membranes (PROM) is

considered an indication of labor induction [17, 21, 22, 24]. However, the expectant time can vary in different countries from 6 to 48 h. In Russia, currently, no clinical protocol is approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, governing the management of childbirth in patients with full-term pregnancy and PROM. Accordingly, most obstetric institutions are guided by the clinical guidelines of the Academician V.I. Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology “Premature rupture of membranes. Premature leak of amniotic fluid” [2], in which two variants of the approach are available, depending on the degree of maturity of the cervix. With a mature cervix, the expectant approach for 6 h is applied, after which labor is induced with oxytocin. With an immature or insufficiently mature cervix, its preparation starts with using fepristone antigestagens at a dose of 200 mg, followed by an assessment of the obstetric situation and, if necessary, repeated administration of mifepristone after another 6 h.

**The study aimed** to assess the factors influencing the duration of the latent period from the moment of amniotic fluid leak to labor onset in full-term pregnancy.

## Materials and methods

We performed a prospective analysis of the course of labor in 136 patients with PROM and full-term pregnancy (37–42 weeks), admitted from home with amniotic fluid leak. Thus, the criteria for the inclusion of patients in the study were full-term singleton pregnancy, cephalic presentation, absence of contraindications for vaginal delivery, and pre-labor leakage of amniotic fluid.

The exclusion criteria from the study were high-risk pregnant women, according to the procedure for providing care in “Obstetrics and Gynecology” No. 572 dated 11/01/2012 [8], a scar on the uterus after surgery and a cesarean section, and gynecological diseases. During the previous 2 days, vaginal examinations and any interventions on the cervix were excluded.

According to the clinical protocol “Premature rupture of membranes. Premature leakage of amniotic fluid” [2], in case of PROM with full-term or close to full-term pregnancy and “mature” cervix ( $\geq 8$  points according to Bishop), the expectant approach for 4–6 h is recommended, with further assessment of the situation and oxytocin induction, if necessary. As for the immature and insufficiently mature cervix ( $\leq 7$  points according to Bishop), an active expectant approach was adopted in the study group, which included the administration of 200 mg mifepristone twice, immediately upon admission of the pregnant woman and 6 h after the first dose. Before the second drug dose and another after 6 h, the state of the cervix was assessed. Depending on the nature of the structural changes in the cervix, oxytocin labor induction was applied. Pregnant women with mature cervix made up the comparison group ( $n = 66$ , 48.5%), and patients with immature and insufficiently mature cervix were included in the main group ( $n = 70$ , 51.5%). The division of groups according to this principle was based on international guidelines, which represent two gradations depending on the presence of structural changes in the cervix, i.e., unfavorable in case with up to 8 points, and favorable in case with  $\geq 8$  points [10, 14]. In the absence of changes at the time of cervical maturation after the intake of mifepristone (total dosage of 400 mg) or in the absence of adequate labor at 4 h after intravenous infusion of oxytocin, delivery by cesarean section was raised. Patients with delivery by cesarean section were excluded from the study.

According to previous studies, the prolongation of membrane rupture to delivery interval is fraught with an increased risk of septic complications in both the mother and newborn. Accordingly, the choice of the optimal approach for the management of patients with pre-labor leak of amniotic fluid in full-term pregnancy includes identifying a balance between the optimal moment of the onset of labor induction and a decrease in its aggressive effect on the fetus and myometrium. In this study, we assessed the most significant factors affecting the duration from the moment of amniotic fluid leak to the onset of active labor, namely, age, anthropometric parameters of the pregnant woman, number of previous pregnancies, parity of births, condition of the cervix, and fetal weight.

**Statistical analysis.** The study results were processed using the Statistica 10.0, SPSS 13 software. The mean ( $M$ ) was used to describe quantitative data, and the standard deviation ( $\sigma$ ) was used as an interval estimate. In case of correspondence to the normal distribution, the means were compared using Student's  $t$ -test. In the absence of correspondence with the normal distribution, the means in the groups were analyzed using the Mann–Whitney test. Qualitative parameters were given as absolute frequencies and percentages. Qualitative parameters were analyzed using contingency tables, using chi-square test and two-tailed Fisher's test. The analysis of relationships between quantitative parameters was performed using Pearson's correlation analysis, and a multivariate regression model was also constructed. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

## Study results

The analysis results revealed no significant differences between the compared groups (Table 1). The average age values of pregnant women in the main and comparison groups were  $28.37 \pm 5.51$  and  $28.28 \pm 4.77$  years, respectively ( $T = 0.10$ ;  $p = 0.91$ ). Height and weight indicators were also comparable, and 14 (20%) and 12 (18%) women had a body mass index of  $>30$ , respectively ( $\chi^2 = 0.07$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.78$ ). The reproductive history did not differ significantly in the groups; primiparous patients were predominant in both groups, with 49 (70%) and 46 (69.6%) patients, respectively ( $\chi^2 = 0.001$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.97$ ).

The gestational age in the groups was not significantly different. There were 14 (20%) and 14 (21.2%) patients with gestational age up to

Table 1 / Таблица 1

Characteristics of the study groups  
Характеристика исследуемых групп

Sign	Main group (n = 70)		Comparison group (n = 66)		Note
	m	σ	m	σ	
Age, years	28.37	5.44	28.28	4.77	T = 0.10; p = 0.91
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27.03	3.92	27.15	4.37	T = -0.18; p = 0.85
Gestational age, weeks	38.73	1.14	39.00	1.34	T = -1.27; p = 0.20
Average number of pregnancies per woman	1.77	1.09	1.88	1.18	Z = -0.33; p = 0.73
Average number of therapeutic abortions per woman	0.17	0.45	0.24	0.56	Z = -0.42; p = 0.67
Average number of ectopic pregnancies per woman	0.03	0.17	0.03	0.17	Z = -0.01; p = 0.98
Average number of spontaneous miscarriages per woman	0.16	0.40	0.12	0.33	Z = 0.23; p = 0.81
Average number of births per woman	0.41	0.71	0.48	0.83	Z = -0.18; p = 0.85

38 weeks, 15 (21.4%) and 22 (33.3%) patients with gestational age >40 weeks; pregnant women at 38–41 weeks of gestation recorded the highest number ( $\chi^2 = 2.91$ ; df = 2; p = 0.23).

The time from the amniotic fluid leak to the onset of active labor in the main group was  $7.82 \pm 4.53$  h, while this indicator was  $4.4 \pm 3.23$  h in the comparison group (T = -5.02; p < 0.001). In the majority of patients in the main group (41 cases, 58.5%), labor developed after  $\geq 6$  h from the rupture of membranes (Fig. 1), and in the comparison group, in 50 patients (75.7%), labor activity developed earlier than 6 h of the rupture to delivery interval ( $\chi^2 = 21.03$ ; df = 3; p < 0.000).

In the main group, 16 (22.8%) patients had spontaneous active labor, without mifepristone, after  $6.33 \pm 1.25$  h, but the cervix had an average Bishop score of  $4.5 \pm 1.6$  points. In four of them, the Bishop cervical score was <4 points, but this is an exception to the rule, since the duration of the latent period from the moment of amniotic fluid leak to labor onset had a significant inverse correlation with the Bishop cervical score (r = -0.48; p = 0.000). The remaining 54 (77.1%) patients of the main group received the first tablet of mifepristone, and only 20 (28.8%) patients received the second tablet after 6 h, since the majority of patients after the intake of the first tablet of mifepristone had active labor (Fig. 2). Thus, in patients who

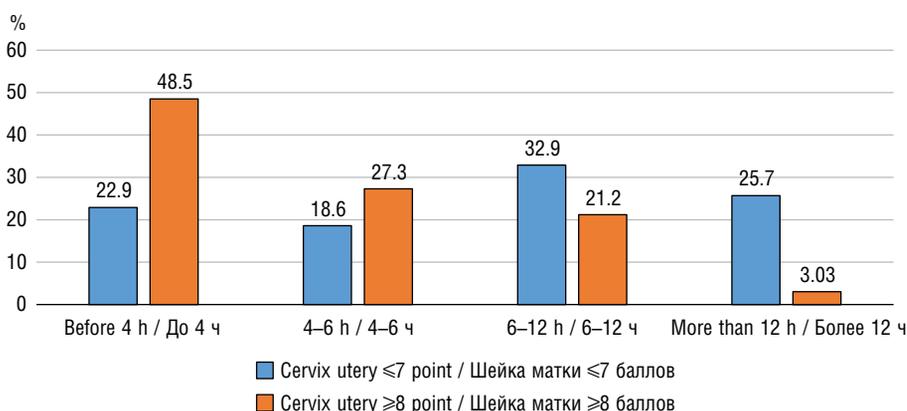


Fig. 1. The time from the moment of the prelabor rupture of membranes to the onset of labor in groups of patients

Рис. 1. Время от момента отхождения околоплодных вод до начала родовой деятельности в группах

received one tablet of mifepristone, labor started after  $6.20 \pm 2.82$  h, and in those who received two tablets, labor commenced  $11.76 \pm 2.72$  h after the amniotic fluid leak. In 12 patients, intravenous administration of oxytocin was required for labor induction.

To identify the factors that affect most significantly the duration of the latent period from the moment of amniotic fluid leak to labor onset, we constructed a correlation matrix (Table 2).

As regards the strength of the relationship and significance, the assessment of the cervix on the Bishop scale at the time of amniotic fluid leak ( $r = -0.48$ ;  $p < 0.001$ ) with an inversely proportional relationship ranked first. The weight of the fetus ( $r = -0.22$ ;  $p = 0.006$ ) ranked second because the greater the weight of the fetus, the shorter the duration of the latent period, which can be due to the more intense pressure of the fetus with a greater mass on the lower segment and cervix. That is, in the process of labor onset, the mechanical component of the pressure of the presenting part is extremely important. Gestational age is also significant, as the longer the gestational age, the higher is the probability that the cervix

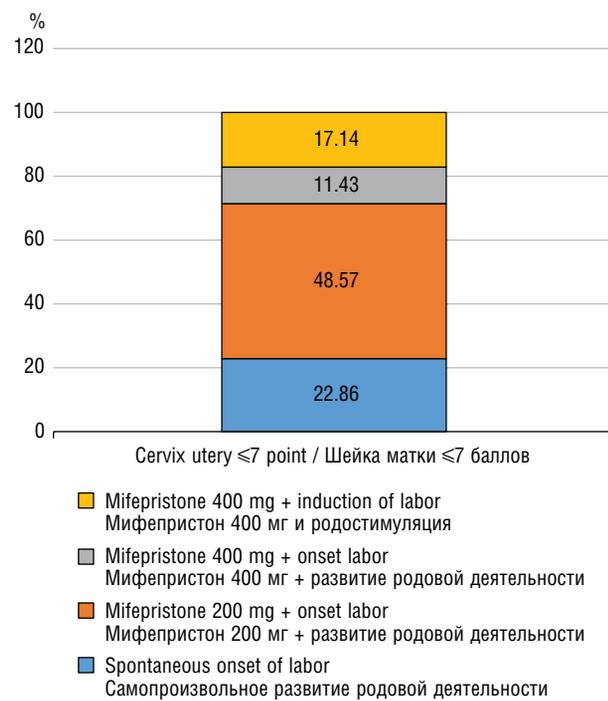


Fig. 2. The ratio of patients in the main group depending on the methods of labour induction

Рис. 2. Соотношение пациенток в основной группе в зависимости от методов индукции родов

Table 2 / Таблица 2

Correlation matrix of the main clinical and medical history indicators and latent period from the moment of pre-labor rupture of membrane to labor onset,  $r(p)$

Корреляционная матрица основных клинико-анамнестических показателей и времени от момента излития околоплодных вод до начала родовой деятельности,  $r(p)$

Sign	Age	Mother's height	Mother's weight	Birth parity	Fetal weight	Cervix (Bishop score)	Gestational age
Time of amniotic fluid leak to labor onset	0.04 (0.322)	<b>0.19</b> ( <b>0.014</b> )	0.00 (0.482)	-0.02 (0.431)	<b>-0.22</b> ( <b>0.006</b> )	<b>-0.48</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>-0.23</b> ( <b>0.008</b> )
Age	1.00	-0.03 (0.374)	0.03 (0.375)	<b>0.55</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	0.08 (0.175)	-0.09 (0.147)	-0.098 0.256
Mother's height	-0.03 (0.374)	1.00	<b>0.26</b> ( <b>0.001</b> )	0.03 (0.355)	-0.07 (0.225)	<b>-0.31</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-0.06 0.482
Mother's weight	0.03 (0.375)	<b>0.26</b> ( <b>0.001</b> )	1.00	-0.03 (0.378)	<b>0.29</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>-0.17</b> ( <b>0.027</b> )	0.12 (0.156)
Birth parity	<b>0.55</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	0.03 (0.355)	-0.03 (0.378)	1.00	-0.03 (0.383)	0.02 (0.390)	<b>-0.24</b> ( <b>0.005</b> )
Fetal weight	0.08 (0.175)	-0.07 (0.225)	<b>0.29</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	-0.03 (0.383)	1.00	0.08 (0.184)	<b>0.57</b> ( <b>&lt;0.001</b> )
Cervix (Bishop score)	-0.09 (0.147)	<b>-0.31</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	<b>-0.17</b> ( <b>0.027</b> )	0.02 (0.390)	0.08 (0.184)	1.00	0.10 (0.245)
Gestational age	-0.09 0.256	-0.06 0.482	0.12 0.156	<b>-0.24</b> ( <b>0.005</b> )	<b>0.57</b> ( <b>&lt;0.001</b> )	0.10 (0.245)	1.00

Note. Bold font indicates significant correlations.

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляции.

Table 3 / Таблица 3

Coefficients of the regression model indicating the dependence of the duration of the period from the time of premature rupture of membranes to labor onset in the entire cohort

Коэффициенты регрессионной модели, отражающей зависимость продолжительности периода от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности во всей когорте

Predictors	<i>b</i>	beta	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	SE regr
Constant	2095.09		6.48	<0.001	0.27	222.5
Assessment of the cervix according to Bishop (score) — <i>X</i> <sub>1</sub>	-43.92	-0.47	-6.24	<0.001		
Gestational age (weeks) — <i>X</i> <sub>2</sub>	-37.32	-0.18	-2.40	0.017		

Note. *b*, equation coefficient; beta, standardized ratio; *t*, data which are used to evaluate significance of coefficients of the regression equation; *p*, significance of coefficients of the equation; *R*<sup>2</sup>, determination coefficient of the model; SE regr, standard mean square error of regression (minutes).

Примечание. *b* — коэффициент уравнения; beta — стандартизованные коэффициенты; *t* — статистика, по которой оценивается статистическая значимость коэффициентов регрессионного уравнения; *p* — статистическая значимость коэффициентов уравнения; *R*<sup>2</sup> — коэффициент детерминации модели; SE regr — стандартная ошибка регрессии (в минутах).

has a higher Bishop score. The duration from the moment of amniotic fluid leak to labor onset did not depend on the total number of pregnancies and parity of childbirth.

To construct a predictive model of the duration of the latent period from the moment of PROM to the onset of contractions, which was taken as the dependent variable, a regression analysis was performed. The above variables were included in the regression model as predictors. Mifepristone intake was excluded from the regression analysis due to the strong correlation (*r* = -0.74; *p* < 0.001) and logical connection with the cervix assessment.

As a result of the step-by-step analysis with ruling out, the most significant predictors were the assessment of the cervix according to the Bishop scale (score) and the gestational age at the time of amniotic fluid leak (Table 3).

Accordingly, the regression equation is as follows:

$$y = 2095.00 - 43.92X_1 - 37.32X_2.$$

where *y* is the latent period (time from PROM to the labor onset in minutes), *X*<sub>1</sub> is the assessment of the cervix according to Bishop (score), and *X*<sub>2</sub> is the gestational age (weeks).

Table 4 / Таблица 4

Correlation coefficients of the duration of the latent period from the moment of premature rupture of membranes to labor onset

Коэффициенты корреляции продолжительности периода от момента преждевременного разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности

Sign	Подгруппа 1 (n = 82)	Подгруппа 2 (n = 34)	Подгруппа 3 (n = 20)
Age	-0.18 (0.11)	<b>0.36 (0.04)</b>	0.26 (0.26)
Height	0.05 (0.66)	-0.11 (0.52)	0.32 (0.17)
Mother's weight	-0.16 (0.89)	<b>-0.42 (0.01)</b>	-0.23 (0.33)
Birth parity	-0.06 (0.61)	-0.73 (0.68)	-0.33 (0.16)
Fetal weight	<b>-0.31 (0.004)</b>	0.04 (0.81)	-0.08 (0.75)
Cervix (Bishop score)	-0.153 (0.169)	<b>-0.48 (0.004)</b>	-0.24 (0.32)
Gestational age	<b>-0.29 (0.008)</b>	-0.03 (0.87)	-0.39 (0.09)

Note. Bold font indicates statistically significant correlations.

Примечание. Bold font indicates significant correlations.

After stratification according to the characteristics of mifepristone intake, correlation and regression analyses were also performed (Table 4).

In patients who did not receive mifepristone (subgroup 1), the main factors influencing the latent interval duration were the weight of the fetus and gestational age; an increase in these parameters led to a reduction in the latent period. Puerperas who received 200 mg mifepristone (subgroup 2) had a significant positive correlation with maternal age and negative correlation with maternal weight and Bishop cervical score. As for the group with the longest latent period, these patients received mifepristone at a daily dosage of 400 mg (subgroup 3); an inverse correlation was revealed for gestational age at a significance level of  $p = 0.09$ .

## Discussion of results

According to the review by Diguisto [13], spontaneous delivery without any intervention was registered in 71% of the patients, 26.3% underwent labor induction, and 2.7% had cesarean section. Given the high incidence of spontaneous labor, PROM can be considered a physiological duplicate mechanism for labor onset. Most international recommendations do not define clearly the duration of the latent period (from amniotic fluid leak to the spontaneous labor onset), which would be physiological, in case where no medical interventions would have been indicated. In different countries, the safe duration of both the latent interval (time from the amniotic fluid leak to labor onset) and rupture to delivery interval as a whole differs [2, 5, 21, 22, 24, 26]. Thus, the supreme health authority of France and an expert group proposed a 12-h interval of rupture to delivery as the boundary between physiological case and a potentially hazardous situation [13].

According to Chandra et al. [12], the average duration of the latent period is  $18.94 \pm 17.11$  h without taking into account the degree of cervix maturity, exclusively under the condition of an expectant approach. In our study, the average duration of the latent period in the main group was  $7.82 \pm 4.53$  h, while in the comparison group, this indicator was  $4.4 \pm 3.23$  h, which we tend to associate with artificial limitation of the latent period and onset of labor induction.

As a result of the study, we did not reveal significant differences in age, anthropometric

data, reproductive history, including the parity of childbirth in patients with PROM and “immature”/“insufficiently mature” cervix (main group) and “mature” cervix (comparison group). According to the literature, the duration of the latent period reduces the high parity of births [15, 18], interval between previous births  $<2$  years, as well as the mother’s age, and gestational age [27]. By contrast, a study revealed that the first birth is associated with a shorter latent period in case of PROM in preterm birth [9].

The main factor influencing the duration of the latent period in both full-term and preterm pregnancies is the degree of cervical maturity [9, 16]. This study confirmed this pattern. In most pregnant women in the comparison group, where the cervical maturity was  $\geq 8$  points according to Bishop (75.8%), labor developed  $<6$  h after the amniotic fluid leak. In the main group, where the cervical maturity was  $\leq 7$  points according to Bishop (58.5%),  $>6$  h passed from the amniotic fluid leak to labor onset. Thus, women with an unprepared birth canal need nearly two times more time for the development of active labor. A mature cervix is one of the main factors in assessing the prospects for labor induction; labor developed spontaneously in all patients in the comparison group. In 22.8% of pregnant women in the main group, labor developed spontaneously on average within 6 h, despite the initially unpromising cervix. As a result, a fifth of pregnant women with an unpromising cervix, labor still develops within the next 6 h.

Correlation and regression analyses showed that the cervix score according to Bishop and then the weight of the fetus and gestational age have the most significant effect on the duration of the latent period from the moment of amniotic fluid leak to labor onset. The variability of this indicator by 27% is caused by the above factors.

In patients with insufficiently mature and immature cervix, who received 200 mg of mifepristone for cervical maturation (subgroup 2), the degree of cervical maturation was the most significant predictor influencing the duration of the latent period, and an inverse relationship was noted between the body weight and age of a female patient.

In patients who required repeated administration of mifepristone (subgroup 3), no significant effects of any of the predictors studied were identified. Apparently, in this case, some other factors must be taken into account.

## Conclusions

The main predictors influencing the duration of the latent period in PROM and full-term pregnancy were the degree of cervical maturity according to Bishop and gestational age. When stratified by the sign of induction of labor by mifepristone for patients who received a course dose of 400 mg mifepristone, no relation with the degree of cervical maturity, age, constitutional aspects, and gestational age was established.

*The authors declare no conflict of interest.*

## References

- Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова В.О. Преждевременное излитие околоплодных вод (современные взгляды на этиологию и патогенез, перспективы прогнозирования) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63. – № 3. – 2014. – С. 4–11. [Afanasiyeva MH, Bolotskih VM, Polyakova VO. Premature rupture of membranes (modern view to etiology and pathogenesis, prediction perspectives). *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014;63(3):4–11. (In Russ.)]
- Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Преждевременное излитие вод // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 123–134. [Baev OR, Vasilchenko ON, Kan NE, et al. Clinical guidelines for preterm amniorrhea. *Obstetrics and gynecology*. 2013;(9):123–134. (In Russ.)]
- Болотских В.М. Новые подходы к ведению беременности и родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке // Материалы Всероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – М.: Status Praesens, 2010. – 32 с. [Bolotskih VM. Novye podhody k vedeniyu beremennosti i rodov, oslozhnyonnyh prezhdevremennym izlitiem okoloplodnyh vod pri donoshennom sroke. Materialy Vserossijskogo nauchno-prakticheskogo seminar "Reproduktivnyj potencial Rossii: versii i kontraversii". Moscow: Status Praesens; 2010. 32 p. (In Russ.)]
- Болотских В.М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 32–33. [Bolotskih VM. Experience with mifepristone used in early amniorrhea. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2010;(3):32–33. (In Russ.)]
- Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: теория и практика. – СПб.: Эко-Вектор, 2018. – 191 с. [Bolotskih VM. Prezhdevremennoe izlitiye okoloplodnyh vod: teoriya i praktika. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2018. 191 p. (In Russ.)]
- Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: новый взгляд на ведение беременности доношенного срока, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, спецвып. – С. 21–22. [Bolotskih VM. Prezhdevremennoe izlitiye okoloplodnyh vod: novyj vzglyad na vedenie beremennosti donoshennogo sroka, oslozhnennoj prezhdevremennym izlitiem okoloplodnyh vod. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2011;60(S):21–22. (In Russ.)]
- Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 128–135. [Knyazeva TP. Causes and risk factors of premature rupture membranes. *Far Eastern State Medical University*. 2016;(2):128–135. (In Russ.)]
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154-prikaz>. [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 1 noyabrya 2012g. No. 572n "Ob utverzhdanii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya" (za iskljucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproductivnyh tekhnologij)". Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154-prikaz>. (In Russ.)]
- Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо. – М.: Status Praesens, 2011. – 38 с. [Radzinskij VE, Ordiyanc IM. Prezhdevremennyy razryv plodnyh obolochek. Informacionnoe pis'mo. Moscow: Status Praesens; 2011. 38 p. (In Russ.)]
- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstetrics and Gynecology*. 1964;(24):266–268.
- Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and obstetric complications of pregnancy are associated with increasing gestational age at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):155.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.08.040>.
- Chandra I. Third trimester preterm and term premature rupture of membranes: is there any difference in maternal characteristics and pregnancy outcomes?

- J Chin Med Assoc.* 2017;80(10):657–661. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.12.006>.
13. Diguisto C. Term prelabor rupture of membranes: CNGOF guidelines for clinical practice — Definition, epidemiology, complications and risk factors. *Gynécologie Obstétrique Fertilité and Sénologie.* 2020;48(1):19–23. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2019.10.016>.
  14. Ezebialu IU, Eke AC, Eleje GU, et al. Methods for assessing pre-induction cervical ripening. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;(6):CD010762. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010762.pub2>.
  15. Fankhauser C, Bürklin IF, Hodel M, Origlia Ikhilor P. Prelabour rupture of membranes at term: In- or outpatient management? A survey in birth institutions in the German-speaking part of Switzerland. *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie.* 2016;220(05):207–214. <https://doi.org/10.1055/s-0042-111016>.
  16. Hapangama D, Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002865.pub2>.
  17. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline [CG190]. Published date: 03 December 2014. Last updated: 21 February 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>.
  18. Kehl S, Weiss C, Dammer U, et al. Effect of premature rupture of membranes on induction of labor: A historical cohort study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(11):1174–1181. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121007>.
  19. Chacón KM, Mantha ASB, Clapp MA. Outpatient expectant management of term prelabor rupture of membranes: A retrospective cohort study. *Am J Perinatol.* 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400997>.
  20. Mynarek M, Bjellmo S, Lydersen S, et al. Prelabor rupture of membranes and the association with cerebral palsy in term born children: A national registry-based cohort study. *Pregnancy and Childbirth BMC.* 2020;20(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2751-3>.
  21. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. ACOG Committee Opinion No. 764. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e151–55. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003083>.
  22. Queensland Clinical Guidelines. Induction of labour. Available from: [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/641423/g-iol.pdf-388k-3.07.2018](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0020/641423/g-iol.pdf-388k-3.07.2018).
  23. Prelabor rupture of membranes. ACOG Practice Bulletin No. 188. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2018;(131):e1-14. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002455>.
  24. Short guide: Term prelabour rupture of membranes Induction of labor compared with expectant management for prelabour rupture of the membranes at term. Women's evaluations of induction of labor versus expectant management for prelabour rupture of the membranes at term. Available from: [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0039/736959/g-prom.pdf-140k-11.12.2018](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0039/736959/g-prom.pdf-140k-11.12.2018).
  25. Tan BP, Hannah ME. Oxytocin for prelabour rupture of membranes at term or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD000157.
  26. Workineh Y, Gultie T. Latency period and early initiation of breastfeeding in term premature rupture of membrane in Southern Ethiopia, 2017. *It J Pediatr.* 2019;45(1):70. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0662-6>.
  27. Yasmina A, Barakat A. Rupture prématurée des membranes à terme: facteurs pronostiques et conséquences néonatales. *PAMJ.* 2017;26:68. (In French). <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.68.11568>.

#### ■ Information about the authors

*Maria A. Kaganova* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, IPE. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [mkaganova@yandex.ru](mailto:mkaganova@yandex.ru).

*Natalya V. Spiridonova* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, IPE. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [nvspsiridonova@mail.ru](mailto:nvspsiridonova@mail.ru).

#### ■ Информация об авторах

*Мария Александровна Казанова* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [mkaganova@yandex.ru](mailto:mkaganova@yandex.ru).

*Наталья Владимировна Спиридонова* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [nvspsiridonova@mail.ru](mailto:nvspsiridonova@mail.ru).

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕВОЧЕК****А.В. Казакова<sup>1</sup>, О.И. Линева<sup>1</sup>, З.В. Богдан<sup>1,2</sup>, А.И. Мишина<sup>1</sup>, А.А. Трупакова<sup>1</sup>,  
И.Е. Дуфинец<sup>1</sup>, Д.А. Чипчикова<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Самара;<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 5», ТольяттиДля цитирования: Казакова А.В., Линева О.И., Богдан З.В., Мишина А.И., Трупакова А.А., Дуфинец И.Е., Чипчикова Д.А. Факторы риска развития аномальных маточных кровотечений у девочек // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 25–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.25-30>

Поступила: 25.06.2020

Одобрена: 30.07.2020

Принята: 14.09.2020

■ Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются наиболее распространенной формой нарушения менструального цикла в структуре детских гинекологических заболеваний. Проанализирована статистическая информация за последние пять лет по структуре АМК у девочек в возрасте 10–15 лет города Тольятти на базе ГБУЗ СО «ТГКБ № 5». В исследовании участвовало 140 девочек в возрасте 10–15 лет: 30 девочек с диагнозом АМК, 110 девочек с нормальным менструальным циклом. Клиническое обследование включало изучение анамнеза, наследственности, наличия соматических заболеваний, особенностей течения пубертатного периода, характера менструальной функции. Проводили осмотр с оценкой полового развития девочек по Таннеру. Данные осмотра вносились в специально разработанную карту-опросник детского гинеколога. Всем девочкам было проведено анкетирование с изучением уровня реактивной и личностной тревожности девочек (Спилбергер – Ханина, 1999). Пациентки с диагнозом АМК имели отягощенный гинекологический анамнез, в сравнении с группой контроля. Уровень реактивной и личностной тревожности был значительно выше у девочек с маточными кровотечениями.

■ **Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения; нарушения менструального цикла; репродуктивное здоровье; реактивная тревожность; личностная тревожность.

**RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN GIRLS****A.V. Kazakova<sup>1</sup>, O.I. Lineva<sup>1</sup>, Z.V. Bogdan<sup>1,2</sup>, A.I. Mishina<sup>1</sup>, A.A. Trupakova<sup>1</sup>, I.E. Dufinets<sup>1</sup>, D.A. Chipchikova<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;<sup>3</sup> Togliatti City Clinical Hospital No. 5, Togliatti, RussiaFor citation: Kazakova AV, Lineva OI, Bogdan ZV, Mishina AI, Trupakova AA, Dufinets IE, Chipchikova DA. Risk factors for the development of abnormal uterine bleeding in girls. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):25–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.25-30>

Received: 25.06.2020

Revised: 30.07.2020

Accepted: 14.09.2020

■ Abnormal uterine bleeding (AMB) is the most common form of menstrual irregularities in case of gynecological diseases in children. The statistical data over the period of the last five years describing the incidence of AUB in girls aged 10-15 years treated in Togliatti City Clinical Hospital № 5 were analyzed. The study involved 140 girls aged 10-15 years: 30 girls with diagnosed AUB, 110 girls with a normal menstrual cycle. Clinical examination included the study of anamnesis, heredity, the presence of somatic diseases, the course of puberty, the characteristics of menstrual function. An examination was carried out and Tanner scale was used to assess the sexual maturity of the girls. The examination data were included into the specially developed questionnaire of a pediatric gynecologist. The level of reactive and personal anxiety in girls (Spielberger–Khanina, 1999) was also studied. This level was significantly higher in girls with uterine bleeding.

■ **Keywords:** abnormal uterine bleeding; menstrual irregularities; reproductive health; reactive anxiety; personality anxiety.

## Введение

Репродуктивное здоровье детского населения на протяжении долгого времени продолжает оставаться одной из главных задач российского здравоохранения. У девочек в возрасте 10–15 лет отмечается рост соматических заболеваний, которые потенциально влияют на репродуктивное здоровье, что приводит к нарушению менструального цикла (НМЦ) [1]. Аномальные маточные кровотечения (АМК) у девочек — наиболее часто встречающаяся форма нарушений менструального цикла, что, безусловно, вызывает интерес и ставит перед научным сообществом новые задачи, реализация которых позволила бы разработать новые патогенетические подходы к решению данной проблемы.

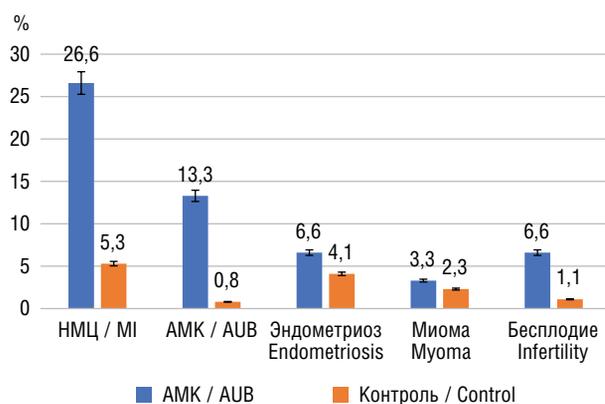
**Цель исследования** — определение факторов риска и оценка психологического статуса пациенток, страдающих АМК пубертатного периода.

## Материалы и методы

В исследовании участвовало 140 девочек города Тольятти в возрасте от 10 до 15 лет.

Критерии включения: девочки *virgo*, без нарушения полового развития, хронических соматических заболеваний и заболеваний, связанных с нарушением системы гемостаза.

Основная группа — 30 девочек с диагнозом аномального маточного кровотечения в возрасте 10–15 лет. Пациентки находились на стационарном лечении в отделении гинекологии детского и подросткового возраста на базе ГБУЗ СО «ТГКБ № 5».



**Рис. 1.** Статистика гинекологической патологии матерей девочек. АМК — аномальное маточное кровотечение; НМЦ — нарушение менструального цикла

**Fig. 1.** Statistics of gynecological pathology in girls' mothers. AUB — abnormal uterine bleeding; MI — menstrual irregularity

Группа сравнения — 110 девочек в возрасте 10–15 лет с нормальным менструальным циклом, которые проходили профилактические осмотры на базе ГБУЗ СО ТГКП № 3, АПК № 5.

Все участники были включены в исследование после подписания информированного добровольного письменного согласия законными представителями девочек до 14 лет включительно и самими подростками старше возраста 15 лет.

Клиническое обследование включало изучение анамнеза, наследственности, наличия соматических заболеваний, особенностей течения пубертатного периода, характера менструальной функции. Проводили осмотр с оценкой полового развития девочек по Таннеру. Данные осмотра вносили в специально разработанную карту-опросник детского гинеколога.

Всем девочкам было проведено исследование уровня реактивной и личностной тревожности с использованием шкалы Спилбергер – Ханина (1999) [8].

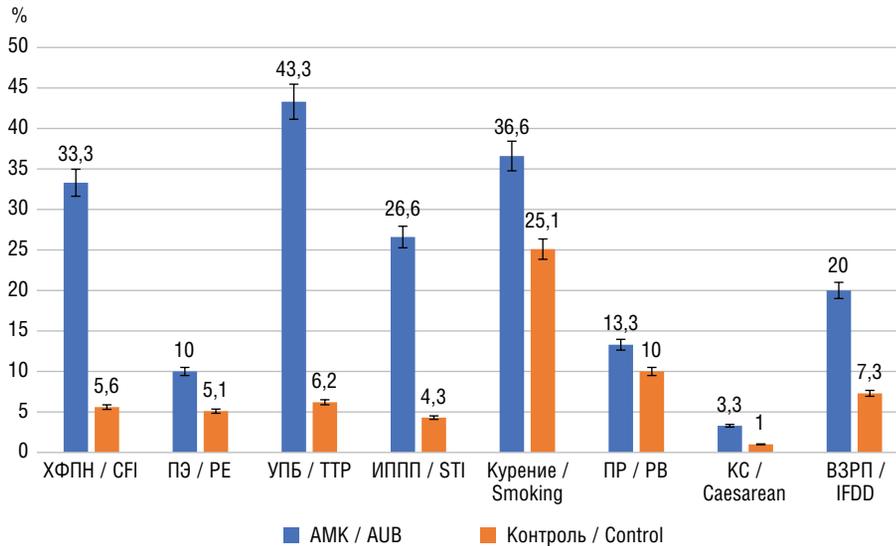
Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica 7.0 Biostat и программного обеспечения Microsoft Excel 2000; оценку достоверности различий средних величин и относительных показателей — с использованием *t*-критерия (критерия Стьюдента). В исследовании за уровень значимости принималось  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Средний возраст в первой группе девочек с АМК составил  $13,26 \pm 0,30$  года, в контрольной —  $14,19 \pm 0,71$  года, что может свидетельствовать о возрастной однородности группы.

В группе девочек с АМК нарушение менструального цикла у мамы встречалось в 26,5 % случаев, 13,3 % из которых были АМК пубертатного периода ( $p < 0,05$ ). В группе контроля нарушение менструального цикла у матерей встречалось в 10,1 % случаев и в 6,4 % — в пубертатном периоде ( $p < 0,05$ ). Эндометриоз был диагностирован в 6,6 % случаев, миома матки — в 3,3 % ( $p < 0,05$ ); у матерей девочек группы контроля — в 4,1 и 2,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Бесплодие в анамнезе в первой группе составляло 6,6 %, во второй — 1,1 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

При анализе антенатального периода развития плода достоверно чаще у мам девочек основной группы во время беременности диагностировали хроническую фетоплацентарную недостаточность (ХФПН) — 33,3 против 5,6 % в группе контроля, угрозу прерывания беременности (43,0 против 6,2 %),



**Рис. 2.** Антенатальные/интранатальные факторы риска, развития аномальных маточных кровотечений (АМК). ХФПН — хроническая фетоплацентарная недостаточность; ПЭ — преэклампсия; УПБ — угроза прерывания беременности; ИППП — инфекции, передающиеся половым путем; ПР — преждевременные роды; КС — кесарево сечение; ВЗРП — внутриутробная задержка развития плода

**Fig. 2.** Antenatal/intranatal risk factors for the development of abnormal uterine bleeding (AUB). CFI — chronic fetoplacental insufficiency; PE — preeclampsia; TTP — threat of termination of pregnancy; STI — sexually transmitted infections; PB — preterm birth; IFDD — intrauterine fetal development delay

преждевременные роды (ПР) (13,3 против 10 %) и преэклампсию (ПЭ) (10,0 против 5,1 %).

Значимыми факторами, влияющим на формирование и закладку органов и систем будущего ребенка, являются наличие инфекции, передающейся половым путем (ИППП), и хроническая никотиновая интоксикация [3]. У матерей основной группы ИППП встречались в 26,6 % случаев, тогда как в группе контроля — у 4,3 %. Хронической никотиновой интоксикацией страдали 25,1 % матерей группы здоровых девочек и 36,6 % мам, чьи девочки входили в группу с АМК ( $p < 0,05$ ) [2, 5]. Внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП) у девочек, страдающих АМК в анамнезе, составляла 20,0 %, в группе здоровых — 7,3 % ( $p < 0,05$ ). Оперативное родоразрешение в первой группе — 3,3 %, в группе контроля — 1,0 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Ценности грудного вскармливания уделяют особое внимание, так как грудное молоко — уникальный продукт для ребенка первого года жизни для поддержки иммунного статуса [7]. В нашем исследовании грудное вскармливание до года наблюдалось в обеих группах. В группе здоровых девочек — у 74,6 %, а в группе с АМК — у 67,3 % ( $p < 0,01$ ).

В становлении организма важным этапом становится первый год жизни ребенка, именно в этот период происходит формирование всех органов и систем. Задержка психического и физического развития на первом году

жизни у девочек с диагнозом АМК встречалась в 4,5 % случаев, тогда как в контрольной — в 2,3 % ( $p < 0,01$ ).

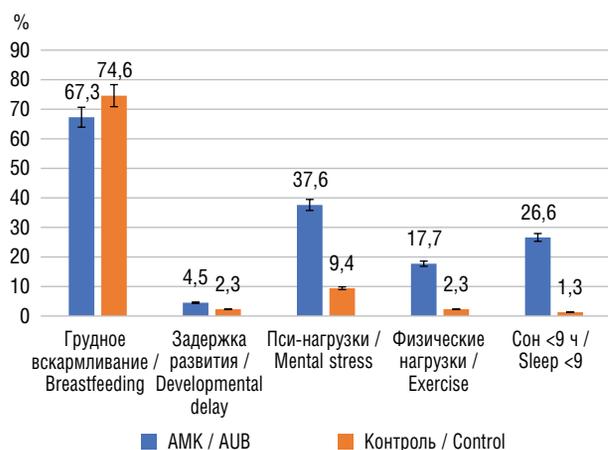
На регуляцию синтеза гормонов, отвечающих за нормальный менструальный цикл, отрицательное влияние оказывают чрезмерные физические и психологические нагрузки [4, 6].

В группе с АМК психологические и физические нагрузки (37,6 и 17,7 %) достоверно превышали таковые в группе контроля (9,4 и 2,3 %). Сон менее 9 ч у девочек с АМК встречался у 27,0 и у 1 % девочек в группе здоровых (рис. 3).

У девочек основной группы наблюдалось более раннее менархе —  $10,84 \pm 0,35$  года, у 15,6 % АМК имеют рецидивирующий характер ( $p < 0,05$ ), и в 80,6 % случаев дебют АМК отмечается с менархе. В группе контроля первая менструация наступила в  $13,1 \pm 0,40$  года ( $p \leq 0,01$ ).

Средняя продолжительность менструального цикла в основной группе составляла  $34,2 \pm 4,6$  дня, в контрольной —  $32,4 \pm 5,2$  дня. Продолжительность кровянистых выделений в группе с АМК составляла  $16,9 \pm 4,8$  дня, в контрольной —  $6,2 \pm 1,1$  дня.

Индекс массы тела девочек основной группы в 48,9 % случаев соответствовал нормальным значениям, 31,0 % девочек имели дефицит массы тела, 20,1 % — избыточную массу тела. В группе контроля 24,4 % девочек имели дефицит массы тела, 20,0 % — избыточную массу тела.



**Рис. 3.** Факторы риска развития аномальных маточных кровотечений (АМК) у девочек

**Fig. 3.** Risk factors for the development of abnormal uterine bleeding (AUB) in girls

Оценивая данные ультразвукового исследования органов малого таза, у девочек с АМК в 58,7 % мы диагностировали гиперпластические изменения эндометрия, М-эхо в среднем составлял  $14,8 \pm 2,1$  мм на 8–14-й день менструального цикла.

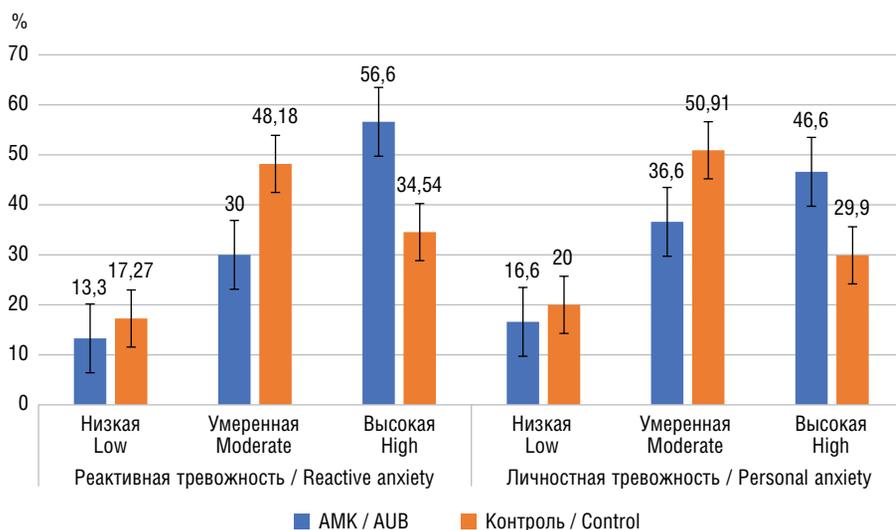
Длительные и обильные маточные кровотечения пубертатного периода чаще всего осложняются постгеморрагической анемией. Железодефицитная анемия широко распространена в детской популяции и является наиболее частой формой среди всех анемий детского возраста. В исследуемых группах были изучены показатели гемоглобина с целью скрининга железодефицитной

анемии. У девочек, страдающих АМК, железодефицитная анемия диагностировалась в 79,4 % случаев, из них у 63,5 % она была легкой, у 24,4 % — средней, у 12,1 % — тяжелой степени. В группе сравнения железодефицитная анемия была выявлена у 20,6 % пациенток, из них легкая степень — у 84,1 % и средняя степень — у 15,9 % девочек.

Маточные кровотечения — наиболее частая причина госпитализации пациенток в гинекологический стационар, что само по себе может быть большим стрессом. Известно, что стресс является мощным триггером в развитии экстрагенитальных заболеваний, патологии репродуктивной системы. Ч.Д. Спилбергер предложил методику, позволяющую дифференцировать измерять личностную и реактивную тревожность [8]. Личностная тревожность — это устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге. Реактивная тревожность характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями, возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию.

Изучение психологического статуса девочек было проведено с использованием шкал оценки уровня реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина. Установлено, что уровень как реактивной, так и личностной тревожности девочек в группе с АМК был достоверно выше по сравнению с группой контроля (рис. 4).

Были детально изучены анамнестические данные пациенток основной и контрольной групп. Отягощенный анамнез был



**Рис. 4.** Уровень реактивной и личностной тревожности у девочек с аномальными маточными кровотечениями (АМК) и у группы контроля

**Fig. 4.** The level of reactive and personal anxiety in girls with abnormal uterine bleeding (AUB) and in the control group

у пациенток, страдающих АМК. У их мам также присутствовало нарушение менструального цикла, в том числе и АМК в пубертатном периоде, а также они отмечали наличие гинекологических заболеваний — миомы матки, аденомиза, бесплодия. Течение беременности у мам пациенток основной группы характеризовалось гипоксическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией, а именно: хронической фетоплацентарной недостаточностью, внутриутробной задержкой развития плода, угрозой прерывания беременности, преждевременными родами, преэклампсией, как безусловным фактором риска развития гинекологических заболеваний и внутриутробным генетическим программированием становления репродуктивной функции. Были оценены модифицируемые антенатальные факторы риска, наличие во время беременности ИППП и хронической никотиновой интоксикации, что безусловно негативно влияет на развитие плода. Также взят во внимание вопрос о способе родоразрешения. Оперативное родоразрешение наиболее часто встречалось в основной группе, что может обуславливать иммунологический статус пациенток. Огромное внимание в становлении иммунитета уделяют грудному вскармливанию, так как именно грудное молоко является уникальным продуктом для ребенка первого года жизни. Оно позволяет получать ребенку не только готовые иммуноглобулины, поступающие с молоком, но и обеспечить становление собственного иммунного ответа.

## Выводы

1. Учитывая данные, полученные в ходе проведенного исследования, можно сделать вывод, что большинство девочек с АМК имели отягощенный гинекологический анамнез, мамы этих девочек страдали маточными кровотечениями и имели иные нарушения менструального цикла чаще, чем мамы девочек группы контроля.
2. Уровень реактивной и личностной тревожности был значительно выше у девочек с маточными кровотечениями. Выявленные особенности анамнеза необходимо учитывать при формировании групп риска по развитию данной патологии. Учитывая высокий уровень тревожности у девочек, пациентки с АМК требуют психологической коррекции и наблюдения психолога.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Адамадзе К.Б., Салий М.Г., Налимова И.Ю. Оценка нарушений репродуктивной функции с учетом психоvegetативной регуляции при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – № 4. – С. 109–113. [Adamadze KB, Saliy MG, Nalimova IYu. Reproductive function disorders evaluation with due regard for psychovegetative regulation in case of hypothalamic puberty syndrome in adolescent girls. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2019;(4):109–113. (In Russ.)]
2. Быстрицкая Т.С., Филатов С.А., Лысяк Д.С. Репродуктивный потенциал девочек и девочек-подростков Амурской области // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 42–46. [Bystritskaya TS, Filatov SA, Lysak DS. Reproductive potential girls and girls-teenagers amur region summary. *FSBEI HE Amur SMA MOH Russia*. 2017;(2): 42–46. (In Russ.)]
3. Казакова А.В., Уварова Е.В., Лимарева Л.В. и др. Способ прогнозирования бактериального вульвовагинита у девочек в зависимости от стадии полового развития согласно шкале Танера // Вестник РГМУ. – 2019. – № 7. – С. 21–22. [Kazakova AV, Uvarova EV, Limareva LV, et al. Prediction of bacterial vulvovaginitis in girls at different Tanner stages of sexual development. *Bulletin of RSMU*. 2019;(7):21–22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.070>.
4. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Особенности гормонально-метаболических показателей у девочек 8–12 лет с различными вариантами течения гипоталамического синдрома // Фундаментальные исследования. – 2016. – № 5. – С. 744–747. [Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Rychkova LV. The hormonal-metabolic data peculiarities of girls at the age 8-12 with diencephalic syndrome of puberty differences. *Fundamental research*. 2016;(5):744–747. (In Russ.)]
5. Максимова Т.М., Гаенко О.Н. Здоровье населения и социально-экономические проблемы общества // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – № 1. – С. 3–7. [Maksimova TM, Gayenko O.N. The population health and social-and-economic problems of society. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2003;(1):3–7. (In Russ.)]
6. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., Берлев И.В. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 34–36. [Mikhaylin ES, Ivanova LA, Savitsky AG, Berlev IV. Features of reproductive health of modern adolescent girls (analytical review). *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2016;(2):34–36. (In Russ.)]
7. Рюмина И.И., Нароган М.В. Роль грудного вскармливания в становлении репродуктивного здоровья // Репродуктивное здоровье. – 2018. –

- № 21. – С. 12–13. [Ryumina II, Narogan MV. Rol' grudnogo vskarmivaniya v stanovlenii reproduktivnogo zdorov'ya. *Reproduktivnoe zdorov'e*. 2018;(21):12–13. (In Russ.)]
8. Спилбергер Ч. Психология: Биографический библиографический словарь / под ред. Н. Шихи, Э.Дж. Чепмана, У.А. Конроя. – СПб.: Евразия, 1999. – С. 88–97. [Spilberger CH. *Psikhologiya: Biograficheskii bibliograficheskii slovar'*. Ed. by N. Shikhi, E.H. Dzh. Chepmana, U.A. Konroya. Saint Petersburg: Evraziya; 1999. P. 88–97. (In Russ.)]
9. Трупакова А.А., Мишина А.А., Казакова А.В., Линева О.И. Анализ факторов риска гинекологических заболеваний детского возраста // Международная научная конференция “Scientific research of the SCO countries: synergy and integration”. Пекин. 14–15 июня, 2018. – С. 45–48. [Trupakova AA, Mishina AA, Kazakova AV, Lineva OI. Analiz faktorov riska ginekologicheskikh zabolevanii detskogo vozrasta. Proceedings of the International scientific conference “Scientific research of the SCO countries: synergy and integration”; Beijing. 14–15 jun, 2018. P. 45–48. (In Russ.)]

#### ■ Информация об авторах

*Анна Владимировна Казакова* — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: amigo14021980@yandex.ru.

*Ольга Игоревна Линева* — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО, заслуженный врач России, почетный профессор. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: oilineva@yandex.ru.

*Злата Викторовна Богдан* — кандидат медицинских наук, главный специалист по детской гинекологии Министерства здравоохранения Самарской области, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; врач — акушер-гинеколог хирургического отделения педиатрического корпуса. ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Самара. E-mail: Zlata-bogdan@yandex.ru.

*Анна Исаевна Мишина* — акушер-гинеколог, соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: anna.mishina.94@mail.ru.

*Анна Андреевна Трупакова* — акушер-гинеколог, соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: anantru@mail.ru.

*Ирина Евгеньевна Дуфинетц* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: i.e.dufinets@samsmu.ru.

*Дарья Анатольевна Чипчикова* — врач — акушер-гинеколог. ГБУЗ СО «Тольятинская городская клиническая больница № 5», Тольятти. E-mail: Dasha.Kavtaeva@yandex.ru.

#### ■ Information about the authors

*Anna V. Kazakova* — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: amigo14021980@yandex.ru.

*Olga I. Lineva* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Physician of Russia, Professor Emeritus. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: oilineva@yandex.ru.

*Zlata V. Bogdan* — Candidate of Medical Sciences, Chief Specialist in Pediatric Gynecology of the Ministry of Health of the Samara Region, Teaching assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of IPE. Samara State Medical University, Samara, Russia; Obstetrician-Gynecologist of the Surgical Department of the Pediatric Building. Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia. E-mail: Zlata-bogdan@yandex.ru.

*Anna I. Mishina* — Postgraduate student, Obstetrics and Gynecology Department No. 2. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: anna.mishina.94@mail.ru.

*Anna A. Trupakova* — Postgraduate student of Obstetrics and Gynecology Department No. 2. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: anantru@mail.ru.

*Irina E. Dufinets* — Candidate of Medical Sciences, Teaching assistant of Obstetrics and Gynecology Department No. 2. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: i.e.dufinets@samsmu.ru.

*Daria A. Chipchikova* — Obstetrician. Togliatti City Clinical Hospital No. 5, Togliatti, Russia. E-mail: Dasha.Kavtaeva@yandex.ru.

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РАЗВИТИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА ПО ДАННЫМ ПРЕНАТАЛЬНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКРИНИНГА ВО ВТОРОМ И ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**М.А. Постников<sup>1,2</sup>, Р.Б. Балтер<sup>1</sup>, Л.С. Целкович<sup>1</sup>, И.Е. Дуфинец<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Центр комплексной стоматологии» (Многопрофильная клиника Постникова), Самара

Для цитирования: Постников М.А., Балтер Р.Б., Целкович Л.С., Дуфинец И.Е. Оценка состояния развития зубочелюстной системы плода по данным пренатального ультразвукового скрининга во втором и третьем триместре беременности // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.31-36>

Поступила: 16.07.2020

Одобрена: 24.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ Статья посвящена современным методам диагностики зубочелюстной системы плода беременной женщины. Применение трехмерной ультрасонографии у беременных по данным пренатального ультразвукового скрининга открывает новые возможности для предотвращения серьезных челюстно-лицевых деформаций. Результаты собственного проведенного исследования позволили установить связи и количественные зависимости для выявления групп риска формирования неправильного прикуса. Проанализированы литературные сведения об использовании ультразвуковой диагностики для оценки состояния зубочелюстной системы плода.

▪ **Ключевые слова:** диагностика; зубочелюстно-лицевые аномалии у плода; закладка зубов; пренатальный ультразвуковой скрининг.

## EVALUATION OF THE DEVELOPMENT STATE OF THE DENTO-FACIAL SYSTEM OF THE FETUS ACCORDING TO DATA OF PRENATAL ULTRASONIC SCREENING IN THE SECOND AND THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

**M.A. Postnikov<sup>1,2</sup>, R.B. Balter<sup>1</sup>, L.S. Tselkovich<sup>1</sup>, I.E. Dufinets<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Postnikov's Multidisciplinary Clinic, Samara, Russia

For citation: Postnikov MA, Balter RB, Tselkovich LS, Dufinets IE. Evaluation of the development state of the dento-facial system of the fetus according to data of prenatal ultrasonic screening in the second and third trimester of pregnancy. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):31–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.31-36>

Received: 16.07.2020

Revised: 24.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ The article is devoted to the current methods of diagnostics of the dental system of a pregnant woman's fetus. The use of three-dimensional ultrasonography in pregnant women based on prenatal ultrasound screening opens up new opportunities for preventing serious maxillofacial deformities. The results of our own research allowed us to establish the links and quantitative dependencies for identifying malocclusion risk groups. Literature data on the use of fetal ultrasound diagnostics to assess the state of the fetal dental system are analyzed.

▪ **Keywords:** diagnostics; dental-facial abnormalities in the fetus; tooth bud; prenatal ultrasound screening.

За последнее десятилетие, по мнению отечественных и зарубежных ученых, сопутствующие экстрагенитальные патологии встречаются у 60–80 % беременных [1, 4] (рис. 1).

Состояние здоровья женщины во время беременности влияет на внутриутробные процессы минерализации эмали временных

зубов у плода: при осложненном течении беременности обызвествление эмали замедляется, а в отдельных случаях и приостанавливается на начальном этапе [3, 4, 5].

В настоящее время профилактика врожденных аномалий челюстно-лицевой области — это своевременная диагностика [2].

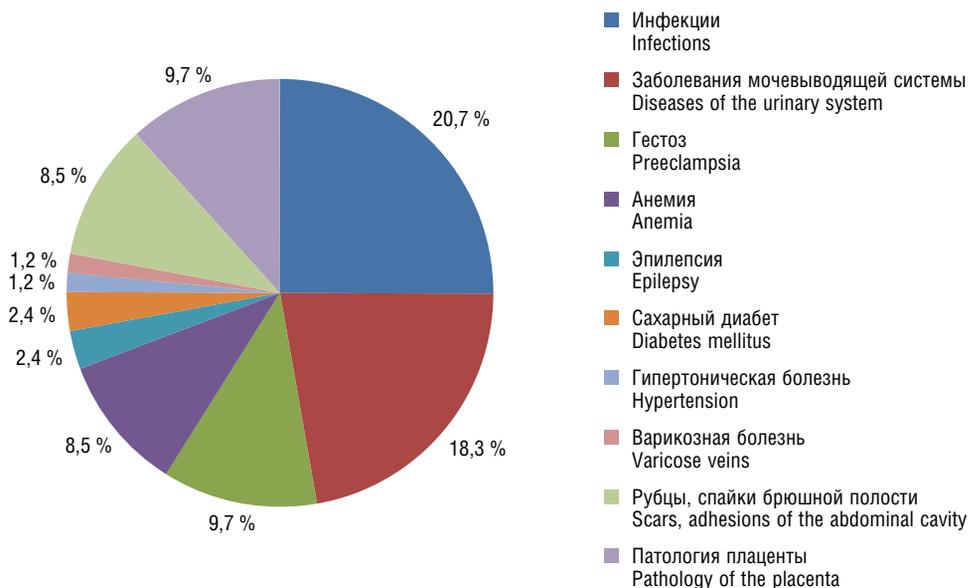


Рис. 1. Частота сопутствующей соматической патологии у беременных

Fig. 1. Frequency of concomitant somatic pathology in pregnant women

Применение трехмерной ультразвуковой диагностики плода беременной женщины открывает новые возможности для предотвращения серьезных челюстно-лицевых деформаций, поскольку самый важный период в формировании зубочелюстной системы — внутриутробный (рис. 2).

В связи с вышеуказанными литературными данными о высоких показателях заболеваемости во время беременности фактор влияния здоровья женщины на закладку зубов плода становится особенно актуальным [1].

Кроме закладки зубов у эмбриона начинают интенсивно развиваться челюсти. В период второго триместра нижняя челюсть более

развита, поэтому находится в мезиальном положении — значительное выдвигание вперед нижней челюстной дуги. В период третьего триместра у эмбриона формируется твердое нёбо, что влияет и на соотношение челюстных дуг — верхняя челюсть преобладает над нижней (прогнатическое соотношение или младенческая ретрогения) [10, 12]. Это соотношение считается правильным, сохраняется после рождения малыша и исправляется благодаря последующему физиологическому функциональному развитию костей черепа и лицевых мышц. Именно в этот период, начиная с 20-й недели беременности, могут способствовать нарушению закладки зубов болезни, перенесенные матерью во время беременности: токсемия, экстрагенитальные заболевания, а также угроза невынашивания и неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез [1, 5, 7].

**Цель исследования** — повышение эффективности оценки состояния зубочелюстно-лицевой системы плода с применением 3D/4D-ультразвуковой диагностики по данным пренатального ультразвукового скрининга.

**Задачи исследования:**

1. Оценить возможность и качество визуализации зачатков зубов с использованием трехмерной ультрасонографии у беременных по данным пренатального ультразвукового скрининга.
2. Сопоставить показатели линейных параметров длины, ширины верхней и нижней челюстей плода с бипариетальным размером, длиной бедренной кости и окружностью живота.



Рис. 2. Дефект верхнего нёба. Порок развития плода

Fig. 2. Upper palate defect. Malformation of the fetus



Рис. 3. Плод, 31 неделя, 3D-ультразвуковое исследование

Fig. 3. Fetus, 31 weeks, 3D



Рис. 4. Плод, 32 недели, 3D-ультразвуковое исследование

Fig. 4. Fetus, 32 weeks, 3D

3. Проанализировать параметры длины, ширины верхней и нижней челюстей с помощью индексов для выявления нарушений в развитии зубочелюстной системы, приведенных в литературных источниках.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели обследовано 18 женщин в возрасте от 18 до 39 лет (средний возраст — 29,4 года) с физиологически развивающейся одноплодной беременностью. Рассмотрены данные пренатального ультразвукового скрининга в третьем триместре.

Цель 3D-ультразвукового исследования состоит в создании объемного изображения в отличие от двухмерного метода, создающего плоскостные сечения [6, 11]. Объемная картина получается при сканировании смежных сечений — это объем пространства пирамидальной формы (рис. 3, 4).

Время сканирования в среднем составляет от 3 до 10 с в зависимости от важности объемной информации и требуемого качества изображения.

Объемные данные получают в нескольких возможных режимах:

- поверхностном — этот режим имеет особое значение для исследования лица и конечностей плода;
- рентгеновском — происходит сквозное сканирование объема в исследуемом блоке, после чего информация преобразуется в плоскостную, как это происходит при рентгенологическом исследовании;
- объемном — можно выбрать, например, только эхосигналы от наиболее плотных структур, чтобы визуализировать кости.

В то же время можно получить изображение только анэхогенных участков для исследования жидкостных образований;

- получение изображения сосудистого дерева — стало возможным, когда при построении объемной картины применяется цветное доплеровское картирование [4, 8].

С использованием корреляционно-регрессионного анализа устанавливались количественные зависимости измерений основных размеров тела плода (бипариетальный размер, длина бедра, окружность живота) и дополнительных (длина, ширина верхней и нижней челюстей) с нахождением уравнений линейной регрессии, коэффициентов корреляции и детерминации.

Уравнение регрессии дополнялось показателем тесноты связи. При использовании линейной регрессии таким показателем был линейный коэффициент корреляции. Данный коэффициент определялся по формуле:

$$r_{xy} = \frac{b\sigma_x}{\sigma_y} = \frac{\overline{xy} - \bar{x}\bar{y}}{\sqrt{x^2 - \bar{x}^2} \sqrt{y^2 - \bar{y}^2}},$$

где  $\sigma_x$  и  $\sigma_y$  — среднее квадратическое отклонение  $x$  и  $y$  соответственно,  $b$  — угловой коэффициент или градиент оцененной линии, представляющий собой величину, на которую в среднем увеличивается  $y$ , если мы увеличиваем  $x$  на одну единицу.

Линейный коэффициент корреляции находится в следующих пределах:  $-1 \leq r_{xy} \leq 1$ . Знак коэффициента регрессии определяет знак коэффициента корреляции. Если  $b < 0$ , тогда  $-1 \leq r_{xy} \leq 0$ , и наоборот, если  $b > 0$ , тогда  $0 \leq r_{xy} \leq 1$ .

Для оценки качества подбора линейного уравнения регрессии определяли также

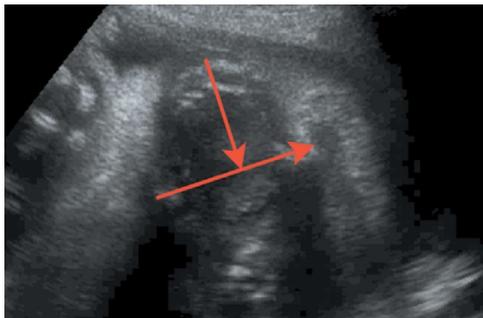


Рис. 5. Длина нижней челюсти

Fig. 5. Length of the lower jaw

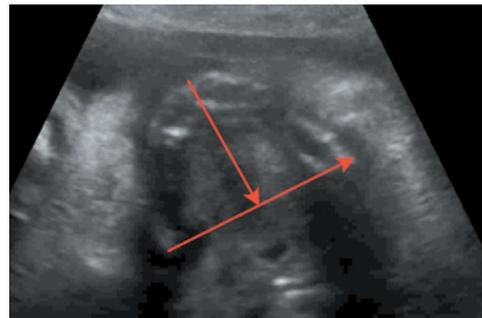


Рис. 6. Длина верхней челюсти

Fig. 6. Length of the upper jaw

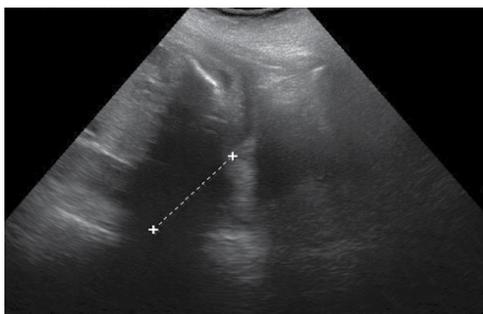


Рис. 7. Переднезадний диаметр нижней челюсти плода

Fig. 7. Anteroposterior diameter of the lower jaw of the fetus

квадрат коэффициента корреляции, называемый коэффициентом детерминации  $R^2 = (r_{xy})^2$ . Он отражает долю вариации резульативного признака, объясненную с помощью уравнения регрессии:

$$R^2 = \frac{\text{var}(y_x)}{\text{var}(y)} = \frac{\Sigma(y_x - \bar{y})^2}{\Sigma(y - \bar{y})^2}.$$

Следовательно, величина  $(1 - R^2)$  характеризует долю вариации, или долю дисперсии, результата  $y$ , вызванную влиянием всех остальных, не учтенных в модели факторов. Значения коэффициента детерминации изменялись от нуля до единицы ( $0 \leq R^2 \leq 1$ ).

Измерение соотношения ширины нижней челюсти и ширины верхней челюсти производилось в осевом положении на уровне альвеолярного отростка 10 мм кзади от передней костной границы (рис. 5, 6). Среднее значение этого коэффициента равно  $1,02 \pm 0,12$  (SD), следовательно, коэффициент меньше 0,78.

Оценка развития челюстей также оценивалась по длине нижней челюсти — длина нижней челюсти в соотношении с биометрией плода (длиной бедренной кости). При измерении длины нижней челюсти проксимальным ориентиром становился височно-нижнечелюстной сустав. Увеличение длины нижней челюсти соотносится с увеличением срока гестации от 20 мм в 20 недель до 37 мм в 28 недель.

Челюстной индекс рассчитывался после измерения переднезаднего диаметра нижней челюсти плода в осевой плоскости в соотношении с бипариетальным размером (рис. 7). Данный индекс не зависел от срока гестации.

### Результаты и их обсуждение

На полученных сонограммах у 15 беременных визуализировались все 20 зубных зачатков. Лицо плода помещалось на экран таким образом, чтобы можно было вывести профиль, а сдвиг и вращение изображения давали возможность осмотра верхней и нижней челюсти (рис. 8, 9). У трех беременных визуализация была затруднена. С использованием плоскостей сканирования, оптимизированных для исследования конкретного органа, осуществлялась визуализация нижней челюсти целиком, включая сочленение с верхней челюстью.

В третьем триместре беременности у плодов между основными размерами тела плода (бипариетальный размер, длина бедра, окружность живота) и дополнительными (длина и ширина верхней и нижней челюсти) имеются прямые сильные связи и количественные зависимости, описываемые уравнениями линейной регрессии с высокими значениями коэффициентов детерминации. Бипариетальный размер имеет высокие корреляции как с длиной нижней челюсти ( $R = 0,845$ ;  $R^2 = 0,713$ ), так и с длиной бедренной кости [коэффициенты корреляции ( $R$ ) = 0,839; коэффициенты детерминации ( $R^2$ ) = 0,704]. Для длины верхней челюсти соответствующие коэффициенты корреляции составили 0,691 ( $R^2 = 0,477$ ) и 0,656 ( $R^2 = 0,430$ ). С помощью регрессионного анализа были получены оценки длины нижней и верхней челюстей в зависимости от бипариетального размера и длины бедренной кости. Среднее соотношение было  $0,628 \pm 0,043$ .

Полученные нами результаты подтверждают и дополняют данные J. Neuschulz и соавт. [9], изучавших соотношение челюстей и бипариетального размера.



Рис. 8. Лицо плода

Fig. 8. Fetal face

тального размера плода в соответствии со сроком гестации. При использовании значения отсечения в виде 23 мм (2 SD ниже среднего) чувствительность и специфичность составили 100 и 98 % соответственно. Положительная прогностическая ценность для прогнозирования микрогнатии составила 69 %, а отрицательное прогностическое значение — 100 %. Среднее значение переднезадней и аксиальной части нижней челюсти на 18-й неделе беременности составило  $19 \pm 2,3$  (SD) мм и  $13 \pm 1,2$  (SD) мм соответственно, а на 28-й неделе беременности —  $35 \pm 2,8$  (SD) мм и  $27 \pm 2,3$  (SD) мм соответственно.

### Выводы

1. В третьем триместре беременности, по данным 3D/4D-пренатального ультразвукового скрининга, имеется возможность получения качественного изображения, с помощью которого можно достоверно оценить состояние закладки зубных зачатков плода.
2. Сопоставление показателей основных размеров тела плода (бипариетальный размер, длина бедра, окружность живота) и дополнительных (длина и ширина верхней и нижней челюстей) позволило установить связи и количественные зависимости, перспективные для определения под наблюдением врача-ортодонта молочного прикуса с начала его формирования.
3. Соотношение длины и ширины верхней и нижней челюстей плода может быть объективно оценено с помощью индексов. Применение данной методики может быть использовано в качестве надежного метода пренатального скрининга челюстей для выявления групп риска по формированию неправильного прикуса в будущем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

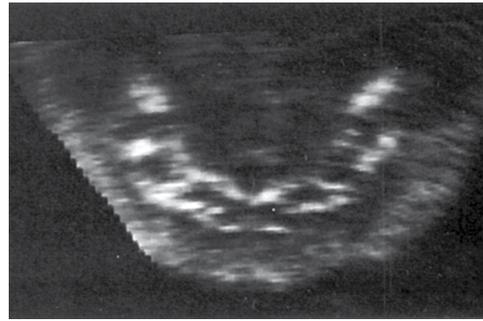


Рис. 9. Зубные зачатки

Fig. 9. Dental rudiments

### Литература

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с. (Серия «Национальные руководства»). [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo. Ed. by G.M. Savel'yeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinskiy. 2<sup>nd</sup> ed., revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p. (In Russ.)]
2. Серегин А.С., Беланов Г.Н., Ногина Н.В. и др. Врожденная расщелина верхней губы и неба: учебное пособие. – Самара: Слово, 2020. – 152 с. [Seregin AS, Belanov GN, Nogina NV, et al. Vrozhdannaya rasshchelina verhnjej guby i neba: uchebnoe posobie. Samara: Slovo; 2020. 152 p. (In Russ.)]
3. Карпов А.Н., Постников М.А., Степанов Г.В. Ортодонтия: учебник. – Самара: Право, 2020. – 319 с. [Karpov AN, Postnikov MA, Stepanov GV. Orthodontics: textbook. Samara: Pravo; 2020. 319 p. (In Russ.)]
4. Пренатальная эхография / под ред. М.В. Медведева. – М.: Реальное время, 2005. – 560 с. [Prenatal echography. Ed. by M.V. Medvedev. Moscow: Real'noe vremya; 2005. 560 p. (In Russ.)]
5. Радзинский В.Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. – М.: StatusPraesens, 2016. – 80 с. [Radzinskiy VE. Pregravidarnaya podgotovka: klinicheskiy protokol. Moscow: Status Praesens; 2016. 80 p. (In Russ.)]
6. Luedders D, Bohlmann M, Germer U, et al. Fetal micrognathia: objective assessment and associated anomalies on prenatal sonogram. *Prenat Diagn.* 2011;(31):146–151. <https://doi.org/10.1002/pd.2661>.
7. Micrognathia – The Fetal Medicine Foundation, UK, 2019. Available from: <https://fetalmedicine.org/education/fetal-abnormalities/face/micrognathia>.
8. Nemeč U, Nemeč SF, Brugger PC, et al. Normal mandibular growth and diagnosis of micrognathia at prenatal MRI. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):108–116. <https://doi.org/10.1002/pd.4496>.
9. Neuschulz J, Wilhelm L, Christ H, et al. Prenatal indices for mandibular retrognathia/micrognathia. *J Orofac Orthop.* 2015;(76):30–40. <https://doi.org/10.1007/s00056-014-0257-1>.

10. Suenaga M, Hidaka N, Kido S, et al. Successful ex-utero in trapartum treatment procedure for prenatally diagnosed severe micrognathia: Acasereport. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(8):2005–2009. <https://doi.org/10.1111/jog.12423>.
11. Sepulveda W, Wong AE, Vinals F, et al. Absent mandibular gap in the retranasal triangle view: A clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;(39):152–156. <https://doi.org/10.1002/uog.10121>.
12. Wu J, Yin N. Detailed anatomy of the nasolabial muscle in human fetus as determined by micro-CT combined with iodine staining. *Ann Plast Surg.* 2016;76(1):111–116. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000219>.

#### ■ Информация об авторах

*Михаил Александрович Постников* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой и клиникой терапевтической стоматологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

*Людмила Савельевна Целкович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

*Регина Борисовна Балтер* — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

*Ирина Евгеньевна Дуфинетс* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: i.e.dufinets@samsmu.ru.

#### ■ Information about the authors

*Mikhail A. Postnikov* — Doctor of Medical Sciences, Department of Dentistry. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

*Ludmila S. Tshelkovich* — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

*Regina B. Balter* — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 2. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

*Irina E. Dufinets* — Candidate of Medical Sciences, Teaching assistant of Obstetrics and Gynecology Department No. 2. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: i.e.dufinets@samsmu.ru.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕССАРИЯ КАК ПЕРВОГО ЭТАПА ТЕРАПИИ ПРОЛАПСА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**Г.И. Телеева, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Телеева Г.И., Балтер Р.Б., Целкович Л.С. Результаты использования пессария как первого этапа терапии пролапса половых органов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 37–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.37-42>

Поступила: 26.06.2020

Одобрена: 13.08.2020

Принята: 14.09.2020

В работе рассматривается эффективность использования пессария в составе консервативной комплексной терапии женщинами с недифференцированной дисплазией соединительной ткани для лечения пролапса гениталий. Установлено, что после 8 недель использования пессария в сочетании с заместительной эстрогеновой терапией и препаратами, участвующими в синтезе коллагена, статистически значимо снижается частота отдельных клинических проявлений пролапса гениталий. Однако объективно по данным перинеометрии эффективность использования пессария недостаточна, а патология требует дальнейшего хирургического лечения.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани; пролапс половых органов; пессарий; перинеометрия.

## RESULTS OF USING THE PESSARY AS THE FIRST STAGE OF THERAPY FOR GENITAL PROLAPSE IN WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

**G.I. Teleeva, R.B. Balter, L.S. Tselkovich**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Teleeva GI, Balter RB, Tselkovich LS. Results of using the pessary as the first stage of therapy for genital prolapse in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):37–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.37-42>

Received: 26.06.2020

Revised: 13.08.2020

Accepted: 14.09.2020

The paper considers the effectiveness of using pessaries as a part of conservative complex therapy for women with undifferentiated connective tissue dysplasia for the treatment of genital prolapse. It was found that after 8 weeks of using the pessary in combination with estrogen replacement therapy and drugs involved in the synthesis of collagen, the frequency of individual clinical manifestations of genital prolapse significantly decreases. However, objectively, according to perineometry data, the effectiveness of using the pessary is insufficient, and the pathology requires further surgical treatment.

**Keywords:** undifferentiated connective tissue dysplasia; prolapse of the genitals; pessary; perineometry.

### Введение

Одним из наиболее распространенных методов коррекции гинекологического пролапса до настоящего времени считается использование пессария. В литературе достаточно широко обсуждалась его эффективность, производителями предлагаются различные формы изделия. Отметим, что поскольку пролапс половых

органов, тем более с нарушением функции смежных органов, достаточно часто является генетически обусловленной недифференцированной дисплазией соединительной ткани, то хирургическое лечение этой патологии нередко осложняется рецидивами заболевания [4–6, 8]. Рассматривая подходы к консервативной терапии, отметим, что у женщин старшего

возраста присоединяются нарушения, связанные с истощением гормональных резервов, в частности — со снижением эстрадиола, которые проявляются нарушением сосудистой микроциркуляции органов малого таза и нарушением их функции [10, 11].

Отметим, что использование пессариев до настоящего времени достаточно актуально, особенно в ситуациях, связанных с высоким анестезиологическим риском или со старческим возрастом пациентки [1, 9]. Использование пессариев вполне оправдано и эффективно в случае лечения и профилактики пролапса половых органов у женщин репродуктивного возраста в послеродовом периоде, как средство восстановления мышечного тонуса и архитектоники малого таза в послеродовом периоде [2, 7, 12].

В связи с вышеизложенным, **цель нашего исследования** — оценка клинической эффективности использования пессария у менопаузальных женщин с пролапсом гениталий и диагностированной недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

### Материал и методы исследования

Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 105 пациенток, находящихся в менопаузе от 3 до 6 лет с пролапсом половых органов (POP-Q 2–3-й стадии). Отметим, что у 50 женщин была диагностирована недифференцированная дисплазия соединительной ткани (они составили основную группу), остальные 55 женщин — группу сравнения.

**Критериями включения** в группы были: наличие пролапса половых органов POP-Q 2–3-й стадии, менопауза, отсутствие заболеваний, повышающих внутрибрюшное давление и сопровождающихся хроническим кашлем, отсутствие оперативного вмешательства на половых органах.

**Критерии исключения:** опущение гениталий POP-Q 4-й стадии, сохраненная менструальная функция, наличие хронических патологий, повышающих внутрибрюшное давление, наличие в анамнезе операций на половых органах, в том числе гистерэктомии, экстирпации матки, манчестерской операции, а также операции Prolift (MESH-вагинопластика с использованием имплантов). Набор респондентов в группы осуществлялся путем случай – контроль.

После общеклинического, лабораторного и УЗИ-обследования (с оценкой стадии опущения половых органов) с уточнением сопутствующей соматической и гинекологической патологии и коррекцией состояния смежными

специалистами, в течение 4 нед. всем женщинам было предложено использование пессария и местная заместительная гормонотерапия препаратами эстриола в виде вагинальных свечей (1 суппозиторий 2 раза в неделю) (торговые названия препарата: Эстринорм, Овестин, Эстрокад и др.). После предложенного курса терапии оценивались жалобы и проводилась перинеометрия для объективизации оценки состояния пациенток. После дообследования проводился второй 4-недельный курс терапии, в процессе которого женщинам основной группы был рекомендован дополнительный прием аскорбиновой кислоты в дозировке 0,3 г в сутки в сочетании с L-лизинем в дозировке 1 г в сутки. После окончания 2-го курса терапии также проводилась перинеометрия и так же оценивались субъективные жалобы женщин.

Статистическая обработка полученных материалов проводилась в соответствии с рекомендациями Т. Ланг, Д. Альтман [3].

### Результаты исследования

Клинические проявления пролапса гениталий у женщин обследуемых групп отражены в табл. 1.

Рассматривая жалобы женщин с пролапсом половых органов, отметим, что статистически значимых различий в перечне клинических симптомов патологии нами не выявлено. Наиболее частыми клиническими проявлениями в обеих группах было ощущение инородного тела в половой щели, частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи, никтурия, бели, боли и дискомфорт при половом контакте. У части женщин был хронический цистит. Почти четверть пациенток в обеих группах жаловались на затруднение при дефекации. Что касается показателей перинеометрии, то у всех пациенток в обеих группах показатель манометра находился в пределах 5,0–14,0 мм рт. ст.

После 1-го курса проводимого лечения все женщины в группах отмечали изменение состояния (табл. 2).

Рассматривая влияние пессария на женщин сравниваемых групп, отметим, что жалобы в той или иной степени выраженности остались у всех женщин в группах, однако практически все пациентки отметили субъективное улучшение состояния. Статистически значимые различия были получены по таким клиническим проявлениям, как ощущение инородного тела в половой щели: 54,0 (7,1) в основной группе против 29,1 (6,2) в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), недержание

Таблица 1 / Table 1

**Клинические проявления пролапса половых органов до назначения пессария**  
**Clinical manifestations of genital prolapse before the administration of the pessary**

Клинический симптом	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 55)		$p_{1-2}^*$
	Абс.	M (SD)	Абс.	M (SD)	
Ощущение инородного тела в половой щели	40	80,0 (5,7)	31	56,4 (3,8)	<0,05
Бели	22	44 (7,1)	19	34,5 (6,5)	>0,05
Ощущение излишка воздуха во влагалище при изменении положения тела	25	50,0 (7,1)	29	52,7 (6,8)	>0,05
Тянущие боли в пояснице	9	18,0 (5,5)	10	18,2 (5,2)	>0,05
Недержание мочи	38	76,0 (6,1)	37	67,2 (6,4)	>0,05
Частые позывы к мочеиспусканию	40	80,0 (5,7)	42	76,3 (5,8)	>0,05
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	29	58,0 (7,0)	30	54,5 (6,8)	>0,05
Никтурия	39	78,0 (5,9)	40	72,7 (6,1)	>0,05
Инфекции мочевого пузыря	3	6,0 (3,4)	5	9,1 (3,9)	>0,05
Боли и/или дискомфорт при половом акте	38	76,0 (6,1)	42	76,3 (5,8)	>0,05
Запоры и/или затрудненная дефекация	11	22,0 (5,9)	14	25,5 (5,9)	>0,05
Анальная инконтиненция	2	4,0 (2,8)	3	5,5 (3,1)	>0,05

Таблица 2 / Table 2

**Клинические проявления пролапса половых органов у женщин после 1-го курса консервативной терапии**  
**Clinical manifestations of genital prolapse in women after the 1<sup>st</sup> course of conservative therapy**

Клинический симптом	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 55)		$p_{1-2}^*$
	Абс.	M (SD)	Абс.	M (SD)	
Ощущение инородного тела в половой щели	27	54,0 (7,1)	16	29,1 (6,2)	<0,05
Бели	6	12,0 (4,6)	7	12,7 (4,5)	>0,05
Ощущение излишка воздуха во влагалище при изменении положения тела	3	3,4 (1,1)	1	1,8 (1,8)	>0,05
Тянущие боли в пояснице	6	12,0 (4,6)	5	9,0 (3,9)	>0,05
Недержание мочи	25	50,0 (7,1)	14	25,5 (5,9)	<0,05
Частые позывы к мочеиспусканию	36	72,0 (6,4)	33	60,0 (6,7)	>0,05
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	22	44,0 (7,1)	16	29,1 (6,2)	>0,05
Никтурия	33	66,0 (6,8)	21	38,1 (6,6)	<0,05
Инфекции мочевого пузыря	1	2,0 (2,0)	3	5,4 (3,1)	>0,05
Боли и/или дискомфорт при половом акте	22	44,0 (7,1)	26	47,3 (6,8)	>0,05
Запоры и/или затрудненная дефекация	9	18,0 (5,5)	6	11,0 (4,2)	>0,05
Анальная инконтиненция	1	2,0 (2,0)	1	1,8 (1,8)	>0,05

Примечание. \* $p_{1-2}$  — статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

Note. \* $p_{1-2}$  — statistical significance of the data of the compared groups.

Таблица 3 / Table 3

**Клинические проявления пролапса половых органов у женщин после 2-го курса консервативной терапии**  
**Clinical manifestations of genital prolapse in women after the 2<sup>nd</sup> course of conservative therapy**

Клинический симптом	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 55)		p <sub>1-2</sub> *
	Абс.	M (SD)	Абс.	M (SD)	
Ощущение инородного тела в половой щели	10	20,0 (5,7)	9	16,4 (5,0)	>0,05
Бели	3	6,0 (3,9)	2	3,6 (2,5)	>0,05
Тянущие боли в пояснице	4	8,0 (3,9)	5	9,1 (3,9)	>0,05
Недержание мочи	11	22,0 (5,9)	9	16,4 (5,0)	>0,05
Частые позывы к мочеиспусканию	18	36,0 (6,9)	19	34,5 (6,5)	>0,05
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	11	22,0 (5,9)	9	16,4 (5,0)	>0,05
Никтурия	24	48,0 (7,1)	19	34,5 (6,5)	>0,05
Боли и/или дискомфорт при половом акте	14	22,0 (5,9)	10	18,2 (5,2)	>0,05
Запоры и/или затрудненная дефекация	6	12,0 (4,6)	4	7,3 (3,5)	>0,05

Таблица 4 / Table 4

**Показатели перинеометрии у женщин после 1-го курса консервативной терапии с использованием пессария**  
**Perineometry indices in women after the 1<sup>st</sup> course of conservative therapy with the use of the pessary**

Показатель манометра, мм вд. ст.	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 55)		p <sub>1-2</sub> *
	Абс.	M (SD)	Абс.	M (SD)	
5,0–14,0 (очень слабое)	34	68,0 (6,7)	29	52,7 (6,8)	>0,05
14,1–26,0 (слабое)	16	32,0 (6,7)	23	41,8 (6,7)	>0,05
26,1–41,0 (умеренное)	–	–	3	5,5 (3,1)	–

Примечание. \*p<sub>1-2</sub> — статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

Note. \*p<sub>1-2</sub> — statistical significance of the data of the compared groups.

мочи 50,0 (7,1) против 25,5 (5,9) ( $p < 0,05$ ) и никтурия — 66,0 (6,8) и 38,1 (6,6) ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Учитывая положительную динамику, далее нами был проведен 2-й курс терапии, которая в основной группе корректировалась назначением значимых для синтеза коллагена препаратов — аскорбиновой кислоты и L-лизина в дозировке 1 г в сутки. Результаты проведенного лечения отражены в табл. 3.

Рассматривая полученные после 2-го курса результаты, отметим, что статистически значимых различий в группах по клиническим проявлениями пролапса половых органов в группах выявлено не было.

Через 2 мес. терапии с использованием пессария и медикаментозной коррекции состояния у пациенток в обеих группах сохранились такие симптомы, как никтурия (она встречалась наиболее часто в обеих группах) — 48,0 (7,1) в основной группе и 34,5 (6,5) в группе сравнения; частые позывы к моче-

испусканию — 36,0 (6,9) и 34,5 (6,5); недержание мочи — 22,0 (5,9) и 16,4 (5,0) соответственно, а также боли и/или дискомфорт при половом акте — 22,0 (5,9) и 18,2 (5,2) соответственно. В то же время в обеих группах не регистрировался такой мучительный симптом, как анальная инконтиненция.

Для объективизации полученных результатов в обеих группах женщин нами была проведена перинеометрия после каждого курса терапии (табл. 4).

После 1-го курса проведения терапии у женщин, использующих пессарий, несмотря на снижение клинических проявлений пролапса половых органов, сила мышц тазового дна расценивалась как очень слабая — у 68,0 (6,7) и 52,7 (6,8) женщин группы сравнения, как слабая — у 32,0 (6,7) и 41,8 (6,7), умеренная сила мышц сохранялась у 5,5 (3,1) женщин группы сравнения.

Результаты проведения 2-го курса терапии отражены в табл. 5.

Таблица 5 / Table 5

Показатели перинеометрии у женщин после 2-го курса консервативной терапии с использованием пессария  
Perineometry indices in women after 2<sup>nd</sup> course of conservative therapy with the use of the pessary

Показатель манометра, мм в.д. ст.	Основная группа (n = 50)		Группа сравнения (n = 55)		p <sub>1-2</sub> *
	Абс.	M (SD)	Абс.	M (SD)	
5,0–14,0 (очень слабое)	29	58,0 (7,1)	24	43,6 (6,7)	>0,05
14,1–26,0 (слабое)	21	42,0 (7,0)	26	47,3 (6,8)	>0,05
26,1–41,0 (умеренное)	–	–	5	9,1 (3,9)	–

Примечание. \*p<sub>1-2</sub> — статистическая значимость показателей сравниваемых групп.

Note. \*p<sub>1-2</sub> — statistical significance of the data of the compared groups.

Что касается результатов второго курса терапии женщин, использующих пессарий, то существенной динамики в повышении мышечного тонуса влагалища не наблюдалось. Больше половины женщин в основной группе — 58,0 (7,1) и почти половина пациенток группы сравнения — 43,6 (6,7) — показывали очень слабую силу мышц, слабые значения показателей манометра были у 42,0 (7,0) пациенток основной и у 47,3 (6,8) женщин группы сравнения. И, наконец, умеренные показатели были только у 9,1 (3,9) женщин группы сравнения. В основной группе таких пациенток не было.

## Выводы

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что эффективность использования пессария в качестве терапии пролапса половых органов достаточно ограничена. Вместе с тем у женщин с недифференцированной дисплазией половых органов возможно повышение ее эффективности за счет назначения препаратов, участвующих в синтезе соединительной ткани. Однако для получения более эффективного результата необходимо проведение хирургической коррекции, объем которой будет определен общим состоянием женского организма и анатомическими особенностями тазового дна.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Аполихина И.А., Чочуева А.С., Горбунова Е.А. Урогинекологические пессарии: навигатор для новичка // Медицинский совет. – 2016. – № 12. – С. 150–155. [Apolihina IA, Chochueva AS, Gorbunova EA. Urogynecological pessaries: navigator for first-timer. *Meditsinskii sovet*. 2016;(12):150–155. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-150-158>.
2. Кафаров И.Г. Сравнительная оценка различных методов хирургической коррекции пролапса // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4 (приложение). – С. 116–117. [Kafarov IG. Sravnitel'naya ocenka razlichnykh metodov kirurgicheskikh korekcii prolapse. *Obstetrics and gynecology*. 2020;(4 Suppl.):116–117. (In Russ.)]
3. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)» // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014. – № 1. – С. 11–16. [Lang T, Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2014;(1):11–16. (In Russ.)]
4. Мусин И.И., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М. и др. Принцип выбора хирургических технологий в коррекции пролапса гениталий в различных возрастных группах // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 111–114. [Musin II, Yashchuk AG, Zajnullina RM, et al. Principles in the choice of surgical technologies to correct complicated forms of genital prolapse. *Practical medicine*. 2017;(7):111–114. (In Russ.)]
5. Нечипоренко А.Н., Нечипоренко Н.А. Хирургические осложнения после операций по поводу генитального пролапса и стрессового недержания мочи с использованием синтетических протезов // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 64–66. [Nechiporenko AN, Nechiporenko NA. Postoperative complications of surgery for genital prolapse and stress urinary incontinence with synthetic prostheses. *Obstetrics and gynecology*. 2009;(2):64–66. (In Russ.)]
6. Нечипоренко Н.А., Егорова Т.Ю., Юцевич Г.В. Синтетические протезы в хирургическом лечении женщин с выпадением половых органов // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 117–121. [Nechiporenko NA, Egorova TYu, Yucevich GV. Sinteticheskie protezy v hirurgicheskom lechenii zhenshchin s vypadeniem polovykh organov. *Obstetrics and gynecology*. 2014;(8):117–121. (In Russ.)]
7. Петухов В.С. Вагинальные конусы и реабилитация тазового дна (обзор литературы) // Репродуктив-

- ное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6. – № 2 (44). – С. 232–249. [Petuhov VS. Vaginal cones and rehabilitation of pelvic floor (literature review). *Reproductive health. Eastern Europe*. 2016;6(2):232–249. (In Russ.)]
8. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Мачанските О.В. и др. Осложнения экстраперитонеальной кольпопексии (Prolift) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 5(58). – С. 40. [Popov AA, Manannikova TN, Machanskite OV, et al. Oslozhneniya ekstraperitoneal'noj kol'popexsii (Prolift). *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2009;5(58):40. (In Russ.)]
  9. Шнейдерман М.Г., Аполихина И.А. Пессарии — новые модели и новые возможности // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 102–105. [Shnejderman MG, Apolihina IA. Pessaries — New models and new opportunities. *Medical Council*. 2013;(6):102–105. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-6-102-105>.
  10. Cavallini A, Dinaro E, Giocolano A, et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas*. 2008;59(3):219–225. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.01.004>.
  11. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888–902. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a122c2>.
  12. Oliver R, Thakar R, Sultan AH. The history and usage of the vaginal pessary: A review. *Eur J Obstet Gynecol Repord Biol*. 2011;156(2):125-130. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.12.039>.

#### ▪ Информация об авторах

Гульнара Измитдиновна Телеева — соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

Регина Борисовна Балтер — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

Людмила Савельевна Целкович — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

#### ▪ Information about the authors

Gulnara I. Teleeva — Postgraduate student of Obstetrics and Gynecology Department No. 2. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

Regina B. Balter — Doctor of Medical Sciences, Professor of Obstetrics and Gynecology Department No. 2. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

Ludmila S. Tshelkovich — Doctor of Medical Sciences, Professor of Obstetrics and Gynecology Department No. 1. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: samaraobsgyn2@yandex.ru.

## MODELING OF HYDRAULIC SHOCK AS ONE OF THE MAIN RISK FACTORS OF MAIN ARTERIES ATHEROSCLEROSIS IN ARRHYTHMIAS

**O.A. Germanova<sup>1</sup>, V.A. Germanov<sup>1</sup>, Yu.V. Shchukin<sup>1</sup>, A.V. Germanov<sup>1</sup>, M.V. Piskunov<sup>1</sup>, A.E. Burmistrov<sup>2</sup>, R.Yu. Yusupov<sup>2</sup>, G. Galati<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Samara National Research University named after S.P. Korolev, Samara, Russia;

<sup>3</sup> Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

For citation: Germanova OA, Germanov VA, Shchukin YuV, Germanov AV, Piskunov MV, Burmistrov AE, Yusupov RYu, Galati G. Modeling of hydraulic shock as one of the main risk factors of main arteries atherosclerosis in arrhythmias. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):43–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.43-48>

Received: 19.05.2020

Revised: 31.07.2020

Accepted: 14.09.2020

■ **Introduction.** Atherosclerosis is the main reason of cardiocerebral events, its mechanisms and reasons are still being studied. Hydraulic shock in arrhythmias has not been studied before.

**Aim.** To perform the modeling of hydraulic shock as a risk factor of the main arteries in arrhythmias with original experimental model created by the authors.

**Materials and methods.** We created the original experimental model, it was used to imitate hydraulic shock in arrhythmias. It imitated the real arterial vessel and it allowed to make intra-vessel circulation of liquid in the regular rhythm and in arrhythmias (extrasystole).

**Results.** In extrasystolic arrhythmia imitation in the first post-extrasystolic contraction the speed of liquid flow was revealed to rise in mean value 158% in comparison with the regular rhythm.

**Conclusion.** In extrasystolic arrhythmia during the spread of the wave of the first post-extrasystolic contraction, blood flow accelerates and reflected waves and standing waves form. These hemodynamic changes are characterized by the term “hydraulic shock”. The use of our original experimental model helps to make the wide range of investigations and studies connected with intra-arterial hemodynamics in different conditions of functioning of cardiovascular system.

■ **Keywords:** hydraulic shock; extrasystole; intra-arterial blood flow modeling.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИДРАВЛИЧЕСКОГО УДАРА КАК ОДНОГО ИЗ ВЕДУЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

**O.A. Германова<sup>1</sup>, В.А. Германов<sup>1</sup>, Ю.В. Щукин<sup>1</sup>, А.В. Германов<sup>1</sup>, М.В. Пискунов<sup>1</sup>, А.Е. Бурмистров<sup>2</sup>, Р.Ю. Юсупов<sup>2</sup>, Дж. Галати<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самарский университет), Самара;

<sup>3</sup> Клинический госпиталь Сан Рафаэле, Милан, Италия

Для цитирования: Германова О.А., Германов В.А., Щукин Ю.В., Германов А.В., Пискунов М.В., Бурмистров А.Е., Юсупов Р.Ю., Галати Дж. Моделирование гидравлического удара как одного из ведущих факторов риска атеросклероза магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 43–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.43-48>

Поступила: 19.05.2020

Одобрена: 31.07.2020

Принята: 14.09.2020

■ **Введение.** Атеросклероз — ведущая причина кардиocereбральных осложнений, его причины и механизмы развития до сих пор неоднозначны. Гидравлический удар при нарушениях ритма ранее не изучался.

**Цель.** Провести моделирование гидравлического удара как фактора риска атеросклероза магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма с применением разработанного нами оригинального устройства.

**Материал и методы.** Моделирование гидравлического удара при аритмиях мы проводили с помощью разработанного нами оригинального устройства. Полезная модель была сконструирована таким образом, что имитировала артериальный сосуд и позволяла осуществлять внутрисосудистую циркуляцию жидкости, при правильном ритме, а также при нарушениях сердечного ритма (экстрасистолии).

**Результаты.** При имитации экстрасистолической аритмии в первом постэкстрасистолическом сокращении скорость движения жидкости через диафрагмы возрастала в среднем на 158 % по сравнению с правильным ритмом.

**Выводы.** При экстрасистолической аритмии во время прохождения пульсовой волны первого постэкстрасистолического сокращения возникает возрастание скорости кровотока, образование отраженных волн от стенок сосуда, а также стоячих волн. Данные изменения гемодинамики характеризуются понятием «гидравлический удар». Применение разработанного нами экспериментального устройства позволяет проводить широкий спектр наблюдений и исследований, связанных с внутриартериальной гемодинамикой при различных условиях функционирования сердечно-сосудистой системы.

■ **Ключевые слова:** гидравлический удар; экстрасистолия; моделирование внутриартериального кровообращения.

## Introduction

Atherosclerosis is a multifactorial disease that predominantly affects large and medium-sized arteries. The causes and mechanisms of atherosclerosis are well understood [1–5]. However, among the generally recognized risk factors, indications of the possible onset of atherogenesis and its progression due to the mechanical effect of intravascular hemodynamic factors (hydraulic shock) on the inner arterial wall in rhythm disorders are unavailable [6–8]. For the first time earlier in our works, the possibility was indicated on the influence of the hydraulic shock wave of the first post-extrasystolic contraction and the pulse wave after a long pause between ventricular contractions in atrial fibrillation [9–14]. Thus, an increase was revealed in all the analyzed parameters of the kinetics of the arterial vascular wall in arrhythmias and a more severe course of the atherosclerotic process was indicated in the category of patients with certain cardiac arrhythmias [9–14].

In possible thromboembolic complications, a type IIIB plaque is morphologically the most unfavorable variant of an atherosclerotic plaque [4]. Is it possible to damage such a plaque by the impact of a hydraulic shock during the pulse wave passage in case of rhythm disorders?

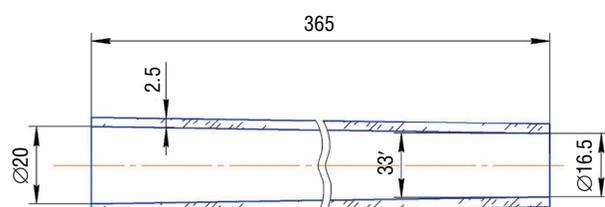


Fig. 1. The main tube of the device

Рис. 1. Основная трубка устройства

Until now, no experimental studies are conducted on the simulation of a hydraulic shock leading to atherosclerosis of the main arteries in cardiac arrhythmias.

**This study aimed** to model the hydraulic shock as a risk factor for atherosclerosis of the main arteries in cardiac arrhythmias using an original device that we developed.

## Materials and methods

The hydraulic shock was simulated for arrhythmias using an original device that we developed. The useful model was designed in such a way that imitated an arterial vessel and allowed for the intravascular circulation of fluid at the regular rhythm, as well as in cardiac arrhythmias (extrasystoles).

The basis of the device is a glass transparent tube of a rotameter with a length of 365 mm and a wall thickness of 2.5 mm, with an inlet and outlet with diameters of 20 and 16.5 mm, respectively. Thus, the tube design follows the natural course of the artery when the distal part is narrower than the proximal one (Fig. 1).

A fitting on the side of the proximal opening enabled the injection of dye using a syringe with a needle and installation of a metal holder with a silk thread attached to it and a piezoelectric crystal pressure sensor connected to an oscilloscope.

A closed system was created using flexible elastic tubes sealed through silicone gaskets to the inlet and outlet of the rotameter. The free ends of the elastic tubes were connected to an electric pump, which was powered by a 12 W battery.

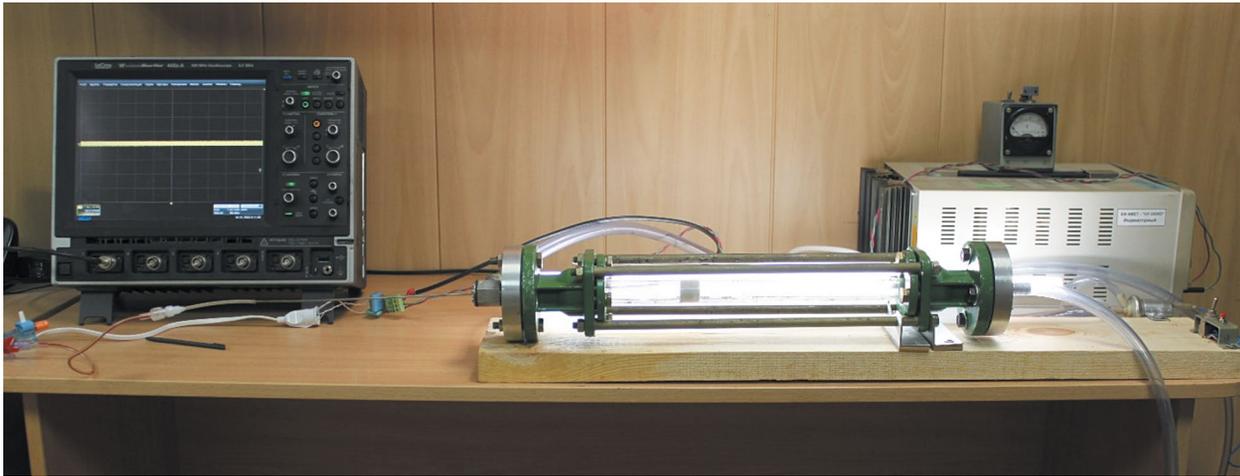


Fig. 2. The main view of the device

Рис. 2. Общий вид устройства

The closed system of the rotameter was filled with a solution of glycerol with water corresponding to the viscosity of human blood to maximally stimulate the intra-arterial blood flow (Fig. 2).

This device was filed for a patent by the Russian Federation and a certificate of acceptance was obtained.

By regulating the pump operation, pulse waves were created in a closed-loop, which corresponded to hemodynamics during extrasystole, with different times of occurrence of the extrasystole ventricular systole in the cardiac cycle.

Various diaphragms with an outer diameter of 18 mm and a length of 20 mm with variable lumen were used to simulate the tube narrowing (i.e., to simulate an atherosclerotic plaque) (Fig. 3). The diaphragms are made of hard light plastic with a smooth surface. When installing, the diaphragms fully corresponded to the inner diameter of the rotameter tube.

Figure 4 presents drawings of the two diaphragms with 70% stenosis with asymmetrical and asymmetric holes.

Thus, the use of these diaphragms created a prototype of atherosclerotic plaques, namely

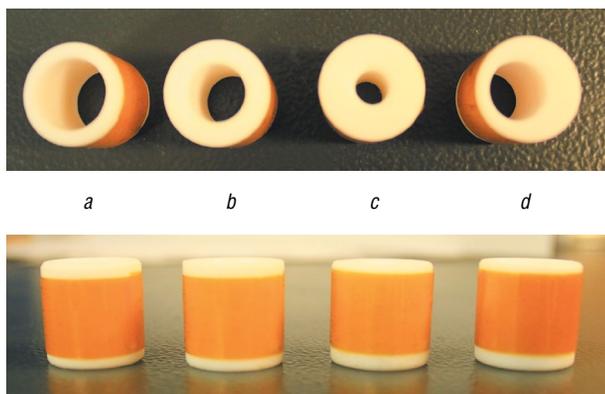


Fig. 3. Diaphragms. *a*: stenosis 50%; *b*: stenosis 70% (the hole is located in the center of the diaphragm); *c*: stenosis 90%; *d*: stenosis 70% (the hole is located asymmetrically)

Рис. 3. Диафрагмы: *a* — стеноз 50 %; *b* — стеноз 70 % (отверстие расположено по центру диафрагмы); *c* — стеноз 90 %; *d* — стеноз 70 % (отверстие расположено асимметрично)

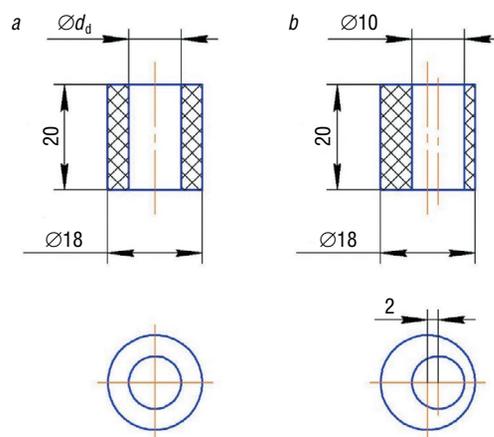
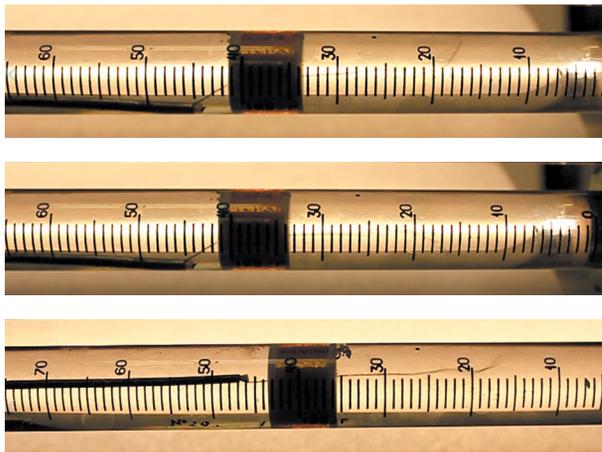


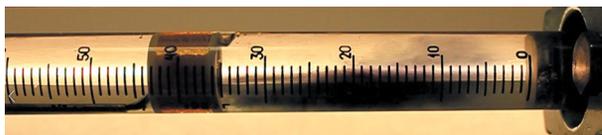
Fig. 4. Drawings of two diaphragms. *a*: stenosis 70% (the hole is located in the center of the diaphragm); *b*: stenosis 70% (the hole is located asymmetrically)

Рис. 4. Чертежи двух диафрагм: *a* — стеноз 70 % (отверстие расположено по центру диафрагмы); *b* — стеноз 70 % (отверстие расположено асимметрично)



**Fig. 5.** The occurrence of reflected and standing waves during extrasystole in the first post-extrasystolic contraction (silk thread is the indicator)

**Рис. 5.** Возникновение отраженных и стоячих волн при экстрасистолии в первом постэкстрасистолическом сокращении (индикатор — шелковая нить)



**Fig. 6.** Turbulent fluid flow during the passage of the wave of the first post-extrasystolic contraction

**Рис. 6.** Турбулентный поток жидкости при прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения

*Table / Таблица*

**Basic device parameters**

**Основные параметры устройства**

Diaphragm type	$D_{\text{tube}}$ , mm	$d_d$ , mm	$S_{\text{tube}}$ , mm <sup>2</sup>	$S_d$ , mm <sup>2</sup>	$(S_d/S_{\text{tube}}) \cdot 100\%$	Constriction, %	$V_{\text{flow reg}}$ , m/s	$V_{\text{flow ES}}$ , m/s	$V_{\text{flow PES}}$ , m/s
1	17.96	6	253.21	28.26	11.16	88.84	8.96	0.10	12.36
	18.01	10	254.62	78.50	30.83	69.17	3.24	0.04	5.26
	18.09	12.5	256.89	122.66	47.75	52.25	2.09	0.03	3.83
2	18.19	10	259.74	78.5	30.22	69.78	3.31	0.04	5.32

**Note.**  $D_{\text{tube}}$ : inside diameter of the tube in the section corresponding to the middle part of the diaphragm (in length);  $d_d$ : diameter of the diaphragm opening;  $S_{\text{tube}}$ : section area of the tube corresponding to the middle part of the diaphragm (in length);  $S_d$ : section area of the diaphragm opening;  $V_{\text{flow reg}} = D_{\text{tube}}^2/d_d^2$ : flow rate of the ideal fluid in the diaphragm opening when the flow rate in the uncovered section 1 m/s in case of regular heart rate;  $V_{\text{flow ES}}$ : flow rate of the ideal fluid in the diaphragm opening at the rate of flow in uncovered section 1 m/s in extrasystole;  $V_{\text{flow PES}}$ : flow rate in the diaphragm opening at the rate of flow in uncovered section 1 m/s in extrasystole in the first post-extrasystolic wave; type 1 of the diaphragm: diaphragm with a symmetrical inner opening; type 2 of the diaphragm: diaphragm with an asymmetrical inner opening.

**Примечание.**  $D_{\text{тр}}$  — внутренний диаметр трубки в сечении, соответствующем середине (по длине) установленной диафрагмы;  $d_d$  — диаметр отверстия диафрагмы;  $S_{\text{тр}}$  — площадь сечения трубки, соответствующая середине (по длине) установленной диафрагмы;  $S_d$  — площадь сечения отверстия диафрагмы;  $V_{\text{потока прав}} = D_{\text{тр}}^2/d_d^2$  — скорость потока для идеальной жидкости в отверстии диафрагмы при скорости потока в непокрытом сечении 1 м/с при правильном сердечном ритме;  $V_{\text{потока ЭС}}$  — скорость потока для идеальной жидкости в отверстии диафрагмы при скорости потока в непокрытом сечении 1 м/с при экстрасистолии;  $V_{\text{потока ПЭС}}$  — скорость потока для идеальной жидкости в отверстии диафрагмы при скорости потока в непокрытом сечении 1 м/с при экстрасистолии в первой постэкстрасистолической волне; 1-й тип диафрагмы — с симметричным внутренним отверстием; 2-й тип диафрагмы — с асимметричным внутренним отверстием.

hemodynamically significant ones with 70% stenosis (with a symmetric and asymmetric arrangement of atheromas), with 90% stenosis, and hemodynamically insignificant ones with 50% stenosis.

**Results**

The diaphragms were alternately installed with varying degrees of stenosis of the internal opening inside the rotameter tube. A metal holder with a 5 cm long silk thread was inserted through the fitting.

Then the operating mode of the electric pump was set, which corresponded to the passage of pulse waves in extrasystolic arrhythmia. Pressure waves, propagating through a closed system, transferred the energy of fluid movement to the oscillation of a silk thread. The movement of the silk thread was visually monitored. The occurrence of reflected waves from the rotameter wall, as well as standing waves, were recorded, and a significant decrease was visualized in the velocity of the fluid flow in the place directly behind the diaphragm, up to the reverse current (Fig. 5).

At stage 2 of the experiment, a dye (blue ink) was injected into the tube of the rotameter using a syringe with a needle and the appearance of a turbulent fluid flow was monitored during the passage of the wave of the first post-extrasystolic contraction (Fig. 6).

The flow velocities were measured with each of the diaphragms installed when simulating the regular heart rate, with extrasystole and with extrasystole of the wave of the first post-extrasystolic contraction. Extrasystole was early, 0.20 s after the previously generated wave (Table).

When simulating extrasystolic arrhythmia in the first post-extrasystolic contraction, the velocity of fluid flow through the diaphragms increased by an average of 158% compared to the regular rhythm.

## Conclusions

With extrasystolic arrhythmia during the passage of the pulse wave of the first post-extrasystolic contraction, the blood flow velocity increases, and the waves are reflected from the vessel walls, as well as standing waves are formed. These changes in hemodynamics are characterized by the concept of “hydraulic shock.” In our opinion, it can become a provoking factor of mechanical action with further damage to the atherosclerotic plaque, which has signs of instability (uneven heterogeneous surface with the inclusion of calcium, with hemorrhages in its structure, as well as hypoechoic or shielding areas), even if the stenosis is hemodynamically insignificant.

The experimental device that we developed enables implementation of a wide range of monitoring and studies related to intra-arterial hemodynamics under various conditions of the cardiovascular system functioning. Its use is advisable in the practice of a cardiologist and a cardiovascular surgeon when performing fundamental research, as well as scientific work in the field of normal, pathological physiology, and medical biophysics.

*The authors declare no conflict of interest.*

## References

1. Corban MT, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. Cardiovascular disease pathophysiology hidden in plain sight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:1272–1274. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312836>.
2. Yoon MH, Reriani M, Mario G, et al. Long-term endothelin receptor antagonism attenuates coronary plaque progression in patients with early atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2013;168:1316–1321. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.001>.
3. Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>.
4. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1177–1178. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.5.1177>.
5. Reiss AB, Grossfeld D, Kasselmann LJ, et al. Adenosine and the cardiovascular system. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;19(5):449–464. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00345-5>.
6. Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol.* 2019;18(6):587–599. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30043-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30043-2).
7. Mohd Nor NS, Al-Khateeb AM, Chua YA, et al. Heterozygous familial hypercholesterolaemia in a pair of identical twins: a case report and updated review. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):106. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1474-y>.
8. Ala-Korpela M. The culprit is the carrier, not the loads: cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B in atherosclerosis and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 2019;48(5):1389–1392. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz068>.
9. Германов А.В., Германова О.А., Германов В.А., Борзенкова Г.А. Классификация экстрасистолической аритмии в зависимости от функционального значения // Вестник Медицинского университета Реавиз. – 2018. – № 5(36). – С. 69–75. [Germanov AV, Germanova OA, Germanov VA, Borzenkova GA. Klassifikaciya ekstrasistolicheskoy aritmii v zavisimosti ot funkcional'nogo znacheniya. *Vestnik Medicinskogo universiteta Reaviz.* 2018;(5):69–75. (In Russ.)]
10. Германов А.В., Германова О.А., Терешина О.В. и др. Тромбоэмболические осложнения некардиогенного характера при фибрилляции предсердий // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5–6. – С. 93–99. [Germanov AV, Germanova OA, Tereshina OV, et al. Non-cardiogenic thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya.* 2018;(5–6):93–99. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.93-99>.
11. Германова О.А., Германов В.А., Степанов М.Ю. и др. Аритмии как фактор риска развития атеросклероза магистральных артерий // Вестник Медицинского университета Реавиз. – 2019. – № 4. – С. 126–136. [Germanova OA, Germanov VA, Stepanov MYu, et al. Arrhythmias as a risk factor for atherosclerosis of the main arteries. *Vestnik Medicinskogo universiteta Reaviz.* 2019;(4):126–136. (In Russ.)]

12. Германова О.А., Германов А.В., Германов В.А., Колесников И.С. Прогнозирование тромбоемболических осложнений при экстрасистолии // Вестник Медицинского института Реавиз. – 2018. – № 5. – С. 65–68. [Germanova OA, Germanov AV, Germanov VA, Kolesnikov IS. Predicting thromboembolic complications in patients with extrasystolic arrhythmia. *Vestnik Medicinskogo instituta Reaviz*. 2018;(5):65–68. (In Russ.)]
13. Германова О.А., Германов А.В., Германов В.А. и др. Анатомо-функциональный анализ роли экстрасистолии как фактора риска развития атеросклероза // Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26. – № 4. – С. 11–14. [Germanova OA, Germanov AV, Germanov VA, et al. The anatomo-functional analysis of the role of the extrasystoly as a predictor of the development of the atherosclerosis. *Morphological Newsletter*. 2018;26(4):11–14. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).04.11-14](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).04.11-14).
14. Германова О.А., Германов А.В., Германов В.А. и др. Экстрасистолия: гемодинамические аспекты и биомеханика магистральных артерий // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 5–6. – С. 85–92. [Germanova OA, Germanov AV, Germanov VA, et al. Extrasystolic arrhythmia: hemodynamic aspects and biomechanics of main arteries. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. 2018;(5–6):85–92. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.85-92>.

#### Information about the authors

*Olga A. Germanova* — Candidate of Medical Sciences, functional diagnostic doctor, Department of Functional Diagnostic, Clinics of Samara State Medical University, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

*Vladimir A. Germanov* — Postgraduate student, Department of Faculty Surgery, X-ray-endovascular diagnostics and treatment doctor, Clinics of Faculty Surgery, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [rean1mator2323@gmail.com](mailto:rean1mator2323@gmail.com).

*Yuriy V. Shchukin* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutic Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [samgmu\\_pt@mail.ru](mailto:samgmu_pt@mail.ru).

*Andrey V. Germanov* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propedeutic Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

*Maxim V. Piskunov* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propedeutic Therapy, Head of Cardiological Department of the Clinics of Samara State Medical University, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [m.v.piskunov@samsmu.ru](mailto:m.v.piskunov@samsmu.ru).

*Andrey E. Burmistrov* — Engineer, Samara National Research University named after S.P. Korolev, Samara, Russia. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

*Rinat Yu. Yusupov* — Engineer, Samara National Research University named after S.P. Korolev, Samara, Russia. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

*G. Galati* — Cardiologist, Ospedale San Raffaele, Milan, Italy. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

#### Информация об авторах

*Ольга Андреевна Германова* — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики Клиник СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

*Владимир Андреевич Германов* — аспирант кафедры факультетской хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения РХНМДиЛ клиники факультетской хирургии СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [rean1mator2323@gmail.com](mailto:rean1mator2323@gmail.com).

*Юрий Владимирович Щукин* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [samgmu\\_pt@mail.ru](mailto:samgmu_pt@mail.ru).

*Андрей Владимирович Германов* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

*Максим Владимирович Пискунов* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии СамГМУ, заведующий кардиологическим отделением клиник СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [m.v.piskunov@samsmu.ru](mailto:m.v.piskunov@samsmu.ru).

*Андрей Евгеньевич Бурмистров* — инженер лаборатории. ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», Самара, Россия. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

*Ринат Юнусович Юсупов* — инженер лаборатории. ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», Самара, Россия. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

*Дж. Галати* — кардиолог. Клинический госпиталь Сан Рафаэле, Милан, Италия. E-mail: [olga\\_germ@mail.ru](mailto:olga_germ@mail.ru).

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ

**Т.С. Губич, С.Г. Суджаева, Н.А. Казаева, О.А. Суджаева, О.М. Корнелюк**

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр „Кардиология“» Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Для цитирования: Губич Т.С., Суджаева С.Г., Казаева Н.А., Суджаева О.А., Корнелюк О.М. Влияние различных программ медицинской реабилитации на толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции клапанных пороков // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 49–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.49-57>

Поступила: 26.06.2020

Одобрена: 10.08.2020

Принята: 14.09.2020

Представлены результаты применения традиционной программы медицинской реабилитации у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции клапанных пороков, а также разработанной программы, предусматривающей дифференцированное назначение медикаментозного лечения воспалительных изменений, диагностированных в раннем послеоперационном периоде. Основой физического аспекта предложенной программы реабилитации стало индивидуализированное назначение физических тренировок на велотренажере. Доказано, что использование разработанной программы медицинской реабилитации способствует повышению не только толерантности к физической нагрузке, но и существенному улучшению аэробной физической работоспособности, что является благоприятным прогностическим признаком у лиц данной категории.

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация; физические тренировки; толерантность к физической нагрузке; аэробная физическая работоспособность.

## INFLUENCE OF VARIOUS MEDICAL REHABILITATION PROGRAMS ON PHYSICAL LOAD TOLERANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE AFTER CARADIOVALVULOTOMY

**T.S. Gubich, S.G. Sudzhaeva, N.A. Kazaeva, O.A. Sudzhaeva, O.M. Kornelyuk**

Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

For citation: Gubich TS, Sudzhaeva SG, Kazaeva NA, Sudzhaeva OA, Kornelyuk OM. Influence of various medical rehabilitation programs on physical load tolerance in patients with chronic rheumatic heart disease after cardiovalvulotomy. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):49–57. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.49-57>

Received: 26.06.2020

Revised: 10.08.2020

Accepted: 14.09.2020

The article presents the results of the application of the traditional medical rehabilitation program for patients with chronic rheumatic heart disease after performing surgical correction of valvular defects. It also presents the which allows to differentiate drug treatment of inflammatory changes diagnosed in the early postoperative period. The basis of the physical aspect of the proposed rehabilitation program was the personalized administration of physical training on a stationary bike. It has been proved that the use of the developed medical rehabilitation program helps to increase not only exercise tolerance, but also significantly improves aerobic physical performance, which is a favorable prognostic sign in people of this category.

**Keywords:** medical rehabilitation; physical training; exercise tolerance; aerobic physical performance.

### Введение

В настоящее время неоспоримо доказана эффективность использования реабилитационных программ после реконструктивных

операций при клапанных пороках сердца. Особое место в программах реабилитации пациентов после операций на клапанах сердца занимает физический аспект. Задача физического аспекта заключается в восстановлении

в наиболее полном объеме нарушенных в результате патологического процесса функций организма, а в дальнейшем — поддержании их на должном уровне для обеспечения трудовой деятельности. В раннем послеоперационном периоде (первая неделя после операции) проводят дыхательную гимнастику, постепенное расширение двигательного режима и лечебную гимнастику. На последующих этапах физический аспект реабилитации включает различные виды нагрузок: лечебную гимнастику в расширенном объеме, дозированную ходьбу, велотренировки [3, 10].

Многочисленные исследования показывают, что под влиянием физических тренировок существенно улучшаются функции ведущих органов и систем [7]. Лечебное действие физических тренировок связывают с включением периферических и центральных механизмов адаптации при длительной нагрузке. Периферические приспособительные механизмы приводят к увеличению количества и размеров митохондрий в мышцах, повышению активности аэробных процессов, нарастанию содержания миоглобина и гликогена, что в итоге способствует улучшению утилизации кислорода [2, 7].

Обоснованность уровня тренирующих нагрузок, соответствующих функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы, определяется данными, полученными при проведении пробы с дозированной нагрузкой: тредмил-тест, велоэргометрическая проба, кардиопульмональное нагрузочное тестирование [4, 5]. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (спировелоэргометрическая проба — спироВЭП) позволяет более точно определить переносимость аэробных нагрузок. Показатель максимального потребления кислорода является золотым стандартом для оценки толерантности к физической нагрузке и одним из самых сильных предикторов прогноза заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [1, 12].

**Цель работы** — оценка влияния различных программ медицинской реабилитации на переносимость физической нагрузки у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после проведения хирургической коррекции клапанных пороков по данным спироВЭП.

## Материал и методы

В исследование включено 90 пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), поступивших в РНПЦ «Кардиология» для хирургической коррекции

пороков клапанов сердца. В контрольную группу (КГ) включено 50 пациентов, средний возраст —  $52,1 \pm 1,29$  года, и в основную (ОГ) — 40, средний возраст —  $53,3 \pm 5,2$  года ( $p > 0,05$ ). Пациенты КГ и ОГ были сопоставимы также по полу и структуре поражения клапанов сердца ( $p > 0,05$ ). В послеоперационном периоде у лиц КГ медицинская реабилитация осуществлялась с использованием традиционной физической реабилитации и назначением стандартной антибактериальной терапии воспалительных изменений, развившихся в раннем послеоперационном периоде. У лиц ОГ использовалась разработанная программа медицинской реабилитации. Медицинский аспект разработанной программы предусматривал назначение дифференцированного медикаментозного лечения повторной ревматической лихорадки и неспецифической воспалительной реакции, диагностированных в раннем послеоперационном периоде. Развитие неспецифического воспаления и повторной ревматической лихорадки диагностировалось в соответствии с критериями, установленными в ранее выполненной теме НИР «Разработать и внедрить метод дифференцированного лечения и реабилитации у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции приобретенных пороков», в лаборатории кардиологической реабилитации РНПЦ «Кардиология» [8]. В основу же физического аспекта реабилитации положена разработанная методика дифференцированного назначения физикальных тренировок на велотренажере. Физические тренировки назначались с учетом данных спироВЭП.

Начинались велотренировки в среднем на 12–18-е сутки после проведения хирургического лечения. На стационарном этапе велотренировки осуществлялись ежедневно под контролем ЧСС и АД, а на амбулаторном — 3 раза в неделю. Продолжительность амбулаторного этапа составила в среднем 8 недель.

## Результаты

В соответствии с литературными данными и опытом, накопленным лабораторией кардиологической реабилитации РНПЦ «Кардиология» при ранее выполняемых темах НИР, установлено, что пациенты с пороками сердца ревматической этиологии, подлежащие хирургическому лечению, в дооперационном периоде имеют очень низкую физическую работоспособность, прежде всего, из-за выраженных нарушений внутрисердечной гемодинамики и нарушений ритма [3, 6]. Низкая

Таблица 1 / Table 1

**Противопоказания для выполнения спировелоэргометрической пробы до операции у обследованных пациентов контрольной и основной групп****Contraindications for performing a spiro-cycloergometric test before the surgery in the control and main groups of patients**

Противопоказания к спироВЭП до операции	Контрольная группа (n = 50)	Основная группа (n = 40)
Критический стеноз аортального клапана	13 (26,0 %)	15 (37,5 %)
Выраженные нарушения внутрисердечной гемодинамики	10 (20,0 %)	17 (42,5 %)
Частые ЖЭС и/или пароксизмы желудочковой тахикардии	4 (8,0 %)	2 (5,0 %)
Частая СВЭС и/или предсердная СВТ	4 (8,0 %)	–
Тромбы в полостях сердца и/или спонтанное контрастирование	1 (2,0 %)	1 (2,5 %)
ОНМК (в дооперационном периоде с двигательными и/или церебральными нарушениями)	2 (4,0 %)	–
Патология опорно-двигательного аппарата	2 (4,0 %)	1 (2,5 %)
ВБВНК с флеботромбозами глубоких вен	2 (4,0 %)	–
Тахистолитическая форма ФП-ТП	5 (10 %)	–

**Примечание.** СпироВЭП — спировелоэргометрическая проба; ЖЭС — желудочковые экстрасистолы; СВЭС — суправентрикулярные экстрасистолы; СВТ — суправентрикулярная тахикардия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ВБВНК — варикозная болезнь вен нижних конечностей; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий.

физическая работоспособность позволяет объективизировать функциональное состояние системы кровообращения при нагрузочном тестировании лишь у 7–14 % лиц данной категории. Принимая во внимание данный факт, нами были проанализированы причины, являющиеся противопоказаниями для выполнения диагностического нагрузочного теста — спироВЭП, в дооперационном периоде среди включенных в исследование пациентов КГ и ОГ.

Противопоказания для выполнения спироВЭП, в дооперационном периоде у пациентов КГ и ОГ представлены в табл. 1.

При анализе данных, приведенных в табл. 1, установлено следующее. Наиболее частые причины, ставшие противопоказанием для выполнения спироВЭП у пациентов обеих групп, — это наличие критического стеноза аортального клапана ( $S \leq 1 \text{ см}^2$ ) и выраженные нарушения внутрисердечной гемодинамики ( $\text{ФВ} \leq 40 \%$ ), выраженная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии  $\geq 40 \text{ мм рт. ст.}$ ), значительное увеличение конечного диастолического размера и объема левого желудочка, развившиеся при пороках другой локализации. При этом необходимо отметить, что среди лиц ОГ было в 2 раза больше пациентов с выраженными нарушениями внутрисердечной гемодинамики, чем среди КГ. Установленный факт свидетельствует, что в дооперационном периоде у пациентов

ОГ имела место более значимая степень выраженности явлений хронической сердечной недостаточности.

Контрольные тестирования с использованием спироВЭП в течение года наблюдения проводились в следующие сроки: I тест — на 10–14-е сут. после операции, II тест — через 3 мес. после операции, IV тест — через 6 мес. и V тест — через 12 мес. после хирургической коррекции клапанных пороков.

На всех этапах контрольного тестирования с целью обеспечения максимальной безопасности исследования, а также с учетом имеющейся хронической сердечной недостаточности, как в КГ, так и в ОГ, спироВЭП осуществлялась после выполнения ультразвукового исследования сердца и суточного мониторинга электрокардиограммы. При спироВЭП кроме максимально достигнутой мощности нагрузки, максимально достигнутой частоты сердечных сокращений, максимально достигнутых систолического и диастолического артериального давления имеется возможность определять и показатели, характеризующие аэробную физическую работоспособность, что позволяет повысить информативность и безопасность исследования, а также выявить показатели, обладающие доказанным прогностическим значением [6, 11]. К таким показателям относятся, прежде всего, максимальное потребление кислорода и мощность при достижении анаэробного порога.

Таблица 2 / Table 2

Динамика переносимости физической нагрузки по данным спировелоэргометрической пробы у пациентов контрольной и основной групп после хирургической коррекции клапанных пороков на протяжении года наблюдения ( $M \pm m$ )

Dynamics of physical exercise tolerance according to spiro-cycloergometric test in the control and main groups of patients after the surgical correction of valve defects over the course of one year of observation ( $M \pm m$ )

Показатели	Тест	Контрольная группа	Основная группа
ЧСС исходно, уд./мин	I	76,0 ± 5,8	84,5 ± 2,3
	II	82,4 ± 3,6	77,3 ± 2,8**
	III	75,4 ± 3,1	73,8 ± 3,7**
	IV	74,1 ± 2,6	71,9 ± 2,7**
САД исходно, мм рт. ст.	I	117,9 ± 7,6	118,5 ± 2,1
	II	117,3 ± 3,1	123,8 ± 4,1
	III	128,4 ± 3,8	118,5 ± 3,8
	IV	125,0 ± 4,4	125,6 ± 3,7
ДАД исходно, мм рт. ст.	I	78,6 ± 4,8	76,8 ± 1,4
	II	79,5 ± 3,9	78,7 ± 2,0
	III	81,6 ± 2,2	77,4 ± 2,0
	IV	79,4 ± 0,9	78,5 ± 1,5
Максимально достигнутая мощность нагрузки, Вт	I	53,6 ± 9,2	67,4 ± 4,4
	II	90,0 ± 14,8**	93,4 ± 6,7**
	III	100,0 ± 10,0**	104,2 ± 9,9**
	IV	105,6 ± 10,8**	115,4 ± 15,4**
Максимально достигнутая ЧСС, уд./мин	I	103,9 ± 9,1	108,6 ± 3,3
	II	122,7 ± 8,9	116,8 ± 4,4
	III	118,8 ± 6,3	123,0 ± 5,3**
	IV	120,6 ± 5,8	125,4 ± 4,7**
Максимально достигнутое САД, мм рт. ст.	I	138,6 ± 13,6	151,2 ± 4,8
	II	176,5 ± 9,4**	173,8 ± 6,3**
	III	174,4 ± 7,7**	170,3 ± 7,3**
	IV	169,1 ± 7,1**	175,0 ± 9,9**
Максимально достигнутое ДАД, мм рт. ст.	I	85,7 ± 3,9	85,4 ± 2,2
	II	91,5 ± 4,5	92,8 ± 2,7**
	III	81,7 ± 2,4	93,2 ± 3,2**
	IV	90,3 ± 2,7	92,7 ± 3,8
Мощность при достижении анаэробного порога, Вт	I	33,3 ± 6,1	47,1 ± 6,1
	II	43,8 ± 5,7	52,3 ± 4,6
	III	40,4 ± 6,3	64,6 ± 9,1*
	IV	43,5 ± 4,3	60,6 ± 7,9*
ЧСС при достижении анаэробного порога	I	88,3 ± 6,9	91,2 ± 2,9
	II	98,4 ± 4,5	93,9 ± 4,9
	III	84,5 ± 3,4	90,3 ± 4,6
	IV	94,8 ± 3,8	95,0 ± 5,2
VO <sub>2</sub> пиковое, мл/(кг · мин)	I	9,7 ± 3,3	12,3 ± 0,8
	II	13,5 ± 2,3	15,1 ± 0,9**
	III	13,4 ± 0,8	16,3 ± 1,2*,**
	IV	14,9 ± 0,9	19,5 ± 2,1*,**

\* достоверность различия  $p < 0,05$  показателей основной группы в сравнении с контрольной при II, III, IV тестах; \*\* достоверность различия  $p < 0,05$  анализируемых показателей в контрольной и основной группах в сравнении с I и тестом.

\* significance of differences in the data in the main group ( $p < 0,05$ ) in as compared with the ones in the control group in the tests II, III, IV; \*\* significance of differences in the data ( $p < 0,05$ ) in the main and control groups in comparison with 1 and test.

Максимальное потребление кислорода ( $VO_{2\max}$ ) — потребление кислорода в момент прекращения теста по любым причинам.  $VO_{2\max}$  — количество кислорода, экстрагируемого из вдыхаемого воздуха в единицу времени, номинированное на массу тела, выражается в мл/(кг · мин). Значение  $>20$  мл/(кг · мин) свидетельствует об отсутствии хронической сердечной недостаточности (ХСН) — класс А по классификации Weber; 16–20 мл/(кг · мин) — умеренная ХСН, класс В по Weber; 10–15,9 мл/(кг · мин) — выраженная ХСН, класс С по Weber;  $<10$  мл/(кг · мин) — тяжелая ХСН, класс D по

Weber — является маркером неблагоприятного прогноза [9, 11].

АТ (Anaerobic Threshold) — анаэробный порог. Служит объективным индексом функциональных возможностей, не зависит от волевых качеств испытуемого. Отражает момент перехода аэробного пути образования энергии в миокарде при нагрузке к анаэробному.

Динамика переносимости физической нагрузки по данным спироВЭП и критерии прекращения нагрузочного теста у пациентов КГ и ОГ после хирургической коррекции клапанных пороков на протяжении года наблюдения представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 3 / Table 3

Критерии прекращения физической нагрузки в контрольной и основной группах по данным спиривелоэргометрической пробы

Criteria for the cessation of physical activity in the control and main groups according to the spiro-ergometric test

Критерии прекращения нагрузки	Номер теста							
	I		II		III		IV	
	Контрольная группа (n = 7)	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 11)	Основная группа (n = 26)	Контрольная группа (n = 19)	Основная группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 18)	Основная группа (n = 14)
Одышка, абс. (%)	2 (28,6)	12 (31,6)	1 (9,1)	3 (11,5)	1 (5,3)	2 (13,3)	2 (11,1)	2 (14,3)
Нарушение ритма, абс. (%)	–	2 (5,3)	–	–	1 (5,3)	–	3 (16,7)	–
Гипертензивная реакция, абс. (%)	–	2 (5,3)	3 (27,3)	4 (15,4)	2 (10,5)	2 (13,3)	–	–
Общая слабость, усталость, абс. (%)	1 (14,3)	12 (31,6)	4 (36,4)	9 (34,6)	5 (26,3)	6 (40)	3 (16,7)	4 (28,6)
Достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений, абс. (%)	1 (14,3)	1 (2,3)	–	6 (23,1)	2 (10,5)	2 (13,3)	3 (16,7)	8 (57,1)
Не осваивает мощность, абс. (%)	–	4 (10,5)	2 (18,2)	1 (3,8)	6 (31,6)	1 (6,7)	2 (11,1)	–
Максимально допустимый уровень одышки по шкале Борга, абс. (%)	1 (14,3)	1 (2,6)	1 (9,1)	–	–	–	2 (11,1)	–
Слабость в ногах, абс. (%)	1 (14,3)	2 (5,3)	1 (9,1)	2 (7,7)	1 (5,3)	2 (13,3)	1 (5,6)	–
Боли в суставах и/или мышцах ног, абс., (%)	–	1 (2,6)	–	1 (3,8)	1 (5,3)	–	1 (5,6)	–
Падение артериального давления на высоте нагрузки, абс. (%)	1 (14,3)	–	–	–	–	–	1 (5,6)	–
Увеличение степени внутрижелудочковой блокады, абс. (%)	–	1 (2,6)	–	–	–	–	–	–

СпироВЭП при I тесте (на 10–14-е сутки после хирургического вмешательства) была проведена у 7 (14 %) пациентов КГ и у 38 (95 %) ОГ.

В соответствии с данными, представленными в табл. 2 и 3, установлено следующее. У пациентов ОГ, в отличие от лиц КГ, через 3, 6 и 12 мес. после выполнения хирургического лечения пороков клапанов сердца в состоянии покоя отмечается достоверное снижение ЧСС по сравнению с обследованием, выполненным на 10–14-е сутки после операции. При этом существенных изменений САД и ДАД на всех этапах контрольных обследований в состоянии покоя не произошло (табл. 2). Установленный факт свидетельствует о более экономной работе сердца в состоянии покоя у обследованных ОГ. Гемодинамические показатели (ЧСС, САД и ДАД) при I тесте были сопоставимы в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Толерантность к физической нагрузке (ТФН), оцениваемая в настоящем исследовании по максимально достигнутой мощности, в КГ составила  $53,6 \pm 9,2$  Вт, в ОГ —  $67,4 \pm 4,4$  Вт ( $p > 0,05$ ). При этом наиболее частой причиной прекращения теста у пациентов обеих групп были одышка и усталость. Так, у 28,6 % КГ и у 31,6 % обследованных ОГ ( $p > 0,05$ ) критерием прекращения нагрузочного теста послужила одышка. Усталость отмечена в 14,3 % случаев среди лиц КГ и у 31,6 % — в ОГ ( $p > 0,05$ ).

Показатели, характеризующие аэробную ФРС, также были сопоставимы в обеих группах: потребление кислорода в момент прекращения теста — пиковое потребление кислорода ( $VO_{2\text{ пиковое}}$ ) в КГ составило  $9,7 \pm 3,3$  мл/(кг·мин), в ОГ —  $12,3 \pm 0,8$  мл/(кг·мин) ( $p > 0,05$ ). Мощность нагрузки при анаэробном пороге, то есть в точке, когда потребление кислорода равнялось потреблению углекислого газа, также была сопоставима в обеих группах и составила в КГ  $33,3 \pm 6,1$  Вт и в ОГ —  $47,0 \pm 6,1$  Вт ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, пациенты КГ и ОГ в раннем послеоперационном периоде характеризовались сопоставимой средней ТФН и аэробной ФРС по данным спироВЭП.

После окончания курса физических тренировок в ОГ, то есть через 3 мес. после выполнения хирургической коррекции клапанных пороков спироВЭП выполнена у 11 пациентов КГ и 26 — ОГ.

В обеих группах сопоставления выявлен существенный рост ТФН. Так, максимально достигнутая мощность нагрузки при II тесте в среднем в КГ составила  $90,0 \pm 14,8$  Вт, то есть стала достоверно выше, чем при I тесте —  $53,6 \pm 9,2$  Вт ( $p < 0,05$ ). В ОГ  $67,4 \pm 4,4$

и  $93,4 \pm 6,7$  Вт при I и II тестах соответственно ( $p < 0,05$ ).

Далее установлено, что пиковое потребление кислорода в КГ при II тесте было сопоставимо с выявленным при I обследовании (табл. 2,  $p > 0,05$ ). В то же время в ОГ максимальное потребление кислорода существенно возросло от  $12,3 \pm 0,8$  мл/(кг·мин) при I тесте до  $15,1 \pm 0,9$  мл/(кг·мин) — при II обследовании ( $p < 0,05$ ), то есть стало статистически достоверно выше. Установленный факт свидетельствует о достоверном повышении аэробной ФРС у лиц ОГ. Необходимо также подчеркнуть, что в ОГ 6 (23,1 %) пациентов прекратили выполнение теста в виду достижения субмаксимальной ЧСС (75 % от максимальной для данного возраста) без признаков непереносимости нагрузки, в КГ субмаксимальной ЧСС не достиг ни один из обследованных.

Рост ТФН, выявленный в группах сопоставления при II тесте в сравнении с I тестом, происходил за счет некоторой перестройки гемодинамического обеспечения нагрузки: пациенты обеих групп достигали существенно больших значений систолического артериального давления, а лица ОГ и диастолического — в процессе нагрузки (табл. 2,  $p < 0,05$ ). Мощность, при которой достигался анаэробный порог в КГ и ОГ через 3 мес. после операции, существенно не отличалась от выявленной при I тесте (табл. 2,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, через 3 мес. после выполнения хирургической коррекции клапанных пороков сердца, независимо от проводимой медицинской реабилитации, отмечается достоверное повышение ТФН. Назначение же индивидуализированных физических тренировок и дифференцированного лечения осложнений в раннем послеоперационном периоде лицам ОГ, начиная с 10–14 дней после операции, способствовало повышению у них аэробной ФРС.

Через 6 мес. после выполнения операции обследовано 19 пациентов КГ и 15 — ОГ. В обеих группах наблюдался по-прежнему существенный рост ТФН в сравнении с I тестом. Максимально достигнутая мощность нагрузки в КГ составила  $100,0 \pm 10,0$  Вт, то есть стала значительно выше, чем при I тесте —  $53,6 \pm 9,2$  Вт ( $p < 0,05$ ). В ОГ через 6 мес. ТФН стала также существенно выше, чем при I тесте (табл. 2,  $p < 0,05$ ). Рост ТФН в ОГ происходил за счет дальнейшей перестройки гемодинамического обеспечения ФН: максимально достигнутые ЧСС, САД и ДАД значительно превосходили значения, выявленные при I тесте (табл. 2,  $p < 0,05$ ). Последнее демонстрирует достигнутые более высокие функциональные резервы

системы кровообращения в процессе выполнения ФН у лиц ОГ от двухнедельного периода после оперативного вмешательства до 6 мес. после коррекции клапанов.

В КГ гемодинамическое обеспечение физической нагрузки через 6 мес. после операции не изменилось по сравнению с исследованием, выполненным через 3 мес.

Субмаксимальной ЧСС без признаков непереносимости достигли лица КГ и ОГ практически в одинаковом проценте случаев: 10,5 и 13,3 % соответственно (табл. 3).

Важно подчеркнуть тот факт, что максимальное потребление кислорода в ОГ при III тесте существенно превысило значение, выявленное при I тесте. Так, через 6 мес. после операции анализируемый показатель в ОГ возрос от  $12,3 \pm 0,8$  мл/(кг · мин) при I тесте до  $16,3 \pm 1,2$  мл/(кг · мин) — при III обследовании ( $p < 0,05$ ). Более того, он стал достоверно выше, чем в КГ при III тесте —  $13,4 \pm 0,8$  мл/(кг · мин) (табл. 2). В КГ пиковое потребление кислорода при обследовании через 6 мес. после операции было сопоставимо с выявленным при I тестировании (табл. 2,  $p > 0,05$ ). Мощность достижения анаэробного порога как в КГ, так и в ОГ существенно не превышала выявленную при I тесте (табл. 2,  $p > 0,05$ ). Однако анализируемый показатель в ОГ достоверно превышал значение КГ:  $64,6 \pm 9,1$  и  $40,4 \pm 6,3$  Вт соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, использование разработанной программы медицинской реабилитации у лиц ОГ способствует существенному улучшению аэробной ФРС по сравнению с лицами КГ. Улучшение аэробной ФРС диагностируется по увеличению максимального потребления кислорода и мощности нагрузки достижения анаэробного порога. При проведении медицинской реабилитации по традиционной программе аэробная ФРС остается без изменений на протяжении 6 мес. после операции.

Через 1 год после выполнения реконструктивных операций при клапанных пороках спироВЭП выполнена у 18 пациентов КГ и у 14 — ОГ. При анализе показателей спироВЭП на данном этапе обследования у пациентов обеих групп установлено следующее. Максимально достигнутая мощность нагрузки у пациентов обеих групп через год после операции, как и на предыдущих этапах обследования (II и III тесты), остается достоверно выше, чем при I тесте (табл. 3). Анализируемый показатель у пациентов КГ и ОГ практически не различается.

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что субмаксимальной ЧСС без признаков непереносимости нагрузки в ОГ достигло

в 2,5 раза больше пациентов, чем в КГ: в ОГ — 8 (57,1 %), а в КГ — 3 (16,7 %) обследованных. Установленный факт свидетельствует о более высоких функциональных резервах системы кровообращения в процессе выполнения ФН у лиц ОГ.

Необходимо отметить, что на данном этапе обследования, как и на этапе 6 мес. после операции, максимальное потребление кислорода в ОГ было достоверно выше по сравнению с I тестом. Так, при I тесте анализируемый показатель в ОГ был равен  $12,3 \pm 0,8$  мл/(кг · мин), а через 1 год после операции —  $19,5 \pm 2,1$  мл/(кг · мин) ( $p < 0,05$ ). Пиковое потребление кислорода при обследовании через 1 год после хирургического лечения у лиц ОГ было также статистически достоверно выше, чем в КГ:  $19,5 \pm 2,1$  и  $14,9 \pm 0,9$  мл/(кг · мин) соответственно (табл. 2,  $p < 0,05$ ). В КГ пиковое потребление кислорода при обследовании через 1 год после операции существенно не изменилось по сравнению с I тестом (табл. 2).

Как уже отмечалось выше, показатель максимального потребления кислорода, определяемый при проведении спироВЭП, является одним из самых сильных предикторов прогноза заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [12]. Так, способность достичь  $VO_{2\max} > 18$  мл/(кг · мин) сопряжена с относительно хорошим долгосрочным прогнозом. Когда  $VO_{2\max}$  находится в пределах 10–18 мл/(кг · мин), прогностический риск — умеренный. Пациенты, не способные достичь  $VO_{2\max} 10$  мл/(кг · мин), имеют плохой прогноз. При оценке динамики данного показателя среди пациентов КГ и ОГ в процессе наблюдения установлено следующее.

Пациенты КГ в дооперационном периоде имели плохой прогноз и выраженную ХСН (класс D по Weber) [11]. После операции на этапах контроля у лиц КГ отмечена положительная динамика пикового потребления кислорода. Так, показатель  $VO_{2\max}$  увеличивается через 3 мес. до  $13,5 \pm 2,3$  мл/(кг · мин), через 6 мес. — до  $13,4 \pm 0,8$  мл/(кг · мин), через 12 мес. после операции — до  $14,9 \pm 0,9$  мл/(кг · мин). Следовательно, в соответствии с классификацией Weber, выраженность ХСН меняется от тяжелой степени до средней (класс C), что, в свою очередь, свидетельствует и о некотором улучшении прогноза у лиц данной группы.

У пациентов ОГ в дооперационном периоде показатель  $VO_{2\max}$  был равен  $12,3 \pm 0,8$  мл/(кг · мин), то есть они имели среднюю степень выраженности ХСН по классификации Weber (класс C) и умеренный прогностический риск. Через 6 и 12 мес. после

хирургического лечения показатель  $VO_2 \max$  достоверно увеличивается — до  $16,3 \pm 1,2$  и до  $19,5 \pm 2,1$  мл/(кг · мин), соответственно (табл. 2,  $p < 0,05$ ). Это является свидетельством того, что пациенты ОГ переходят в другой функциональный статус — в удовлетворительный (класс В по классификации Weber) и имеют относительно хороший долгосрочный прогноз.

## Выводы

1. Пациенты с ХРБС, подвергшиеся хирургической коррекции клапанных пороков сердца, через 10–14 дней после операции характеризуются низкой толерантностью к физической нагрузке и низким максимальным потреблением кислорода по данным спироВЭП.
2. Выполнение реконструктивных операций клапанных пороков сердца у пациентов с ХРБС способствует повышению толерантности к физической нагрузке, независимо от используемой программы медицинской реабилитации.
3. При использовании разработанной программы медицинской реабилитации, предусматривающей индивидуализированное назначение аэробных физических тренировок на велотренажере, начиная с 10–14-х суток после операции, и дифференцированного медикаментозного лечения осложнений в раннем послеоперационном периоде, отмечается повышение не только толерантности к физической нагрузке, но и существенное улучшение аэробной физической работоспособности.
4. Использование разработанной программы медицинской реабилитации у пациентов с ХРБС, подвергшихся хирургической коррекции клапанных пороков сердца, способствует существенному росту максимального потребления кислорода через 3, 6 и 12 мес. после операции, что является благоприятным прогностическим признаком у лиц данной категории.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Березина А.В., Бутомо М.И. Новые методы исследования в функциональной диагностике: кардиопульмональный нагрузочный тест // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2008. — № 2. — С. 77–89. [Berezina AV, Butomo MI. Novye metody issledovaniya v funktsional'noj diagnostike: kardiopul'mo-

nal'nyj nagruzochnyj test. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2008;(2):77–89. (In Russ.)]

2. Гальцева Н.В. Реабилитация в кардиологии и кардиохирургии // Клиницист. — 2015. — Т. 9. — № 2. — С. 13–22. [Gal'ceva NV. Rehabilitation in cardiology and cardiosurgery. *The Clinician*. 2015;9(2):13–22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015-9-2-13-22>.
3. Кассирский Г.И., Зотова Л.М. Реабилитация больных после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца. — М., 2007. — 136 с. [Kassirskij GI, Zotova LM. Reabilitaciya bol'nyh posle hirurgicheskoi korrekcii priobretennyh porokov serdca. Moscow; 2007. 136 p. (In Russ.)]
4. Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмил-тест, степ-тест, ходьба. — Иваново: А-Гриф, 2005. — 440 с. [Mihajlov VM. Nagruzochnoe testirovanie pod kontrol'em EKG: veloergometriya, tredmil-test, step-test, hod'ba. Ivanovo: A-Grif; 2005. 440 p. (In Russ.)]
5. Полтавская М.Г. Пробы с физической нагрузкой у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2003. — Т. 2. — № 2. — С. 81–83. [Poltavskaya MG. Proby s fizicheskoi nagruzkoj u bol'nyh s hronicheskoi serdechnoj nedostatocnost'yu. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. 2003;2(2):81–83. (In Russ.)]
6. Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Гемодинамические показатели, ассоциированные с тромбозом ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий // Медицинский альманах. — 2017. — № 3(48). — С. 180–182. [Rubanenko AO, Shchukin YuV. Gemodinamicheskie pokazateli, associirovannye s trombozom ushka levogo predserdiya u bol'nyh s fibrillyaciej predserdij. *Medicinskij al'manah*. 2017;(3):180–182. (In Russ.)]
7. Руководство по кардиологии: учеб. пособие в 3 т. / под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — Т. 1. — 672 с. [Rukovodstvo po kardiologii: ucheb. posobie v 3 t. Ed. by G.I. Storozhakov, A.A. Gorbachenkov. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Vol. 1. 672 p. (In Russ.)]
8. Суджаева С.Г., Казаева Н.А., Губич Т.С. и др. Диагностика повторной ревматической лихорадки у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца после хирургической коррекции клапанных пороков // I Международный Минский медицинский форум. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием. «10-я школа практического кардиолога»; Ноябрь 5–6, 2015; Минск. — Минск, 2015. — С. 195–199. [Sudzhaeva SG, Kazaeva NA, Gubich TS, et al. Diagnostika povtornoi revmaticheskoi lihoradki u pacientov s hronicheskoi revmaticheskoi bolezni'yu serdca posle hirurgicheskoi korrekcii klapannyh porokov. Proceedings of the I Mezhdunarodnyj Minskij medicinskij forum. Respublikanskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya

- s mezhdunarodnym uchastiem. “10-ya shkola prakticheskogo kardiologa”; 2015 Nov 5–6; Minsk. Minsk; 2015 . P. 195–199.]
9. Ades PA, Savage PD, Harvey-Berino J. The treatment of obesity in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010;30(5):289–298. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181d6f9a8>.
  10. Jolly K, Taylor RS, Lip GY, Stevens A. Home-based cardiac rehabilitation compared with centre-based rehabilitation and usual care: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2006;111(3):343–351. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.002>.
  11. Weber K, Kinasewitz G, Janicki J, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1982;65(6):1213–1223. <https://doi.org/10.1161/01.cir.65.6.1213>.
  12. Wonisch M, Kraxner W, Hödl R, et al. Spiroergometrie in der Kardiologie – Klinische Anwendungsmöglichkeiten. *J Kardiol.* 2003;10(10):440–446. (In German).

#### ▪ Информация об авторах

*Татьяна Сергеевна Губич* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кардиологической реабилитации. ГУ РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь. E-mail: kornella\_oks@tut.by.

*Светлана Георгиевна Суджаева* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией кардиологической реабилитации. ГУ РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь. E-mail: svgesu@mail.ru.

*Наталья Анатольевна Казаева* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кардиологической реабилитации. ГУ РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь. E-mail: kazaevanat@mail.ru.

*Ольга Александровна Суджаева* — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией хронической ишемической болезни сердца. ГУ РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь. E-mail: sujayeva@bk.ru.

*Оксана Михайловна Корнелиук* — научный сотрудник лаборатории кардиологической реабилитации. ГУ РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь. E-mail: kornella\_oks@tut.by.

#### ▪ Information about the authors

*Tatiana S. Gubich* — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Cardiological Rehabilitation. Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus. E-mail: kornella\_oks@tut.by.

*Svetlana G. Sudzhaeva* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Cardiological Rehabilitation. Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus. E-mail: svgesu@mail.ru.

*Natalia A. Kazaeva* — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Cardiological Rehabilitation, Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus. E-mail: kazaevanat@mail.ru.

*Olga A. Sudzaeva* — Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Chronic Ischemic Heart Disease. Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus. E-mail: sujayeva@bk.ru.

*Oksana M. Kornilyuk* — Researcher, Laboratory of Cardiological Rehabilitation. Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus. E-mail: kornella\_oks@tut.by.

УДК 617.7.753.2:671.753-072.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.58-62>

## ОСОБЕННОСТИ АККОМОДАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ У СОВРЕМЕННЫХ ШКОЛЬНИКОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИЕЙ

**Абида Махди**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Махди А. Особенности аккомодационной функции у современных школьников с прогрессирующей миопией // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 58–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.58-62>

Поступила: 09.07.2020

Одобрена: 02.09.2020

Принята: 14.09.2020

▪ Целью настоящего исследования является изучение состояния аккомодативной функции у современных школьников с помощью метода компьютерной аккомодографии.

Исследовано 50 детей (10–16 лет): 40 — с разными степенями миопии и 10 детей (контрольная группа) с эметропией. Аккомодацию исследовали на компьютерном аккомодографе Righton Speedy-K ver. МФ-1. Определяли силу аккомодационного ответа на предъявляемый аккомодационный стимул путем вычисления показателя коэффициента аккомодационного ответа (КАО) и характер сокращения волокон цилиарной мышцы путем определения микрофлуктуационного коэффициента (КМФ).

Установлено, что в группах пациентов с эметропией и миопией слабой степени показатель коэффициента аккомодационного ответа и микрофлуктуационного коэффициента превышают средние нормальные значения. Особенно выражены изменения в группе детей с миопией слабой степени. В группах детей с миопией средней и высокой степени КАО значительно ниже, чем при миопии слабой степени и эметропии, при этом КМФ также превышает нормальные значения.

▪ **Ключевые слова:** аккомодация; компьютерная аккомодография; аккомодационные микрофлуктуации; эметропия; близорукость.

## FEATURES OF ACCOMMODATION FUNCTION IN CONTEMPORARY SCHOOLCHILDREN WITH PROGRESSIVE MYOPIA

**Abida Mahdi**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Mahdi A. Features of accommodation function in contemporary schoolchildren with progressive myopia. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):58–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.58-62>

Received: 09.07.2020

Revised: 02.09.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ The purpose of this study is to study the state of accommodative function in contemporary schoolchildren using the method of computer accommodation.

We studied 50 children (10–16 years old): 40 with different degrees of myopia and 10 children (control group) with emmetropia. The accommodation was studied with the computer accommodate Righton Speedy-K ver. MF-1. Defined power of accommodative response to accommodative stimulus imposed by calculating a ratio the coefficient of accommodative response (CAR) and the nature of the contraction of the fibers of the ciliary muscle by determining microfluctuations coefficient (CMF).

It was found that in groups of patients with emmetropia and weak myopia, the coefficient of accommodation response and the microfluctuation coefficient exceed the average normal values. Especially pronounced changes in the group of children with mild myopia. In groups of children with moderate and high myopia, the CAR is significantly lower than in mild myopia and emmetropia, while the CMF also exceeds normal values.

▪ **Keywords:** accommodation; computer accommodation; accommodation microfluctuations; emmetropia; myopia.

## Введение

Миопия — наиболее распространенная аномалия рефракции у школьников. В младших классах ее частота составляет 6–8 %, в старших классах — не менее 25–30 %. В гимназиях и лицеях этот показатель достигает 50 %, что связано с более интенсивными зрительными нагрузками [2, 7]. Пусковым механизмом и одним из важнейших патогенетических факторов в возникновении и развитии прогрессирующей близорукости являются нарушения аккомодации. Причем большинство исследователей описывает слабость аккомодации, имеющую место у детей-миопов [1, 8]. В настоящее время нарушениям аккомодации при миопии уделяется большое внимание. С появлением такого прибора, как авторефрактометр с функцией компьютерной аккомодографии, офтальмологи могут объективно количественно и качественно исследовать аккомодационную функцию [6]. Компьютерная аккомодография позволяет определить как величину аккомодационного ответа на стимул в диоптриях, так и частоту аккомодационных микрофлуктуаций волокон цилиарной мышцы в процессе их сокращения. Профессором В.В. Жаровым и соавт. [4] были предложены коэффициенты для количественной оценки полученных аккомодограмм, такие как коэффициент аккомодационного ответа (КАО), коэффициент роста аккомодограммы, коэффициент устойчивости, микрофлуктуационный коэффициент (КМФ) [4, 5]. Наиболее часто при анализе аккомодограмм используются КАО и КМФ. По данным литературы КАО у здоровых эметропов в норме не достигает величины аккомодационного стимула, а отстает от него на 20–40 % и в норме равняется 0,6–0,8. КМФ в норме колеблется от 50 до 62 микрофлуктуаций в минуту [3]. Распространение в последние годы электронных носителей информации привело к тому, что современные дети не только во время школьных занятий, но и в свободное время занимаются интенсивной зрительной работой, что без сомнения негативно сказывается на состоянии их аккомодации.

**Цель исследования** — изучить состояние аккомодативной функции у современных школьников с помощью метода компьютерной аккомодографии.

## Материалы и методы

Было обследовано 50 школьников (100 глаз): 23 мальчика и 27 девочек в возрасте от 10 до 16 лет. По характеру аномалий ре-

фракции дети распределились следующим образом: миопия слабой степени — 10 человек (20 глаз), миопия средней степени — 31 человек (62 глаза), миопия высокой степени — 9 человек (18 глаз). В качестве группы сравнения были обследованы 10 детей (20 глаз) с эметропией. Острота зрения с коррекцией у всех обследованных была равна 0,9–1,0; астигматический компонент был в пределах 0,25–1,25 D. Все дети учились в общеобразовательных школах со стандартной школьной программой. У всех имелись смартфоны или планшетные компьютеры, которыми они пользовались на переменах, а также в свободное от занятий время. Общее время пользования электронными гаджетами помимо школьной нагрузки составляло не менее 2 ч в день. Всем детям было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию на проекторе знаков Huvits ССР-3100, субъективное определение рефракции, авторефрактометрию в состоянии циклоплегии, компьютерную аккомодографию на аппарате Righton Speedy-K ver. MF-1.

Полученные аккомодограммы оценивались визуально и количественно. Количественная оценка аккомодограмм выполнена по методике Жарова – Егоровой. Проводился подсчет коэффициента аккомодационного ответа, характеризующего соотношение силы аккомодационного ответа по отношению к величине аккомодационного стимула, а также микрофлуктуационного коэффициента, характеризующего частоту аккомодационных микрофлуктуаций волокон цилиарной мышцы в процессе их сокращения.

КАО вычисляли по формуле

$$\text{КАО} = \text{АО}/\text{АС},$$

где АО — величина аккомодационного ответа в диоптриях, АС — величина аккомодационного стимула в диоптриях.

$$\text{КАО}_{\text{cp}} = \sum \text{КАО}/n,$$

где  $\text{КАО}_{\text{cp}}$  — средняя величина КАО аккомодограммы,  $\sum \text{КАО}$  — сумма КАО всех столбцов измерений,  $n$  — количество столбцов измерений.

КМФ вычисляли по формуле

$$\text{КМФ} = \text{HFC}_{\text{cp}} = \sum \text{HFC}n/n,$$

где  $\text{HFC}n$  — частота микрофлуктуаций каждого измерения,  $n$  — количество столбцов измерений (Жаров, Егорова). Результаты были обработаны статистически с помощью программы Microsoft Excel 2010 с вычислением критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Обследование показало, что аккомодационные функции у современных школьников-миопов несколько отличаются от традиционно описываемых в литературе. Полученные средние значения КАО и КМФ в группах обследованных школьников представлены в таблице.

В группе пациентов с эмметропией (контрольной) средние значения КАО и КМФ превышали средние литературные данные и составляли  $0,943 \pm 0,27$  (при норме  $0,6-0,8$ ) и  $63,811 \pm 1,26$  (при норме  $50-62$ ) соответственно. На аккомодограммах у большинства детей отмечается высокий аккомодационный ответ и преобладание высокочастотных аккомодационных микрофлуктуаций (диаграммы оранжевого и красного цвета). При этом у большинства детей отмечается устойчивый аккомодационный ответ и равномерное его повышение с увеличением значения аккомодационного стимула (рис. 1).

Еще более необычным оказался аккомодационный ответ в группе детей с миопией слабой степени. У большинства этих пациентов отмечалось превышение величины аккомодационного ответа над величиной

аккомодационного стимула: средний КАО составил  $1,03 \pm 0,19$ . На аккомодограммах также отмечалось преобладание высокочастотных аккомодационных микрофлуктуаций (КМФ =  $63,781 \pm 0,54$  мкф/мин), однако аккомодограммы демонстрировали неустойчивость аккомодационного ответа и неравномерное его нарастание, что свидетельствует о спастическом состоянии мышечного компонента аккомодационного аппарата (рис. 2).

В группе детей с миопией средней степени аккомодационный ответ был слабее, чем у миопов слабой степени и эмметропов. Величина аккомодационного ответа в этой группе пациентов составляла  $60-70\%$  величины аккомодационного стимула ( $0,658 \pm 0,79$ ). Аккомодационный ответ характеризовался неравномерным и недостаточным ростом при увеличении стимула и неустойчивостью. При увеличении аккомодационного стимула до  $2,0 D$  и выше на аккомодограммах появлялись «провалы», показывающие отсутствие аккомодационного ответа на предъявляемый стимул. Что касается частоты аккомодационных микрофлуктуаций, то она также превышала нормальные средние значения и составляла  $63,781 \pm 0,54$  мкф/мин (рис. 3).

Таблица / Table

Средние значения коэффициента аккомодационного ответа и микрофлуктуационного коэффициента в группах обследованных школьников

The average values of the coefficient of accommodation response and the coefficient of microfluctuation in the groups of examined schoolchildren

Рефракция	Коэффициент аккомодационного ответа	Микрофлуктуационный коэффициент, мкф/мин
Миопия слабой степени	$1,03 \pm 0,19$	$65,66 \pm 5,14$
Миопия средней степени	$0,658 \pm 0,79$	$63,781 \pm 0,54$
Миопия высокой степени	$0,664 \pm 0,13$	$65,529 \pm 0,74$
Эмметропия	$0,943 \pm 0,27$	$63,811 \pm 1,26$

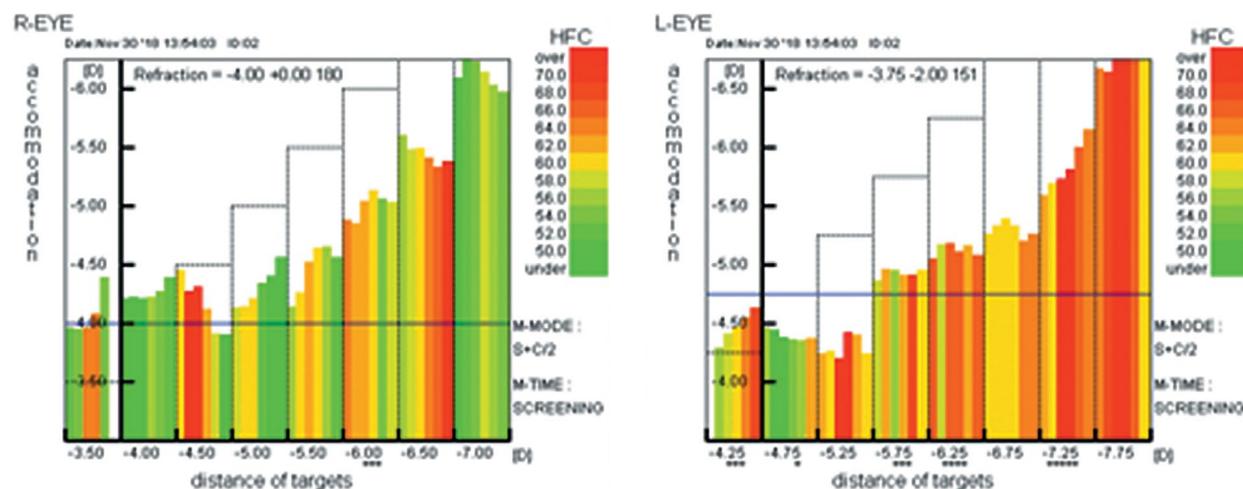


Рис. 1. Аккомодограмма здорового глаза с эмметропической рефракцией

Fig. 1. Accomodogramm of healthy eyes with emmetropic refraction

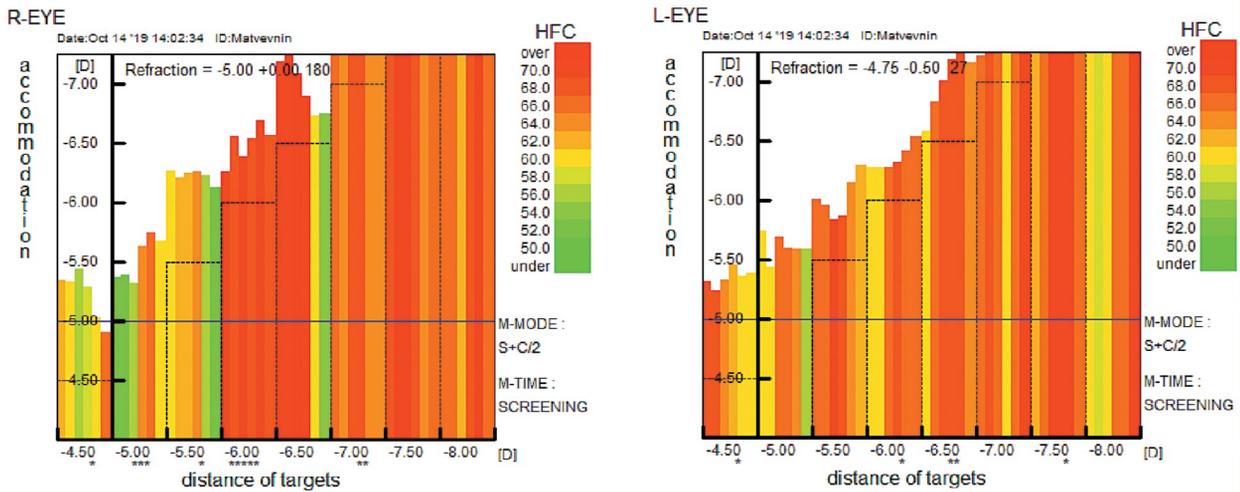


Рис. 2. Аккомодограмма здорового глаза со слабой миопической рефракцией

Fig. 2. Accommodogram of healthy eyes with weak myopic refraction

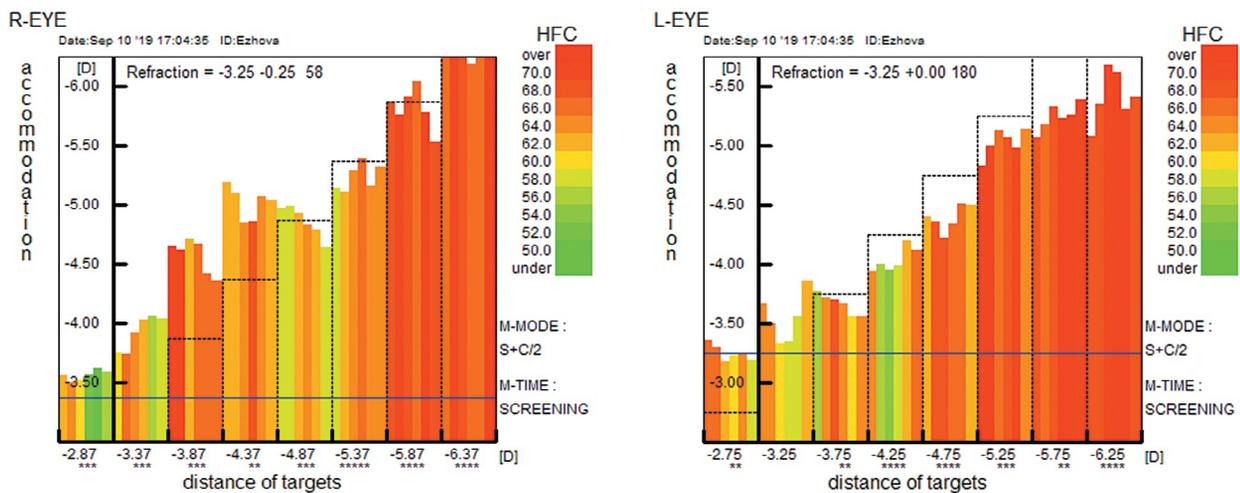


Рис. 3. Аккомодограмма здорового глаза со средней миопической рефракцией

Fig. 3. Accommodogram of healthy eyes with medium myopia

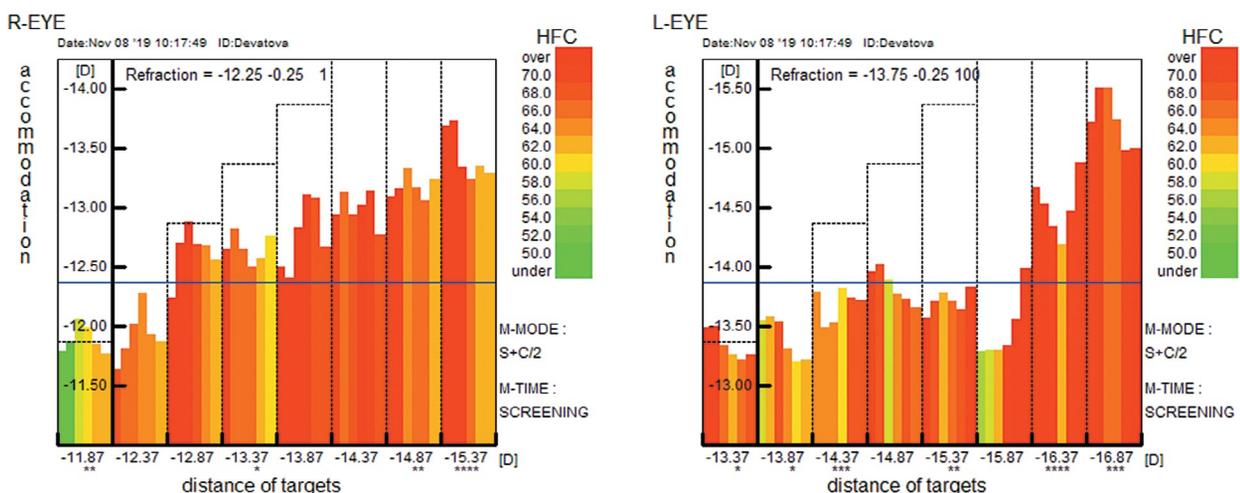


Рис. 4. Аккомодограмма здорового глаза с высокой миопической рефракцией

Fig. 4. Accommodogram of a healthy eye with high myopic refraction

У пациентов с высокой близорукостью характер аккомодационного ответа был таким же, как и в группе пациентов с близорукостью средней степени. КАО составил  $0,664 \pm 0,13$ , КМФ =  $65,529 \pm 0,74$  мкф/мин. Аккомодограммы у детей с высокой миопией также характеризовались сниженным аккомодационным ответом и неустойчивостью при высокой частоте аккомодационных микрофлуктуаций (рис. 4).

Статистическая обработка результатов показала, что показатель величины аккомодационного ответа (КАО) не различался в группах с миопией слабой степени и эметропией, а также в группах с миопией средней и высокой степени. Статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  оказались различия величины КАО между группами с эметропией и миопией слабой степени, с одной стороны, и миопией средней и высокой степени — с другой. Статистически значимых различий показателя КМФ во всех группах обследованных детей обнаружено не было. У всех имело место повышение частоты аккомодационных микрофлуктуаций по сравнению с нормальными значениями.

Проведенное исследование показало, что в целом прогрессирование близорукости сопровождается ослаблением аккомодационной функции, о чем свидетельствует уменьшение величины аккомодационного ответа у детей с миопией средней и высокой степени. Однако в патогенезе прогрессирующей миопии у современных школьников все большее значение приобретает спастический аккомодационный компонент. По-видимому, это связано с высокой зрительной нагрузкой, обусловленной не только интенсивными школьными занятиями, но и с бесконтрольным использованием детьми электронных устройств (смартфонов и планшетов).

### Выводы

У современных школьников, использующих электронные гаджеты, значительно выражен спастический компонент аккомодации, что выражается в усилении аккомодационного ответа по отношению к аккомодационному стимулу и патологическом увеличении частоты аккомодационных микрофлуктуаций.

**Благодарность.** Автор приносит благодарность О.В. Жуковой, А.Е. Синеоку, В.Е. Потемкиной за помощь в подготовке и оформлении данной статьи.

#### ■ Информация об авторе

Абида Махди — очный аспирант кафедры офтальмологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: dr.abida.mahdi@yandex.ru.

### Литература

1. Аветисов Э.С. Близорукость. — М.: Медицина, 1986. — 239 с. [Avetisov ES. Myopia. Moscow: Meditsina; 1986. 239 p. (In Russ.)]
2. Волков В.В. О вероятных механизмах миопизации глаза в школьные годы // Российский офтальмологический журнал. — 1988. — № 3. — С. 129–132. [Volkov VV. The probable mechanisms of ocular myopization in the school years. *Russian Ophthalmological Journal*. 1988;(3):129–132. (In Russ.)]
3. Жаров В.В., Егорова А.В., Конькова Л.В. Комплексное лечение аккомодационных нарушений при приобретенной миопии. — Ижевск, 2008. — С. 45–52. [Zharov VV, Egorova AV, Konkova LV. Complex treatment of accommodation disorders in acquired myopia. Izhevsk; 2008:45–52. (In Russ.)]
4. Жаров В.В., Егорова А.В. Методические рекомендации по компьютерной аккомодографии. — Уфа, 2007. — С. 1–8. [Zharov VV, Egorova AV. Methodological recommendations for computer accommodography. Ufa; 2007:1–8. (In Russ.)]
5. Жаров В.В., Никишин Р.А., Егорова А.В. и др. Клиническая оценка состояния аккомодации с помощью метода компьютерной аккомодографии // Ерошевские чтения. — Самара. — 2007. — С. 437–440. [Zharov VV, Nikishin RA, Egorova AV, et al. Clinical assessment of the state of accommodation using the method of computer accommodography. *Eroshevsky readings*. Samara; 2007:437–440. (In Russ.)]
6. Жукова О.В., Егорова А.В. Компьютерная аккомодография // Аккомодация: Руководство для врачей. М., 2012. С. 63–66. [Zhukova OV, Egorova AV. Computer accommodography. *Accommodation: A guide for doctors*. Moscow; 2012:63–66. (In Russ.)]
7. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. и др. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников // Клиническая офтальмология. — 2018. — № 2. — С. 70–76. [Tarutta EP, Iomdina EN, Tarasova NA, et al. Complex approach to prevention and treatment of progressive myopia in schoolchildren. *Clinical ophthalmology*. 2018;(2):70–76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76>.
8. Weber HA, Martin H. Finite Elements Simulation of Accommodation. In: Guthoff R, Ludwig K., eds. *Current aspects of human accommodation*. Kaden Verlag, 2001. P. 135.

#### ■ Information about the author

Abida Mahdi — Postgraduate student, Department of Ophthalmology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: dr.abida.mahdi@yandex.ru.

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАРОНА® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В****Е.А. Зайцева, Л.Л. Попова, Д.Ю. Константинов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Зайцева Е.А., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. Применение Ингарона® при лечении хронического вирусного гепатита В // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 63–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.63-67>

Поступила: 17.07.2020

Одобрена: 24.08.2020

Принята: 14.09.2020

У пациентов с рецидивом хронического вирусного гепатита В изучалась возможность применения противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия Энтекавир и Ингарон® — в качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Исследование показало целесообразность использования этой схемы лечения, в связи с повышением числа пациентов с устойчивым вирусологическим ответом, хорошую переносимость и отсутствие клинически значимых побочных эффектов.

▪ **Ключевые слова:** гепатит В; лечение; иммунитет; Ингарон®.

**THE USE OF INGARON® IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B****E.A. Zaytseva, L.L. Popova, D.Yu. Konstantinov**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Zaytseva EA, Popova LL, Konstantinov DYU. The use of Ingaron® in the treatment of chronic viral hepatitis B. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):63–67. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.63-67>

Received: 17.07.2020

Revised: 24.08.2020

Accepted: 14.09.2020

The possibility of antiviral therapy with the direct antiviral drugs Entecavir and Ingaron®, as an antiviral and immunomodulating therapy, was studied in patients with the recurrent chronic viral hepatitis B. The study showed the applicability of this treatment regimen, due to the increase in the number of patients with SVR, high tolerability and the absence of clinically significant side effects.

▪ **Keywords:** hepatitis B; treatment; immunity; Ingaron®.

**Введение**

Хронический вирусный гепатит В — серьезная медицинская и социальная проблема [1]. В настоящее время ситуация по хроническому гепатиту В (ХГВ) остается неблагоприятной, учитывая высокую инфицированность населения и тяжесть исходов в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2–4, 7]. Несмотря на определенные достигнутые успехи в лечении больных ХГВ [11, 12, 17–19], существует когорта пациентов, лечение которых представляет наибольшую сложность, а именно с рецидивом заболевания [6, 9]. Известно, что применение стандартной противовирусной терапии у данной группы пациентов имеет невысокий процент достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) — 10–15% [2, 5, 10, 13, 20]. При «перелечивании» процент УВО снижается даже при использовании со-

временных препаратов. Иммунная дисфункция у пациентов с рецидивом ХГВ является одной из причин, которая приводит к несостоятельности иммунного ответа, не способного удержать достигнутую ремиссию [8, 14–16]. Таким образом, повышение эффективности УВО у пациентов с рецидивом в лечении при ХГВ является нерешенной и актуальной проблемой.

**Цель исследования** — оценить возможность использования у больных ХГВ при выявленном иммунном дисбалансе наряду с этиотропной терапией иммунокорректирующего препарата Ингарон®.

**Материалы и методы**

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра на базе кафедры инфекционных болезней СамГМУ была

обследована группа больных ХГС ( $n = 48$ ) в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст  $37,2 \pm 4,3$  года), мужчин — 45,2 %. Длительность заболевания составляла от 3 до 11 лет.

Диагноз был поставлен на основании результатов клинико-эпидемиологического, серологического исследования. Качественно и количественно обнаружение вируса гепатита В проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью набора реагентов «РеалБест ДНК ВГВ» (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск). Уровень АЛТ измеряли на анализаторе Cobas INTEGRA 400 plus (Hoffmann La Roche, Германия).

Состояние клеточного звена иммунитета оценивали по содержанию иммунокомпетентных клеток (ИКК): Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), натуральных киллеров — NK ( $CD16^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ), которые определялись методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител (серия ИКО производства «МедБиоСпектр») к  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ -дифференцировочным антигенам лейкоцитов.

Контрольную группу составили 25 здоровых доноров (средний возраст  $35,5 \pm 3,4$  года). Статистический анализ данных проводили в среде пакета SPSS 11.5.

Критерием включения в исследование являлось наличие у пациентов подтвержденного ХГВ в фазе репликации вируса в сыворотке крови, имеющие рецидив после курса противовирусной терапии.

Среди наблюдаемых пациентов ( $n = 48$ ) были сформированы две группы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии. I группа ( $n = 22$ ) — пациенты, которые в течение 12 мес. получали противовирусную терапию препаратом Энтекавир 1,0 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки. II группа ( $n = 26$ ) — наряду с вышеописанным лечением, больным в качестве терапии сопровождения был введен препарат из группы  $\gamma$ -интерферона (Ингарон®) с 4-й, 16-й, 32-й и 44-й недели лечения в мышцу через день по 500 тыс. МЕ препарата — 5 ампул на каждый курс, под контролем общего анализа крови, функциональных проб печени, иммунограммы, количественного определения ДНК HBV в сыворотке крови.

## Результаты

Через 6 мес. наблюдения все пациенты отмечали улучшение состояния. При анализе результатов опроса и объективного осмотра зарегистрировано: уменьшение степени выраженности основных клинических проявлений.

Так, астеновегетативный синдром, который наблюдался у 94 % больных до лечения, через 6 мес. в I группе сохранялся в 71 % случаев, во II — в 34 %, синдром правого подреберья и диспепсический (до лечения — 84 и 43 % соответственно) также стали регистрироваться значительно реже, составляя в I группе 65 и 30 %, а во II — 24 и 16 % соответственно.

Синдром желтухи, в виде субиктеричности склер, в I группе наблюдался у 4 больных, во II группе через 6 мес. таких пациентов не было. Геморрагические проявления (кровоточивость десен, кровянистые корочки в носу) перед началом терапии регистрировались в 11 % случаев. После лечения, несмотря на то что они сохранялись у 10 % больных в I группе и 6 % — во II, но все пациенты отмечали уменьшение их степени выраженности. При объективном обследовании у трети больных наблюдалось сокращение размеров печени, в том числе до нормы в I группе в 15 % случаев, во II — 24 %.

Результаты сравнения функциональных проб печени представлены в табл. 1. До начала лечения значения всех функциональных проб печени, за исключением общего белка и щелочной фосфатазы (ЩФ), достоверно были выше (билирубин, АЛАТ, ГГТП, гамма-глобулины, тимоловая проба) или ниже (холестерин и бета-липопротеиды) значений группы контроля. Через 6 мес. лечения средние значения уровня билирубина, бета-липопротеидов и холестерина перестали значимо отличаться от результатов исследования в группе здоровых лиц. По остальным биохимическим параметрам, несмотря на общую положительную динамику в процессе лечения, при сравнении результатов лечения в I и II группах между собой статистически значимых различий не получено, хотя на уровне тенденции эти показатели во II группе были лучше. При исследовании АЛАТ и ГГТП было отмечено снижение их активности в процессе лечения в обеих группах, но статистическое подтверждение уменьшения цитолиза наблюдалось только для больных II группы,  $p < 0,05$ .

Результаты, полученные при исследовании параметров клеточного звена иммунитета, представлены в табл. 2. При анализе этих данных мы видим достоверное снижение абсолютного количества лимфоцитов и их субпопуляций ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ) и относительного числа  $CD16^+$ ,  $CD20^+$  клеток у всех больных ХГС перед началом лечения.

После завершения лечения улучшение показателей в клеточном звене у пациентов I группы прослеживается на уровне тенденции ( $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ), во II группе — по всем

Таблица 1 / Table 1

Показатели функциональных проб печени у больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в динамике ( $M \pm m$ )  
The findings of functional tests in patients with chronic hepatitis type B in dynamics ( $M \pm m$ )

Биохимические показатели	Биохимические показатели				Результат статистического анализа
	здоровых лиц $n = 25$	больных ХГВ до лечения $n = 48$	больных ХГВ после лечения		
			I группа $n = 22$	II группа $n = 26$	
(К)	(0)	(1)	(2)		
Билирубин, мкмоль/л	13,81 ± 1,41	25,38 ± 2,42	18,15 ± 2,21	12,25 ± 1,72	$P_{K,0}$
Аланинаминотрансфераза, ед/л	19,32 ± 0,72	92,51 ± 2,32	78,35 ± 3,41	57,86 ± 1,23	$P_{K,0}^*, P_{K,1}^*, P_{K,2}^*, P_{0,2}$
Гамма-глутамилтранспептидаза, ед/л	20,83 ± 1,13	84,24 ± 2,23	58,81 ± 3,46	33,71 ± 1,38	$P_{K,0}^*, P_{K,2}^*, P_{K,1}^*, P_{0,2}$
Щелочная фосфатаза, ед/л	138,10 ± 2,45	182,05 ± 4,85	147,21 ± 3,23	128,12 ± 3,85	–
β-липопротеиды	4,73 ± 2,41	3,82 ± 0,32	4,12 ± 0,71	4,86 ± 1,23	$P_{K,0}, P_{0,2}$
Холестерин, г/л	4,12 ± 0,53	3,24 ± 0,67	3,20 ± 0,42	3,81 ± 0,76	$P_{K,0}, P_{K,1}$
Тимоловая проба, ед.	3,14 ± 0,05	5,38 ± 0,07	4,73 ± 0,02	4,50 ± 0,17	$P_{K,0}^*, P_{K,1}, P_{K,2}$
Общий белок, г/л	72,50 ± 1,23	68,24 ± 1,22	72,45 ± 1,31	71,42 ± 1,53	–
Гамма-глобулин, %	14,20 ± 0,32	25,06 ± 0,45	22,21 ± 0,61	23,33 ± 0,52	$P_{K,0}^*, P_{K,1}, P_{K,2}$
Альбумин, %	65,51 ± 0,64	54,11 ± 1,24	58,02 ± 0,72	61,44 ± 1,15	$P_{K,0}$

Таблица 2 / Table 2

Изменения показателей иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в динамике ( $M \pm m$ )  
Change of indicators of the immune status in patients with chronic viral hepatitis type B in dynamics ( $M \pm m$ )

Показатели	Показатели клеточного звена иммунитета				Результат статистического анализа
	здоровых лиц $n = 25$	больных ХГВ до лечения $n = 48$	больных ХГВ после лечения		
			I группа $n = 22$	II группа $n = 26$	
(К)	(0)	(1)	(2)		
Лейкоциты, кл. · 10 <sup>9</sup> /л	6,59 ± 0,15	5,25 ± 0,37	5,11 ± 0,20	4,99 ± 0,20	–
Лимфоциты, кл. · 10 <sup>9</sup> /л	2,16 ± 0,11	1,57 ± 0,12	1,82 ± 0,08	1,96 ± 0,14	$P_{K,0}^*, P_{K,1}^*, P_{K,2}^*$
CD3 <sup>+</sup> , кл. · 10 <sup>9</sup> /л	1,54 ± 0,07	1,06 ± 0,10	1,25 ± 0,06	1,35 ± 0,11	$P_{K,0}^*, P_{K,1}$
CD4 <sup>+</sup> , кл. · 10 <sup>9</sup> /л	1,08 ± 0,07	0,60 ± 0,05	0,74 ± 0,04	0,93 ± 0,09	$P_{K,0}, P_{K,2}$
CD8 <sup>+</sup> , кл. · 10 <sup>9</sup> /л	0,62 ± 0,04	0,52 ± 0,05	0,54 ± 0,02	0,57 ± 0,04	$P_{K,0}$
CD16 <sup>+</sup> , кл. · 10 <sup>9</sup> /л	0,39 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,36 ± 0,02	$P_{K,0}^*, P_{K,1}, P_{K,2}$
CD20 <sup>+</sup> , кл. · 10 <sup>9</sup> /л	0,34 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,24 ± 0,02	0,28 ± 0,03	$P_{K,0}^*, P_{K,1}^*, P_{K,2}, P_{0,2}$
Лимфоциты, %	32,45 ± 1,11	41,63 ± 2,73	37,40 ± 1,57	36,73 ± 2,32	$P_{K,0}^*, P_{K,1}, P_{K,2}$
CD3 <sup>+</sup> лимфоциты, %	71,72 ± 0,81	67,49 ± 2,51	69,02 ± 1,31	67,18 ± 2,46	–
CD4 <sup>+</sup> лимфоциты, %	44,96 ± 0,65	38,46 ± 2,00	41,13 ± 1,18	43,82 ± 1,98	–
CD8 <sup>+</sup> лимфоциты, %	26,08 ± 0,54	25,86 ± 1,65	24,68 ± 1,05	25,36 ± 2,13	–
CD16 <sup>+</sup> лимфоциты, %	17,96 ± 0,37	9,32 ± 1,11	10,58 ± 0,83	14,36 ± 0,91	$P_{K,0}^*, P_{K,1}^*, P_{K,2}, P_{0,2}$
CD20 <sup>+</sup> лимфоциты, %	10,16 ± 0,28	14,15 ± 1,90	14,11 ± 0,99	13,27 ± 1,31	$P_{K,0}, P_{K,1}, P_{K,2}$
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , иммунорегуляторный индекс	1,75 ± 0,04	1,61 ± 0,13	1,82 ± 0,11	1,52 ± 0,22	–

Примечание.  $p$  — достоверность различий исследуемых групп (0, 1, 2) по сравнению с показателями здоровых лиц (К) и между собой ( $p < 0,05$ ; \* $p < 0,01$ ).

Note.  $p$  — significance of differences of the studied groups (0, 1, 2) in comparison with the findings in healthy people (K) and with one another ( $p < 0,05$ ; \* $p < 0,01$ ).

основным показателям зарегистрирована положительная динамика, для абсолютных значений CD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>, статистически значимая.

Величина вирусной нагрузки через 6 мес. только этиотропной терапии у 17 больных (86 %) была без изменения или даже отмечалось ее нарастание (47 %), только у 2 пациентов наблюдалось небольшое снижение концентрации вируса (менее 2 lg). Во II группе отрицательная динамика по концентрации вируса в сыворотке крови наблюдалась в 2 случаях (17 %), вирусная нагрузка сохранялась на прежнем уровне у 2 пациентов (17 %), положительная динамика — снижение вируса на 2 lg регистрировалась в остальных случаях.

### Выводы

1. Полученные результаты подтверждают наличие дисбаланса иммунорегуляторных клеток и угнетение клеточного звена иммунитета у пациентов с ХГВ в фазе реактивации вируса в сыворотке крови.
2. Использование у пациентов с рецидивом ХГВ наряду с этиотропной терапией по «стандарту» энтекавиром, с иммуномодулирующей целью препарата Ингарон<sup>®</sup>, улучшает функциональное состояние печени и иммунной системы.
3. Прием препарата Ингарон<sup>®</sup> хорошо переносится, побочных действий не зарегистрировано.

### Литература

1. Global hepatitis report 2017. WHO. Geneva, 2017. 83 p.
2. Бакулин И.Г. Хайменова Т.Ю., Сидорова И.О. Лечение больных циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы // Терапевтический архив. – 2013. – Т.85. – № 12. – С. 114–118. [Bakulin G, Khaïmenova TI, Sidorova IO. Treatment of patients with HBV cirrhosis: Successes, unsolved problems *Therapeutic archive*. 2013;85(12):114–118. (In Russ.)]
3. Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю. и др. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов) // Оргздрав: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – № 2(12). – С. 20–29. [Mikhaylov MI, Yushchuk ND, Malinnikova EYu, et al. Viral hepatitis as public health problem in the russian federation (a design program for the control and elimination of viral hepatitis). *Healthcare management: news. views. education. bulletin of VSHOUZ*. 2018;2(12):20–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2018-12002>.
4. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. – СПб.: Фолиант, 2011. [Zhda-

nov KV, Lobzin YuV, Gusev DA, Kozlov KV. *Virusnye gepatity*. Saint Petersburg: Foliant; 2011. (In Russ.)]

5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющук. – М.: Гэотар–Медиа, 2015. [Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu vzroslyh bol'nyh gepatitami V i S. Ed. by V.T. Ivashkin, N.D. Yushchuk. Moscow: Geotar–Media; 2015. (In Russ.)]
6. Мамонова Н.А., Сухарева Г.В., Чуланов В.П. и др. Эффективность энтекавира у ламивудинрефрактерных больных хроническим гепатитом В при раннем переключении с ламивудина на энтекавир: предварительный анализ результатов трехлетнего исследования // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 81–86. [Mamonova NA, Sukhareva GV, Chulanov VP, et al. Effektivnost' entekavira u lamivudinrefrakternyh bol'nyh hronicheskim gepatitom V pri rannem pereklyuchenii s lamivudina na entekavir: predvaritel'nyj analiz rezul'tatov trekhletnego issledovaniya. *Infectious diseases*. 2014;12(1):81–86. (In Russ.)]
7. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, et al. AASLD Commission recommendations for the treatment of chronic hepatitis. *Hepatology*. 2016;63(1):261–283. <https://doi.org/10.1002/hep.28156>.
8. Isorce N, Testoni B, Locatelli M, et al. Antiviral activity of various interferons and pro-inflammatory cytokines in non-transformed cultured hepatocytes infected with hepatitis B virus. *Antiviral Res*. 2016;130:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.008>.
9. Deng L, Tang H. Hepatitis B virus drug resistance to current nucleos(t)ide analogs: Mechanisms and mutation sites. *Hepatol Res*. 2011;41(11):1017–1024. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00873.x>.
10. Qi Y, Gao Z, Xu G, et al. DNA polymerase kappa is a key cellular factor for the formation of covalently closed circular DNA of hepatitis B virus. *PLoS Pathog*. 2016;12(10):e1005893. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005893>.
11. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
12. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;143(3):619–628. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.037>.
13. Li L, Liu M, Cheng L-W, et al. HBcAg-specific IL-21-producing CD4<sup>+</sup> T cells are associated with relative viral control in patients with chronic hepatitis B. *Scand J Immunol*. 2013;78(5):439–446. <https://doi.org/10.1111/sji.12099>.
14. Chen G-y, He J-q, Lv G-c, et al. Involvement of TRAIL up-regulation of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T cells in liver injury in chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2004;12(5):284–286. (In Chinese)

15. Iwamura K. Laparoscopic and histologic abnormalities of the liver in chronic asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Tokai J Exp Clin Med.* 1981;6(4):385–391.
16. Lang PA, Lang KS, Xu HC, et al. Natural killer cell activation enhances immune pathology and promotes chronic infection by limiting CD8<sup>+</sup> T-cell immunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(4):1210–1215. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118834109>.
17. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology.* 2013;58(6):1888–1896. <https://doi.org/10.1002/hep.26549>.
18. Rivkin A. Entecavir: A new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B. *Drugs Today (Barc).* 2007;43(4):201–220. <https://doi.org/10.1358/dot.2007.43.4.1037479>.
19. Shimizu Y. T cell immunopathogenesis and immunotherapeutic strategies for chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2012;18(20):2443–2451. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2443>.
20. Tseng TC, Liu CJ, Su TH, et al. Young chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogue-induced hepatitis B e antigen seroconversion have a higher risk of HBV reactivation. *J Infect Dis.* 2012;206(10):1521–1531. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis569>.

#### ■ Информация об авторах

*Екатерина Александровна Зайцева* — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист Клиник СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [ekasokova@mail.ru](mailto:ekasokova@mail.ru).

*Лариса Леонидовна Попова* — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [l.l.popova@samsmu.ru](mailto:l.l.popova@samsmu.ru).

*Дмитрий Юрьевич Константинов* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [d.yu.konstantinov@samsmu.ru](mailto:d.yu.konstantinov@samsmu.ru).

#### ■ Information about the authors

*Ekaterina A. Zaytseva* — Candidate of medical Sciences, infectious diseases doctor of the Clinics of SamSMU. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [ekasokova@mail.ru](mailto:ekasokova@mail.ru).

*Larisa L. Popova* — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [l.l.popova@samsmu.ru](mailto:l.l.popova@samsmu.ru).

*Dmitry Yu. Konstantinov* — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [d.yu.konstantinov@samsmu.ru](mailto:d.yu.konstantinov@samsmu.ru).

**SEQUESTRECTOMY IN OSTEONECROSIS OF THE JAWS CAUSED BY USING OF THE DESOMORPHIN****G.I. Antakov, G.I. Shtraube, I.A. Boev**

Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

For citation: Antakov GI, Shtraube GI, Boev IA. Sequestrectomy in osteonecrosis of the jaws caused by using of the desomorphin. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):68–75. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.68-75>

Received: 05.06.2020

Revised: 14.07.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ The purpose of our study was to investigate the characteristics of sequestration, to determine the indications for sequestrectomy and the specificity of this surgical intervention in patients with osteonecrosis of the jaw bones, the results of surgical treatment were also evaluated. A retrospective study of 45 patients with osteonecrosis of the jaws aged from 20 to 47 years, observed in the dental clinic of PSMU from 2012 to 2019, including 29 men and 16 women, was conducted. Of these, 19 patients had osteonecrosis of the lower jaw and 8 suffered from osteonecrosis of the upper jaw. They were operated on and sparing sequestrectomy was performed. The early postoperative period was characterized by satisfactory healing: there was no purulent exudation, wound healing was accompanied by the formation of pink granulations in the area of the defect. After the surgery patients almost did not complain of pain and discomfort. Subsequently (averagely 10 days later), marginal epithelialization of the defect was noted. Functional disorders (restriction of mouth opening, dysfunction of swallowing, speech and eating) were not identified. The state of postoperative defects was assessed 3 and 6 months later. Relapse of the disease is not marked. The subjects were sent to an orthopedic dentist to manufacture complex dental-maxillary prosthesis in order to replace the resulting jaw defect and subsequent rehabilitation. The obtained favourable results after sparing sequestrectomy allow to introduce this technique into the list of standard treatment modalities for this group of patients and recommend it as the method of choice for the surgical treatment of osteonecrosis upon condition of complete sequestration.

▪ **Keywords:** desomorphine; osteonecrosis; sequestrectomy.

**ПРОВЕДЕНИЕ СЕКВЕСТРЭКТОМИИ ПРИ ОСТЕОНЕКРОЗЕ ЧЕЛЮСТЕЙ, ВЫЗВАННОМ ПРИЕМОМ НАРКОТИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ДЕЗОМОРФИНА****Г.И. Антаков, Г.И. Штраубе, И.А. Боев**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ПермьДля цитирования: Антаков Г.И., Штраубе Г.И., Боев И.А. Проведение секвестрэктомии при остеонекрозе челюстей, вызванном приемом наркотического вещества дезоморфина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 68–75. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.68-75>

Поступила: 05.06.2020

Одобрена: 14.07.2020

Принята: 14.09.2020

▪ Цель исследования заключалась в изучении особенностей секвестрации, определении показаний для проведения секвестрэктомии и специфичность данного оперативного вмешательства у пациентов с остеонекрозом челюстных костей, с последующей оценкой результатов проведенного хирургического лечения. Проведено ретроспективное исследование 45 пациентов с остеонекрозом челюстей в возрасте от 20 до 47 лет, наблюдавшихся в стоматологической клинике ПГМУ с 2012 по 2019 г., из них 29 мужчин и 16 женщин. Из них было прооперировано 19 пациентов с остеонекрозом нижней челюсти и 8 — верхней челюсти, им была выполнена щадящая секвестрэктомия. Ранний послеоперационный период характеризовался удовлетворительным заживлением: отсутствовала гнойная экссудация, заживление раны сопровождалось формированием розовых грануляций в области дефекта. При этом жалобы на болезненность и нарушение самочувствия пациенты после операции практически не предъявляли. В последующем (в среднем через 10 дней) отмечалась краевая эпителизация дефекта. Функциональных нарушений (ограничение открыва-

ния рта, нарушение функции глотания, речи и приема пищи) не было выявлено. Через 3 и 6 мес. после проведенного оперативного вмешательства оценивалось состояние постоперационных дефектов. Рецидивов заболевания не отмечено. Исследуемые направлялись к стоматологу-ортопеду для изготовления сложного зубочелюстного протеза с целью замещения образовавшегося дефекта челюсти и последующую реабилитацию. Данное исследование показало, что полученные положительные результаты после проведения щадящей секвестрэктомии позволяют рекомендовать данную методику в стандарт лечения данной группы пациентов и сделать методом выбора хирургического лечения при остеонекрозе при условии окончательной секвестрации.

■ **Ключевые слова:** дезоморфин; остеонекроз; секвестрэктомия.

## Introduction

Jaw osteonecrosis has been known since the XVIII century and was described as an occupational disease in match production that is associated with the toxic effects of red phosphorus. Until the end of the XX century, such cases were very rare. In the XXI century, red phosphorus is started to be used in the production of codeine-containing narcotic drug desomorphine, which became widely used. Therefore, a significantly increased incidence of jaw osteonecrosis was registered. Desomorphine drug consumption was first detected in the Russian Federation in 2004 [7]. Later, some drug users complained of tooth loosening and loss, bone exposure, and formation of perignathic fistulas. Since then, numerous researchers have started to analyze the clinical presentation, diagnostics, and treatment of desomorphine osteonecrosis. The relative simplicity and low cost in the manufacture of desomorphine make it one of the most popular narcotic drugs among social risk groups. This could trigger a new wave of desomorphine drug use and cause an increased incidence of jaw osteonecrosis, despite the active struggle of the internal affairs bodies against desomorphine drug use in 2014–2015. Currently, cases of seeking medical help due to osteonecrosis have become quite rare. Despite this, further comprehensive study of this pathology is required, since the disease has been underinvestigated and consensus among researchers is not reached about its treatment approaches. In addition, osteonecrosis is similar in many aspects to drug-induced osteonecrosis arising from the intake of bisphosphonates, which are widely prescribed for osteoporosis and oncology.

The pathogenesis of osteonecrosis is underinvestigated. According to A.A. Ivaschenko [1], phosphorus blocks the differentiation of osteoblasts and enhances apoptosis, thus resulting in a deep suppression of bone tissue metabolism.

Other scientists associate the pathological effect with the action of ephedrine, which is contained in a significant amount in this drug [3]. The clinical presentation of the disease has its characteristics. V.A. Malanchuk et al. [4] noted that osteonecrosis is characterized by a severe and atypical course of the pathological process, which occupies more than one zone of the jaw at the same time, as well as a rapid spread of inflammation to previously intact areas of the jaw, a hypoergic type of general reaction with a flaccid clinical course, a discrepancy between the visible boundaries of jaw necrosis and its real lesion, nagging pain, significant suppuration from fistulas, prolonged intoxication, and the occurrence of relapses even after radical surgical interventions. The standard of treatment of osteonecrosis adopted in 2006 and approved by the Ministry of Health of the Russian Federation does not provide information on the surgical treatment of the jawbones; therefore, standardized methods of surgical treatment of this pathology are still unavailable. Both conservative and radical techniques are effective only in some cases due to a high probability of disease relapse or the development of sepsis. In addition, radical surgeries do not always guarantee the patient's cure and, quite often, result in severe functional disorders in the maxillofacial region. Yu.A. Medvedev is one of the authors who recommend radical techniques (jaw resection with replacement of the defect with an endoprosthesis). During the surgical treatment, the author proposed to recede from the visually altered bone by 1–1.5 cm [5]. However, the indicated treatment approach is not always effective since the simultaneous replacement of the defect with an endoprosthesis in the presence of active inflammation often leads to purulent-septic complications in the postoperative period. E.V. Urakova and O.V. Nesterov [6] also performed a radical surgical treatment.

Concurrently, a lethal outcome due to sepsis and multiple organ failure was recorded in 18.5% of all patients who are hospitalized and treated with this pathology. Thus, radical surgery may not always be the method of choice for osteonecrosis. In addition, further study and substantiate alternative is required, with more sparing methods of surgical treatment of this pathology.

**The study aimed** to analyze the aspects of sequestration and describe the technique of sequestrectomy in these groups of patients and evaluate the results of the performed surgical interventions.

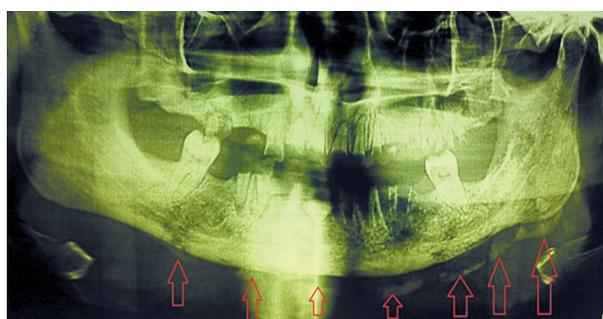
### Materials and methods

A retrospective study was performed on 45 patients (29 males and 16 females) aged 20–47 years with jaw osteonecrosis, who were registered in the dental clinic of the Perm State Medical University from 2012 to 2019. All



**Fig. 1.** Osteonecrosis of the mandible on the left side. The appearance of the demarcation line

**Рис. 1.** Остеонекроз нижней челюсти слева. Появление демаркационной линии



**Fig. 2.** The appearance of the line of ossification of the periosteum in the lesion area along the lower edge of the mandible, creating a "frame" of the newly formed bone

**Рис. 2.** Возникновение контура оссификации периоста в зоне поражения по нижнему краю нижней челюсти, создающее «каркас» из новообразованной кости

patients had a history of desomorphine intake for 1 year before the disease onset. During the hospitalization, several clinical (survey, examination, palpation, and consultations of allied health professions) and instrumental studies (orthopantomography [OPTG], cone-beam computed tomography [CBCT]), laboratory tests (general clinical blood and urine tests, blood biochemical parameters, coagulogram, enzyme-linked immunosorbent assay of the blood for viral hepatitis B and C and human immunodeficiency virus (HIV), electrocardiogram, rapid plasma reagin to syphilis, and bacteriological examination of areas of osteonecrosis and discharge of fistulous tracts). These studies gave an idea of the nature of the course of osteonecrosis and the presence of sequestration. The somatic status of patients revealed the presence or absence of contraindications to surgical treatment. All patients underwent an assessment of the oral cavity state. The hygienic state of the oral cavity was assessed as unsatisfactory in all patients, as in the area of the necks of the preserved teeth, a large amount of soft and hard dental tartar, a lot of pigmented tooth roots, and generalized gingivitis were observed. The patients examined had not previously applied to the dentist for oral cavity sanitation and prosthetics, and therefore the assessment of the occlusion was not possible. The presence of sequestration in the participants was determined by clinical and radiological signs. Only 5 patients showed clinical signs of the complete formation of sequestrates (movable fragments of exposed necrotic bone). In the remaining 40 participants, the presence of sequestration was determined by the X-ray image. To determine the indications for sequestrectomy, the patients were distributed into two groups. Group 1 (18 patients, including 13 males and 5 females), was characterized by the absence of signs of sequestration. These patients, according to the OPTG and CBCT of the jaws, had no demarcation line between the affected and healthy bone. In this regard, it was rather problematic to estimate the volume of necrotic bone tissue. In this group of participants, sequestrectomy was not indicated, and courses of anti-inflammatory therapy were performed (broad-spectrum antibacterial drugs with an osteotropic effect [doxycycline, clindamycin, and lincomycin] for 3–4 weeks, as well as NSAIDs of the latest generations [Nimesil, Xefocam, and Dexalgin] for up to 10 days). In the development of purulent-inflammatory processes of

the perignathic soft tissues in these patients, the treatment of complications of osteonecrosis was performed. Subsequently, these patients were monitored on an outpatient basis until the sequestration was complete.

Group 2 (27 patients, including 16 males and 11 females) was characterized by the presence of the signs of sequestration, as a clear demarcation line was found according to OPTG and CBCT of the jaws (Fig. 1).

In addition, the sizes of sequestrers varied from an isolated area of the alveolar process within 2–3 teeth to damage in half of the jaw and more. A characteristic was identified in 10 patients with a full-width mandibular lesion. A pronounced thickening and ossification of the surrounding periosteum were found in the form of stratification with the formation of a “bone sheath” surrounding the formed sequestrum, with a width of 5 mm to 1.2 cm (Fig. 2).

All patients from this group underwent sequestrectomy, which had characteristics that are contrary to the technique used in the treatment of odontogenic osteomyelitis. Indications for local anesthesia have been expanded due to the severe comorbidities in most patients that increase the risk of anesthetic support (chronic viral hepatitis, HIV infection in the acquired immunodeficiency syndrome stage, and chronic inflammatory lung diseases). Additional oral cavity incisions, cutting out the mucoperiosteal flaps, suturing the postoperative defects, and other manipulations that lead to oral mucosa trauma were minimized to prevent the further spread of the necrotic process. The surgical intervention involved the isolation and removal of the sequestrum, as well as the curettage of the surrounding granulation tissue. However, unlike the typical sequestrectomy technique, the mechanical treatment of the sequestral cavity walls due to bleeding and intact bone was not performed since this stage could cause a relapse and further spread of the necrotic process. The postoperative defect was plugged with iodoform turunda until healing signs of the defect by secondary intention occurred (Fig. 3).

Thus, this technique of sequestrectomy is called sparing. The advantage of this technique includes the reduction of the risk of osteonecrosis recurrence. Further, the short-term and long-term results of surgical treatment were analyzed.



**Fig. 3.** A sparing sequestrectomy. The postoperative defect is plugged with iodoformturunda

**Рис. 3.** Щадящая секвестрэктомия. Тампонирувание послеоперационного дефекта йодоформной турундой

### Results and discussion

The surgery was performed in 19 patients (including 11 males and 8 females) with lower jaw osteonecrosis. They underwent a sparing sequestrectomy using the method described above. The width of the mandibular defect after sequestrectomy varied from one segment to extensive lesions including the body, angle, and ramus of the mandible. The early postoperative period was characterized by satisfactory healing, without purulent exudation, and wound healing with the formation of pink granulations in the defect area (Fig. 4).

Postoperatively, patients almost did not complain of soreness and impaired well-being. Subsequently, after 7–14 days (on average  $10 \pm 1$  days), marginal epithelialization of the defect was noted, and patients were discharged with improvement for outpatient treatment. No functional impairments (restriction of mouth



**Fig. 4.** An early postoperative period. The granulation of defect walls

**Рис. 4.** Ранний послеоперационный период. Гранулирование стенок дефекта



**Fig. 5.** A newly formed bone along the lower edge of the mandible prevented the displacement of fragments after sequestrectomy

**Рис. 5.** Новообразованная кость по нижнему краю нижней челюсти предупредила смещение фрагментов после проведения секвестрэктомии



**Fig. 6.** The epithelization of the walls of the postoperative defect

**Рис. 6.** Эпителизация стенок послеоперационного дефекта



**Fig. 7.** The sequestration in the maxilla with involvement of the zygomatic bone

**Рис. 7.** Секвестр в области верхней челюсти с вовлечением участка тела скуловой кости

opening, impaired swallowing, speech, and food intake) in 10 patients, including a lesion zone for the entire thickness of the lower jaw, were revealed since a dense “sheath” of the ossified periosteum that surrounds the affected part of the lower jaw was formed in this group of patients during the sequestration period, which caused the formation of a strong frame and the lack of mobility of the affected jaw fragments after surgery (Fig. 5).

This prevented the dislocation asphyxia and lower jaw deformation, as well as the emergence of functional disorders in the maxillofacial region. The shape of the jaw was preserved, and therefore the replacement of the postoperative defect with implant materials was not indicated. This avoided the additional stages of the surgery and accelerated the defect epithelialization. In addition, the occurrence of pathological fractures was not registered in the postoperative period. Complete epithelialization of the defect walls occurred on days 12–39 from the surgery (on average of  $21 \pm 1$  days) and depended on the size of the removed sequestrum (Fig. 6)

Moreover, late complications and recurrence of osteonecrosis in the operated area of the jaw did not occur. Concurrently, the necrotic process in these areas continued in cases with simultaneous osteonecrosis in several areas with incomplete sequestration.

The state of postoperative defects was assessed at 3 and 6 months postoperative. Complete epithelialization and scarring of the defect were registered in 12 (63%) patients within 6 months. Given the absence of the alveolar part and the body of the lower jaw, patients were referred for complex dentoalveolar prosthetics to an orthopedic dentist and subsequent rehabilitation. Patients were given recommendations on the regime of work and rest, as well as rational nutrition, and were referred to the dispensary registration with a narcologist and periodic examinations by a dental surgeon once in 6 months with control X-rays of the jaws over time once annually. Assessment of the healing quality was impossible in the remaining 7 participants since they did not visit for a control examination.

An upper jaw lesion with the formation of a demarcation line was observed in 8 participants (5 males and 3 females). Due to the anatomical features, upper jaw sequestration occurred earlier than in the lower jaw (on average,  $13 \pm 1$  weeks). The timing depended on the extent of the lesion

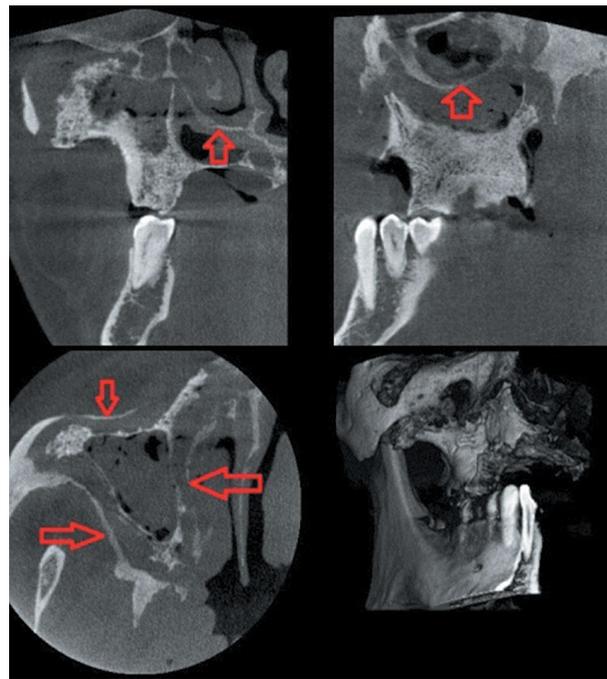
in the maxilla. The formation of the demarcation line increased up to 3 years in the case of total upper jaw damage that involve the adjacent areas of the zygomatic bone (Fig. 7).

The sequestration time was reduced to 6 weeks with a limited lesion of a part of the alveolar process within 2 or 3 teeth. A characteristic aspect of maxilla osteonecrosis was the involvement of the maxillary sinus in the purulent-inflammatory process. The development of maxillary sinusitis was noted in 5 out of 8 participants. Thus, sequestrectomy in this group of patients was combined with sinusotomy. It should be noted that in 2 patients with extensive damage to the upper jaw, a long sequestration process was combined with the formation of a bone “lintel” between the intact areas of the bone, the maxillary sinus, the nasal cavity walls, and the affected area of the maxilla (Fig. 8).

In these cases, with the removal of sequestrators, antrostomy or nasostomy was not formed. Therefore, these patients did not require extensive radical surgical interventions.

In the remaining 6 patients with a smaller upper jaw lesion volume, this bone “lintel” was not formed according to the CBCT. Participants underwent surgery in two stages. Stage 1 consisted of sequestrectomy with revision of the maxillary sinus without closing the antrostomy. Stage 2 was conducted 1 month later if disease recurrence and signs of marginal epithelialization did not occur. It included the closure of the antrostomy with local tissues, followed by postoperative wound healing under a protective plate. In the period between stages 1 and 2 of the surgical treatment, patients were discharged for sanitation of the maxillary sinus on an outpatient basis. The healing of postoperative defects was also satisfactory. No relapses of the disease were registered in any participants, and no repeated formation of the antrostome was noted. Control examinations were performed 3 and 6 months after the surgical treatment. Further, after complete scarring of the defect, participants were referred to an orthopedic dentist for a complex dentoalveolar prosthesis to replace the jaw defect, as well as subsequent rehabilitation.

Thus, the above results indicate the possibility of a successful sequestrectomy in this category of patients, which is subject to the final sequestration. The lack of positive results during sequestrectomy in other researchers [2] that necessitate radical surgical interventions in the form of jaw



**Fig. 8.** The formation of bone “lintels” with extensive damage of the maxilla

**Рис. 8.** Формирование костных «перемычек» при обширном поражении верхней челюсти

resections with replacement of the defect with a graft or implant materials has inevitably led to disability and impaired functionality of the dentition, due to the insufficient attention to the timing of sequestration in jaw osteonecrosis. The sequestration time in patients with jaw osteonecrosis is much longer than those with odontogenic osteomyelitis due to a decreased body reactivity associated with a narcotic drug intake and concomitant immunodeficiency diseases, as well as a wider volume of bone lesions. In addition, with damage to the lower jaw, the sequestration time is lengthened even more due to its anatomical aspects.

### Conclusion

This study demonstrated that sequestrectomy for jaw osteonecrosis is somewhat different from the generally accepted technology. Moreover, this surgical intervention is only possible under the condition of sequestration having its characteristics. The timing of the formation of sequestrators in osteonecrosis is much longer than in odontogenic osteomyelitis. Further, a pronounced ossification of the periosteum surrounding the pathological focus is noted in most cases, which contributes to the preservation of the jaw as an organ, even

with an extensive necrotic process. The formation of bone “lintels” between the sequestrum and the maxillary sinus is registered in some cases. The positive results obtained after sparing sequestrectomy enabled the recommendation of this technique as the standard treatment for this group of patients and made it the method of choice for surgical treatment of osteonecrosis in most cases. The method of sparing sequestrectomy avoided the occurrence of functional disorders in the maxillofacial region, fully preserved the functions of swallowing and speech, and prevented the postoperative complications associated with the use of grafts and implant materials. This significantly reduced the period of postoperative healing, decreased the frequency of disease recurrence, and improved its prognosis.

*The authors declare no conflict of interest.*

## References

1. Иващенко А.Л., Матрос-Таранец И.Н., Прилуцкий А.С. Современные аспекты этиопатогенеза, клинической картины и лечения остеомиелитов челюстей у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией // Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. – 2009. – №13(1) – С. 213–219. [Ivashchenko AL, Matros-Taranets IN, Prilutskii AS. *Sovremennye aspekty ehtiopatogeneza, klinicheskoi kartiny i lecheniya osteomielitov chelyusteĭ u patsientov s narkoticheskoi zavisimost'yu i VICH-infektsiei* // Pitannya eksperimental'noi ta klinichnoi meditsini: Zbirnik stateĭ. 2009;13(1):213–219. (In Russ.)]
2. Лесовая И.Г. Клинический опыт оказания специализированной помощи больным с нетипичным течением одонтогенного остеомиелита, страдающих наркоманией и синдромом приобретенного иммунодефицита / И.Г. Лесовая, В.М. Хименко, В.В. Хименко // Матер. Всеукраинской научно-практической конференции «Новые технологии в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Харьков, 2006. – С. 77–82. [Lesovaya IG. *Klinicheskii opyt okazaniya spetsializirovannoy pomoshchi bol'nym s netipichnym techeniem odontogenogo osteomielita, stradayushchikh narkomaniey i sindromom priobretennogo immunodefitsita* / I.G. Lesovaya, V.M. Khimenko, V.V. Khimenko. In: *Mater. Vseukrainskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Novye tekhnologii v stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii"*. Kharkov, 2006. P. 77–82. (In Russ.)]
3. Маланчук В.А., Бродецкий И.С. Комплексное лечение больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2. [Malanchuk VA, Brodetskiĭ IS. *Kompleksnoe lechenie bol'nykh osteomielitom chelyusteĭ na fone narkoticheskoi zavisimosti*. *Vestnik of Vitebsk state medical university*. 2014;(2). (In Russ.)]
4. Маланчук В.А., Бродецкий И.С. Современные достижения и перспективы развития хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Республиканская научно-практическая конференция с международным участием : Мат. конф. – Харьков, 2010. – С. 51–53. [Malanchuk VA, Brodetskiĭ IS. *Sovremennye dostizheniya i perspektivy razvitiya khirurgicheskoy stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii* : Respublikanskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem. In: *Mat. konf. Kharkov, 2010. P. 51–53. (In Russ.)*]
5. Медведев Ю.А., Басин Е.М. Остеонекрозы костей лицевого скелета у лиц с наркотической зависимостью: клиника, диагностика, принципы лечения // Врач. – 2012. – № 2. – С. 55–60. [Medvedev YuA, Basin EM. *Facial osteonecroses in persons with drug addiction: clinical picture, diagnosis, principles of treatment*. *Vrach*. 2012;(2):55–60. (In Russ.)]
6. Уракова Е.В., Нестеров О.В. Выбор методов оперативного лечения больных с дезоморфиновым остеомиелитом // Практическая медицина. – 2014. – № 4–2(80). – С. 142–144. [Urakova EV, Nesterov OV. *Choosing the methods of operative treatment of the patients with desomorphine osteomyelitis*. *Practical medicine*. 2014;(4–2):142–144. (In Russ.)]
7. Яременко А.И., Иванов Д.А. Дезоморфиновый остеонекрроз. Социальная и медицинская проблема // Стоматологический научно-образовательный журнал. – 2012. – № 1/2. – С. 2–6. [Yaremenko AI, Ivanov DA. *Dezomorfynovyi osteonekroz. Sotsial'naya i meditsinskaya problema*. *Journal of dental science and education*. 2012;(1/2):2–6. (In Russ.)]

### Information about the authors

Gleb I. Antakov — MD, Head of Maxillofacial Purulent Surgery Department, Dentistry Hospital, Clinical Multiprofile Medical Center. Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: glebreanimator@inbox.ru.

### Информация об авторах

Глеб Иванович Антаков — заведующий отделением челюстно-лицевой гнойной хирургии Стоматологической больницы клинического многопрофильного медицинского центра. ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь. E-mail: glebreanimator@inbox.ru.

*Galina I. Shtraube* — MD, PhD, Associate Professor, Head of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery Department. Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: gstraube@mail.ru.

*Iosif A. Boev* — Resident physician, Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery Department. Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: iosifboev@gmail.com.

*Галина Ивановна Штраубе* — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь. E-mail: gstraube@mail.ru.

*Иосиф Александрович Боев* — врач-ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь. E-mail: iosifboev@gmail.com.

## ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ВРОЖДЕННЫХ ОДНОСТОРОННИХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА НА ЭТАПАХ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

**Н.А. Ворожейкина<sup>1</sup>, М.А. Постников<sup>2</sup>, А.Н. Карпов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Самара;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Ворожейкина Н.А., Постников М.А., Карпов А.Н. Оптимизация медицинской реабилитации детей с последствиями врожденных односторонних расщелин верхней губы и нёба на этапах ортодонтического лечения // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 76–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.76-80>

Поступила: 03.08.2020

Одобрена: 02.09.2020

Принята: 14.09.2020

▪ В статье представлен анализ результатов ортодонтического этапа медицинской реабилитации пациентов с последствиями врожденных односторонних расщелин верхней губы и нёба. Материалом для исследования послужили результаты аппаратурного ортодонтического лечения 74 пациентов (26 мальчиков и 48 девочек) с диагнозом «врожденная односторонняя расщелина верхней губы и нёба». Были проанализированы 294 диагностические модели, 224 ортопантограммы у пациентов двух групп. Первая группа включала 51 пациента, которым проводилось аппаратурное удлинение и (или) расширение зубного ряда верхней челюсти по традиционной методике. Пациентам второй группы (23 человека) проводилось лечение предложенными нами новыми способами. Установлено, что разработанные способы удлинения и расширения зубного ряда верхней челюсти существенно повышают эффективность ортодонтического лечения пациентов, что проявилось в сокращении сроков активного аппаратурного лечения и уменьшении числа осложнений.

▪ **Ключевые слова:** расщелины верхней губы и нёба; методы аппаратурного ортодонтического лечения; съемные аппараты; период смены зубов.

## IMPROVING THE MEDICAL REHABILITATION OF CHILDREN WITH THE CONSEQUENCES OF CONGENITAL UNILATERAL CLEFTS OF THE UPPER LIP AND PALATE AT THE STAGES OF ORTHODONTIC TREATMENT

**N.A. Vorozheykina<sup>1</sup>, M.A. Postnikov<sup>2</sup>, A.N. Karpov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Vorozheykina NA, Postnikov MA, Karpov AN. Improving the medical rehabilitation of children with the consequences of congenital unilateral clefts of the upper lip and palate at the stages of orthodontic treatment. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):76–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.76-80>

Received: 03.08.2020

Revised: 02.09.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ The article presents an analysis of the results of the orthodontic stage of medical rehabilitation of patients with the consequences of congenital unilateral clefts in the upper lip and palate. The material for the study was the results of hardware orthodontic treatment of 74 patients (26 boys and 48 girls) with a diagnosis of congenital unilateral cleft of the upper lip and palate. We analyzed 294 diagnostic models, 224 orthopantomograms of patients of two groups. The first group included 51 patients who underwent instrument lengthening and (or) expansion of the dentition of the upper jaw according to a traditional technique. Patients of the second group (23 patients) were treated with new methods proposed by us. It was established that the developed methods of lengthening and expanding the dentition of the upper jaw significantly increase the effectiveness of orthodontic treatment of patients, which was manifested in a reduction in the duration of active hardware treatment and a decrease in the number of complications.

▪ **Keywords:** clefts of the upper lip and palate; methods of instrumental orthodontic treatment; removable orthodontic appliance; teeth change period (second dentition).

## Введение

Проблема реабилитации пациентов с врожденными расщелинами верхней губы и нёба продолжает оставаться актуальной. В результате проведенных нами [7] и рядом других авторов [6, 8, 9, 11, 12] эпидемиологических исследований установлено, что с годами возрастает популяционная частота и изменяется структура расщелин в сторону увеличения доли более тяжелых форм врожденных расщелин верхней губы и нёба (рис. 1).

Врожденные расщелины верхней губы и нёба, являясь неустраняемыми морфологическими этиологическими факторами приобретенных аномалий, определяют ряд анатомо-физиологических особенностей зубочелюстной системы, затрудняющих ортодонтическое лечение и увеличивающих длительность периода реабилитации пациентов [1–4, 7, 10]. Это определяет необходимость повышения эффективности лечебных мероприятий путем разработки новых способов аппаратурного ортодонтического лечения.

**Цель исследования** — сравнительная оценка эффективности аппаратурного ортодонтического лечения пациентов с последствиями врожденной расщелины верхней губы и нёба традиционными и предложенными нами новыми способами в периоде смены зубов.

### Задачи исследования:

1. Определить критерии оценки эффективности аппаратурного ортодонтического лечения у пациентов с последствиями врожденных односторонних расщелин верхней губы и нёба.
2. Провести оценку результатов аппаратурного лечения у пациентов двух групп по выбранным критериям.
3. Дать сравнительный анализ эффективности методов аппаратурного лечения.

## Материалы и методы

Нами проведено обследование и лечение детей с последствиями односторонней врожденной расщелины верхней губы и нёба в возрасте 7–12 лет, состоящих на диспансерном учете в Самарском областном центре реабилитации детей и подростков с патологией челюстно-лицевой области, функционирующем на базе Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина.

Были изучены диагностические модели, ортопантограммы и результаты лечения 74 пациентов, получивших аппаратурное ортодонтическое лечение, которое проводилось на базе СОКБ им. В.Д. Середавина в 2014–2018 гг.

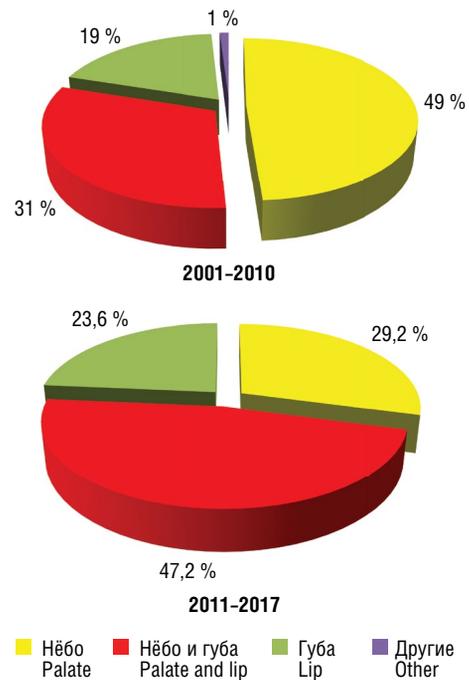


Рис. 1. Изменение структуры врожденных расщелин лица в Самарской области

Fig. 1. Change in the structure of congenital clefts of the face in the Samara Region

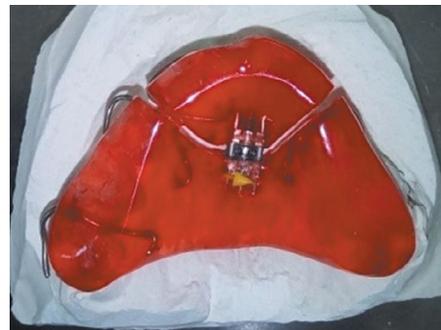
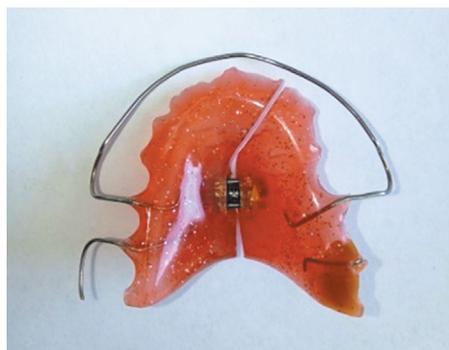
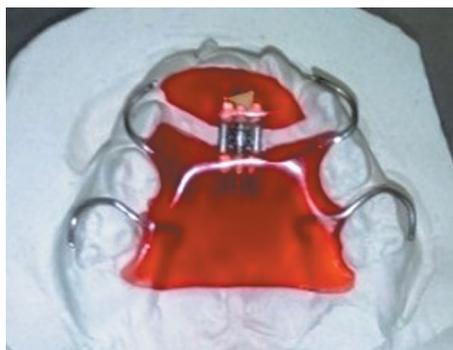


Рис. 2. Аппарат для вестибулярного смещения резцов верхней челюсти, применявшийся при лечении пациентов первой группы

Fig. 2. Apparatus for vestibular displacement of the maxillary incisors, used in the treatment of patients of the first group

и заключалось в нормализации формы зубного ряда верхней челюсти с целью подготовки к пластике расщелины альвеолярного отростка. Произведен анализ 294 диагностических моделей, 224 ортопантограмм у пациентов двух групп. Первая группа включала 51 пациента, которым проводилось аппаратурное лечение по традиционной методике с помощью одночелюстных аппаратов на верхнюю челюсть с окклюзионными накладками (рис. 2). В аппарат с секторальным распилом включали винт или пружину для перемещения зубов верхней челюсти вестибулярно [5].



**Рис. 3.** Одночелюстные пластиночные механические аппараты с фиксирующими кламмерами, секторальными распилками и винтами для вестибулярного смещения зубов верхней челюсти, применяемые при лечении пациентов второй группы

**Fig. 3.** Single-jaw plate-type mechanical devices with fixing clasps, sectoral cuts and screws for vestibular displacement of the teeth of the upper jaw, used in the treatment of patients of the second group

Пациентам второй группы (23 человека) проводилось аппаратное лечение предложенными нами новыми способами (патенты РФ на изобретение № 2689136 от 15.02.2018 и № 2680223 от 18.02.2019), при которых на обе челюсти устанавливаются одночелюстные съемные пластиночные аппараты. Аппарат механического действия на верхнюю челюсть представляет собой пластмассовую базисную пластинку без окклюзионных накладок с кламмерами, секторальным распилом и винтом (рис. 3).

Нижнечелюстной функционально-направляющий аппарат представляет собой пластмассовую базисную пластинку с кламмерами, фиксирующей дугой и окклюзионными накладками, имеющими гладкую поверхность (рис. 4).

Окклюзионные накладки устраняют препятствия для аппаратного перемещения резцов верхней челюсти, а также помогают скорректировать трансверзальные аномалии окклюзии в боковом или переднем отделах

зубных рядов, устраняя блокирующие окклюзионные контакты и позволяя нижней челюсти восстановить центральное соотношение, выполняя роль окклюзионной шины.

Аппарат на нижнюю челюсть применяется в период ношения аппаратов на верхнюю челюсть, как при удлинении, так и при расширении зубного ряда верхней челюсти.

### Результаты и их обсуждение

Для оценки эффективности аппаратного лечения в обеих группах использовались следующие критерии:

- продолжительность периода активного лечения;
- число аппаратов, использованных в ходе периода активного лечения;
- число пациентов, прервавших лечение по своей инициативе;
- число осложнений.

Статистические сравнения между указанными группами пациентов проводились



**Рис. 4.** Одночелюстной пластиночный функционально-направляющий аппарат с непрерывной окклюзионной накладкой и фиксирующей дугой для нижней челюсти, применяемый при лечении пациентов второй группы

**Fig. 4.** Single-jaw lamellar function-guiding apparatus with a continuous occlusal pad and a fixing arch for the lower jaw, used in the treatment of patients of the second group

с использованием непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни. Нулевая гипотеза опровергалась на 5 % уровне вероятности.

**Продолжительность активного периода лечения.** В первой группе этап активного аппаратного лечения продолжался от 16 до 24 мес. ( $Me = 19$ ), а для второй группы пациентов длительность этого этапа составила от 9 до 12 мес. ( $Me = 10,5, p < 0,05$ ). Следует отметить, что на увеличение продолжительности лечения повлияли попытки пациентов первой группы уклониться от аппаратного лечения на срок до 2–3 мес.

**Число изготовленных аппаратов.** Каждому пациенту первой группы было изготовлено от 3 до 5 аппаратов на верхнюю челюсть. Значительное число изготовленных аппаратов определяется как большой продолжительностью лечения, так и многократными попытками пациентов первой группы прервать ортодонтическое лечение, после возобновления которого приходилось делать новые аппараты. Дети объясняли прерывание лечения неудобством конструкции в полости рта, нарушением речи. Всем пациентам второй группы было изготовлено только по 2–3 аппарата на обе челюсти ( $p < 0,05$ ).

**Число пациентов, прервавших лечение.** В это число включены пациенты, бросившие и не возобновившие ортодонтическое лечение. В первой группе пациентов таковых оказалось 8 детей (15,6 %), в то время как во второй группе только один ребенок выразил активное нежелание носить съемные аппараты (4,3 %,  $p < 0,05$ ).

**Число осложнений.** В первой группе типичным осложнением была очаговая деминерализация на небной поверхности резцов верхней челюсти (6 случаев, 12 %).

У двух пациентов второй группы отмечено только появление боли в области перемещаемых зубов (8,7 %). При выяснении режима ношения аппарата установлено, что данная ситуация была вызвана самостоятельным (не согласованным с врачом) уменьшением интервала между активациями аппарата.

Результаты аппаратного ортодонтического лечения детей с врожденной односторонней расщелиной верхней губы и нёба показали преимущества предложенных методов лечения по всем анализируемым критериям. Сроки ортодонтического лечения детей сократились с 19 до 10,5 мес. (почти на 50 %). Количество изготавливаемых аппаратов уменьшилось с 6–8 до 4–6. Наши методы позволяют ребенку с врожденной односторонней расщелиной верхней губы и нёба в периоде сменного прикуса носить верхнечелюстные аппараты

днем и ночью в силу их малых размеров и массы. Первые 2 нед. (период адаптации) допускается использование нижнечелюстного аппарата только после школы и ночью. После удлинения зубного ряда нашим способом достигалась естественная ретенция, и ретенционный период требовался только после расширения верхнего зубного ряда.

## Выводы

1. Разработанные способы удлинения и расширения зубного ряда верхней челюсти являются эффективной методикой ортодонтического лечения пациентов с врожденной односторонней расщелиной верхней губы и нёба в периоде сменного прикуса.
2. Использование одновременно двух аппаратов на верхнюю и нижнюю челюсти позволяет существенно сократить сроки активного аппаратного лечения и уменьшить число осложнений.
3. Аппараты на зубной ряд верхней челюсти можно использовать в качестве ретенционных аппаратов в неактивном состоянии, что является важной экономической составляющей процесса реабилитации.
4. Аппараты, используемые в разработанном способе, обеспечивают удобство пользования, общения, приема пищи и возможность активирования винта родителями пациента, что уменьшает число посещений.
5. Разработанные способы устранения обратной резцовой окклюзии и экзоокклюзии (палатоокклюзии) доступны для реализации в рамках ОМС, просты в исполнении как для врача, так и для зубного техника.

## Литература

1. Арсенина О.И., Малашенкова Е.И., Пащенко С.А. Алгоритм ортодонтического лечения пациентов с врожденной расщелиной губы, нёба и альвеолярного отростка до и после костной аутопластики // *Стоматология*. – 2017. – Т. 96. – № 5. – С. 62–65. [Arsenina OI, Malashenkova EI, Pashchenko SA. Algorithm of orthodontic treatment of cleft lip and palate patients before and after autogenous bone grafting. *Stomatology*. 2017;96(5):62–65. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/stomat201796562-65>.
2. Арсенина О.И., Малашенкова Е.И. Оптимизация ортодонтического лечения пациентов с врожденной расщелиной губы, нёба и альвеолярного отростка до и после костной аутопластики // *Ортодонтия*. – 2012. – № 1. – С. 28–37. [Arsenina OI, Malashenkova EI. Optimization of orthodontic treatment patients with clefts of lip, alveolus and palate

- (clap) before and after autogenous bone grafting. *Ortodontiya*. 2012;(1):28–37. (In Russ.)]
3. Врожденная расщелина верхней губы и неба: учебное пособие / А.С. Серегин, Г.Н. Беланов, Н.В. Ногина и др. – Самара: Слово, 2020. – 152 с. [Congenital cleft of the upper lip and palate: textbook / A.S. Seregin, G.N. Belanov, N.V. Nogina, et al. Samara: Slovo; 2020. 152 p. (In Russ.)]
  4. Гатальский В.В. Алгоритм ортодонтической реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба в УЗ «Минская областная детская клиническая больница» // Ортодонтия. – 2012. – № 2(58). – С. 47–49. [Gatsky VV. Algorithm of orthodontic rehabilitation of children with cleft lip and palate in “The Minsk regional children’s clinical hospital”. *Ortodontiya*. 2012;2(58):47–49. (In Russ.)]
  5. Гюева Ю.А., Персин Л.С. Мезиальная окклюзия зубных рядов (клиническая картина, диагностика, лечение): учебное пособие. – М.: Медицина, 2008. [Gioeva YuA, Persin LS. Mezial'naya okklyuziya zubnykh ryadov (klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie): uchebnoe posobie. Moscow: Meditsina; 2008. (In Russ.)]
  6. Нехорошкина М.О. Анализ структуры и распространенности врожденных расщелин губы и/или неба на территории Краснодарского края за период 1996-2012 гг. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 134–138. [Nekhoroshkina MO. Analysis of the structure and prevalence of congenital clefts of the lip and / or palate on the territory of the Krasnodar Territory for the period 1996-2012 years. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;(6):134–138. (In Russ.)]
  7. Постников М.А., Ворожейкина Н.А., Карпов А.Н., Серегин А.С. Проблемы реабилитации пациентов с врожденной расщелиной верхней губы и неба в Самарской области // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2019. – Т. 19. – № 1(69). – С. 15–20. [Postnikov MA, Vorozheykina NA, Karpov AN, Seregin AS. Problems of rehabilitation of patients with congenital cleft of the upper lip and palate in the Samara region. *Pediatric dentistry and dental profilaxis*. 2019;19(1):15–20. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2019-19-69-15-20>
  8. Фоменко И.В., Касаткина А.Л., Филимонова Е.В. Эпидемиологическая характеристика врожденных расщелин лица на территории Волгограда и Волгоградской области // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 1(28). – С. 20–24. [Fomenko IV, Kasatkina AL, Filimonova EV. Epidemiological characteristics of congenital facial clefts on the territory of Volgograd and the Volgograd region. *Pediatric dentistry and dental profilaxis*. 2009;8(1):20–24. (In Russ.)]
  9. Чуйкин С.В., Билак А.Г., Давлетшин Н.А. и др. Распространенность, клинико-анатомические формы врожденной расщелины губы, неба и сопутствующие заболевания у детей с данной патологией // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – Т. 14. – № 3(54). – С. 17–21. [Chuykin SV, Bilak AG, Davletshin NA, et al. Rasprostranennost', kliniko-anatomeskie formy vrozhdennoi rasshcheliny guby, neba i soputstvuyushchie zabolevaniya u detei s dannoi patologiei. *Pediatric dentistry and dental profilaxis*. 2015;14(3):17–21. (In Russ.)]
  10. Bos A, Prah C. Oral health – related quality of life in Dutch children with cleft lip and /or palate. *Angle Orthod*. 2011;81(5):865–871. <https://doi.org/10.2319/070110-365.1>.
  11. Bernheim N, Georges M, Malevez C, et al. Embryology and epideology of cleft lip and palate. *B-ENT*. 2006;2 Suppl 4:11–19.
  12. Upadhyaya DN, Reddy GP, Mishra RK, Singh AK. Impact of educational and socioeconomic status of parents on healthcare access in cleft patients. *J Cleft Lip Palate Craniofac Anomal*. 2017;4:109–113. [https://doi.org/10.4103/jclpca.jclpca\\_39\\_17](https://doi.org/10.4103/jclpca.jclpca_39_17)

#### ▪ Информация об авторах

Надежда Александровна Ворожейкина — врач-ортодонт. ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара.  
E-mail: dragontree8889@gmail.com.

Михаил Александрович Постников — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара.  
E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

Александр Николаевич Карпов — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии детского возраста. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара.  
E-mail: newfamilyak@mail.ru.

#### ▪ Information about the authors

Nadezhda A. Vorozheykina — doctor, orthodontist. Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia. E-mail: dragontree8889@gmail.com.

Mikhail A. Postnikov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dentistry of IPE. Samara State Medical University, Samara, Russia.  
E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

Alexander N. Karpov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: newfamilyak@mail.ru.

## ВЫБОР АДГЕЗИВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА

**М.А. Постников, Е.А. Щербакова, М.В. Щербаков, О.Е. Симаповская**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Постников М.А., Щербакова Е.А., Щербаков М.В., Симаповская О.Е. Выбор адгезивной системы в практике врача-стоматолога // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 81–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.81-88>

Поступила: 12.06.2020

Одобрена: 24.08.2020

Принята: 14.09.2020

■ Адгезивные системы в последние годы вызвали значительный исследовательский интерес. В статье представлен обзор публикаций, посвященных современному состоянию проблемы актуальности применения той или иной адгезивной системы в клинической стоматологии. Представленные результаты обзора показали, что ни одна из существующих на сегодняшний день адгезивных систем не удовлетворяет специалистов полностью. Все системы не идеальны и имеют определенные недостатки, определены принципы выбора адгезивных систем.

■ **Ключевые слова:** адгезивная система; композитные реставрации; адгезивный протокол; развитие.

## THE CHOICE OF AN ADHESIVE SYSTEM IN THE PRACTICE OF A DENTIST

**M.A. Postnikov, E.A. Shcherbakova, M.V. Shcherbakov, O.E. Simanovskaya**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Postnikov MA, Shcherbakova EA, Shcherbakov MV, Simanovskaya OE. The choice of an adhesive system in the practice of a dentist. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):81–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.81-88>

Received: 12.06.2020

Revised: 24.08.2020

Accepted: 14.09.2020

■ Adhesive systems have attracted considerable research interest in recent years. The article review the publications devoted to the current state of the problem associated with the applicability of a particular adhesive system in clinical dentistry. The results of the review show that none of the currently available adhesive systems completely satisfy the experts. All systems are not perfect and have some disadvantages. The principles of selection of adhesive systems also been revealed in the article.

■ **Keywords:** adhesive system; composite restorations; adhesive protocol; development.

Сегодня мы живем в эпоху адгезивной стоматологии [1, 5, 38]. Наибольшая часть манипуляций в терапевтической стоматологии сводится к выполнению прямых композитных реставраций. По данным исследования Американской стоматологической ассоциации, на протяжении 2005–2006 гг. в США было проведено около 146 млн прямых реставраций и герметизаций. По оценкам Heintze and Rousson в 2012 г. по всему миру было выполнено более 261 млн прямых композитных пломб.

В этом контексте адгезивные системы в последние годы вызвали значительный исследовательский интерес, расширили спектр возможностей эстетической реставрационной

стоматологии [1, 34, 38, 52, 54, 60]. Это важно, так как сегодня пациент уделяет косметике больше внимания, чем когда-либо прежде [41, 50, 54].

В настоящее время ни один композитный материал не может применяться без адгезивной системы, что является стандартом в протоколе выполнения композитных реставраций [1, 4, 12, 24]. Не имеет значения, каким материалом восстанавливается зуб, если адгезивный слой несовершенен [8, 9].

Невыполнение требований протокола применения адгезивной системы приводят к нарушению сцепления композита с тканями зуба, что выражается в уменьшении силы адгезии, возникновением зоны дебондинга,

постоперационной чувствительностью, нарушением краевого прилегания реставрации, краевым прокрашиванием, недовольством пациента эстетикой и функцией, развитием вторичного кариеса, бактериальной инфильтрацией и повреждением пульпы из-за бактерий и продуктов их жизнедеятельности, проникающих между материалом и стенками полости [21, 22, 34, 41, 42, 51, 52, 60].

Первым шагом в истории адгезивной стоматологии стала публикация работы М. Buonocore в 1955 г. "A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces" («Простой метод повышения адгезии акриловых пломбировочных материалов к поверхности эмали»), которая в принципе и дала начало развитию адгезивной стоматологии [20]. Но до него, в 1949 г. Oskar Hagger уже представил первый бонд — Sevriton Cavity Seal (из диметилкрилата глицеролфосфатной кислоты), который по сути являлся самопротравливающим, и согласно современным подходам должен был бы относиться к седьмому поколению. Таким образом, не понимая начала, уже начали приближаться к концу [2, 8].

М. Buonocore установил, что обработка (травление) эмали 85 % ортофосфорной кислотой в течение 30 с подобно подготовке металла для покраски в автопромышленности улучшает сцепление с пломбировочным материалом за счет формирования в ней слоя микропор [13, 20]. Последние, в свою очередь, позволяли повысить ретенцию композитных материалов к твердым тканям зуба. При полимеризации композита, его небольшие порции как будто «замыкались» в сформированных микропорах эмали, проникая в ее структуру на глубину 10–40 мкм.

В этом контексте адгезивные системы вызвали значительный исследовательский интерес. Появились работы, в которых для получения более прочной связи с тканями зуба, предлагалось проводить предварительную обработку тканей зуба — адгезивную подготовку. Усовершенствование адгезивных систем позволило перейти от механической ретенции, от «профилактического расширения по G.V. Black» к более щадящей технике препарирования, которая предусматривает удаление только патологически измененных тканей [3, 6, 13, 15, 31, 38, 39, 41, 50, 54, 55].

Однако субстратом для ретенции пломбы служит не только эмаль, но и дентин. И с ним дело обстоит не так просто, как с эмалью. Приклеивание к дентину сложнее, чем приклеивание к эмали. Метод «кислотного травления Buonocore» не может быть легко применен к дентину, потому что этот процесс

неблагоприятно изменяет поверхность дентина. И это было предметом значительного объема исследований за последние 40 лет [30, 40–42, 56].

Врагами адгезии к дентину являются следующие факторы:

- гидролитическая деградация гибридного слоя;
- активация реликтовых протеиназ как во время травления, так и при внесении адгезива;
- сложности прохождения мономеров через слой деминерализованных коллагеновых волокон;
- осмотическая активность гибридного слоя у самопротравливающих бондов;
- трудности в достижении оптимальной влажности поверхности дентина при применении адгезивов тотального протравливания [8, 13].

Первые поколения композитов на основе Bis – GMA были разработаны для формирования связи только с эмалью, при этом они еще были и гидрофобными, поэтому о качественной связи с дентином не могло быть и речи. Безопасность использования ортофосфорной кислоты была поставлена под сомнение из-за риска развития воспалительных реакций со стороны пульпы. Позже было доказано, что негативное влияние ортофосфорной кислоты на пульпу зуба при реализации адгезивного протокола обработки твердых тканей является минимальным.

Большим прорывом в развитии современных адгезивов стало внедрение в их состав гидрофильного мономера, обычно в форме гидроксиэтилметакрилата (HEMA) в добавок к уже имеющемуся гидрофобному мономеру (Bis – GMA), что позволило применять их и на влажном дентине [5, 41, 42]. Гидрофильность адгезивных систем важна, особенно после внедрения техники тотального травления, когда после удаления смазанного слоя на поверхность дентина через дентинные каналы выходит дентинная жидкость. С физической точки зрения, адгезивное соединение зависит от качества поверхности зубных тканей и смачивающей способности адгезивных систем. Если поверхность дентина будет чрезмерно сухой, то склеивание может не произойти. Таким образом, вместо того, чтобы покрывать дентин прокладкой перед протравливанием, были сформированы условия для того, чтобы протравливать и дентин и эмаль одновременно с дальнейшим их промыванием и нанесением слоя бондингового агента. Такой подход нашел свое научное обоснование в работах R. Bowen.

Существует обеспокоенность по поводу непрерывного ухудшения адгезии к дентину с течением времени. Аутодеградация коллагеновой матрицы и гибридного слоя под действием ферментов матричных металлопротеиназ (ММР) развивается как после применения адгезивов требующих отдельного протравливания, так и после самопротравливающих адгезивов. Для минимизации подобного эффекта использовали много подходов, один из которых предусматривает обработку сформированной полости 2 % раствором хлоргексидина. Такую же обработку можно проводить посредством четвертичного аммония метакрилата, хлорида бензалкония и карбодимида. Было также установлено, что добавление ингибиторов ММР непосредственно к самопротравливающимся адгезивам также способствует стабилизации бондинговой связи с дентином [40].

Согласно классическим протоколам структуру эмали следует протравливать на протяжении от 15 до 30 с, а дентин — на протяжении 15 с. Но последние исследования указывают на то, что структура дентина у людей разных возрастных групп отличается. Это, в свою очередь, позволяет рекомендовать протравливать дентин на протяжении более длительного периода времени — до 30 с. В случаях флюороза эмаль и дентин являются более резистентными к протравливанию, и, следовательно, обеспечить надежную адгезивную связь в таких условиях гораздо сложнее. Для улучшения связи бонда с эмалью рекомендовано проводить расширенное ее препарирование, в области пораженного дентина — применение самопротравливающих адгезивов [10].

По мере развития адгезивных технологий появлялись различные классификации адгезивных систем, в основе которых порядок их создания, количество клинических шагов и механизм действия. В течение некоторого времени пользовались классификацией «по поколениям», согласно которой выделяют восемь поколений адгезивных систем, что отражает хронологическое развитие адгезивных технологий. По этой причине некоторые авторы считают ее устаревшей [53], но она до сих пор популярна у производителей [23]. Концепция каждого последующего поколения заключается в уменьшении количества флаконов, участвующих в процессе адгезивной подготовки, сведения к минимуму количества клинических шагов, обеспечения быстрой аппликационной методики применения и улучшения химического состава, способствующего более прочному связыванию компонентов адгезивной системы с твердыми

тканями зуба. «Стоматологические адгезивы эволюционировали из систем с четырьмя отдельными бутылочками к системам с одной бутылочкой», — говорит Др. Джон О. Бургесс (Dr., John O. Burghess, DDS, MS, профессор и декан клинических исследований Университета Алабамы, Бирмингем).

Качество адгезии зависит в первую очередь от самого типа используемого бонда. Данные многих исследований доказывают, что при тотальном травлении сцепления все же лучше, чем при самопротравливании. По крайней мере это доказано рядом довольно уважаемых исследований. Систематический обзор, проведенный Oliveira da Rosa и соавт. в 2015 г., позволил установить, что дополнительное применение фосфорной кислоты с целью протравливания перед нанесением универсального адгезива заметно улучшается его связь с эмалью зуба, в то время как на дентине подобного эффекта не наблюдалось [43]. В результате авторы рекомендовали проводить селективное травление эмали при любых типах универсальных адгезивных систем.

Есть ряд отдельных исследований, которые указывают на то, что чрезмерное препарирование дентина ослабляет его связь с адгезивным агентом. Объем препарирования дентина должен быть строго ограничен пораженными кариесом тканями, расширение же границ тканей в глубь интактного дентина характеризуется наличием ряда побочных эффектов, которые в результате ослабляют силу сцепления. S.D. Heintze и соавт. (2012 г.) в своем исследовании установили, что нет прямой связи между параметром силы сцепления и клинической успешностью результатов композитной реставрации. По их мнению, успех адгезивной связи в клинике определяется не только силой соединения, но состоянием дентина, качеством последующей маргинальной адаптации адгезивных систем, строгим соблюдением протокола [26, 27].

Анализируя ряд систематических обзоров, посвященных восстановлению дефектов зубов, вызванных некариозным поражением, когда препарирование минимально, либо полностью исключено, ни одна из тестируемых адгезивных систем не продемонстрировала статистические более успешные результаты, чем другие [13]. Это позволяет предположить, что на силу адгезии влияет уровень удаления не только кариозного инфицированного дентина, но и дентина смежного к нему — “caries – affected” dentin. Ученые смогли доказать, что связь между “caries – affected” дентином и бондом была значительно шире и сложнее, по сравнению с таковым в области

полностью интактного дентина. Изменения были небольшими, но они говорят о возможности развития вторичных структурных деформаций, дезорганизации в коллагеновых составляющих дентина, что уменьшает силу адгезии [2, 58, 59].

Мнения о том, стоит ли удалить “caries – affected” дентин расходятся, и решение по этому поводу до сих пор не принято. Использование кариес-маркеров позволяет окрасить участки твердых тканей, пораженные кариесом, и обеспечить их более объективную дифференциацию. С другой стороны, отдельные исследования указывают, что применение кариес-маркера негативно влияет на качество будущей адгезивной связи [58, 59].

Существенным моментом, определяющим свойства адгезивных систем, является степень их наполненности. Высоконаполненный адгезив ведет себя как текучий композит с низким модулем упругости, забирая на себя часть полимеризационного стресса, снижая постоперационную чувствительность и предотвращая появление трещин и сколов в пределах эмали. Наполнитель способствует укреплению и упрочнению гибридного слоя, облегчает равномерное нанесение адгезива на поверхность твердых тканей зуба. Такая наполненность может быть возможна только при использовании многокомпонентных систем, когда праймер и адгезив не объединены в одном флаконе, а применяются последовательно, иначе количество и размер наполнителя будут мешать проникновению мономеров в глубь тканей.

Из-за сложности имеющихся рекомендаций, предоставляемых производителями врачам, приходится уделять много внимания деталям, которые определяют эффективность использования той или иной адгезивной системы в разных клинических ситуациях. Необходимо отметить, что качество и долговечность реставрации зависит в большей степени не от вида адгезивной системы, а от тщательного соблюдения инструкции, всех рекомендаций по технологии ее применения, врач должен провести и собственный анализ имеющихся литературных данных, а при потребности — обратиться к производителю для получения всей необходимой дополнительной информации [5, 7]. Даже если бонд разработан тем же производителем, не стоит надеяться, что протокол его применения будет таким же, как у предварительной версии материала [14].

Мы рекомендуем обращать внимание на те продукты, которые подтверждены клиническими исследованиями, имеют хорошую силу адгезии, подходят для вашей техники работы, имеют результаты долгосрочных исследова-

ний, могут быть использованы во многих клинических ситуациях.

К сожалению, только немногие адгезивные системы имеют результаты долгосрочных клинических исследований. Это требует больше усилий, чем проведение лабораторных исследований. Кроме того, там, где такие исследования проводились, они, как правило, были относительно короткими — не более 36 мес. и менее [41, 42]. Хотя они и представляют определенную ценность, но не в состоянии ответить на вопрос, насколько прочна адгезивная связь с поверхностью зуба в долгосрочной перспективе. Известно, что со временем происходят изменения в гибридном слое [19].

Результаты клинических исследований не имеют четкой связи с результатами лабораторных исследований [41, 42]. Материалы, которые показывают высокую прочность и оптимальное краевое прилегание в лабораторных исследованиях, в условиях полости рта имеют ряд маргинальных проблем, в частности микроподтекания, краевое окрашивание [19, 21, 22, 26, 27, 33, 41, 42, 49, 51]. Это связано с тем, что в текущих протоколах лабораторных исследований не были учтены должным образом факторы, которые действуют на долговечность адгезивной системы в условиях полости рта, к ним относятся колебания температуры в полости рта, присутствие кислот в некоторых пищевых продуктах и т. п. Влажная среда может привести к реакциям гидролитической деградации, которые, хотя и являются медленными по своей природе, могут привести к разрушительным изменениям в долгосрочной перспективе [19]. Например, в одном систематическом обзоре пришли к выводу, что двухшаговые адгезивные системы были более эффективными, чем одношаговые [47], в то время как другие исследования показали, что клиническая эффективность двух систем аналогична [33]. Эти противоречия указывают на то, что существует мало различий в эффективности двух систем, и что любые различия незначительны. Оба варианта дают приемлемые клинические результаты в течение определенного периода времени [41, 42].

«Я бы обращал внимание на те материалы, у которых хорошие показатели силы адгезии, которые будут достаточными для клинициста, а также на те материалы, которые рекомендовали себя клинически. Я твердо верю в эффективность тех материалов, которые имеют результаты долгосрочных исследований. Если адгезив не имеет достаточное количество качественных исследований по его использованию, я бы задумался, использовать

ли его у моих пациентов», — Др. Джон О. Бургесс (Dr., John O. Burgess, DDS, MS, профессор и декан клинических исследований Университета Алабамы, Бирмингем).

Вопрос о биосовместимости адгезивных систем с дентином и пульпой является актуальным и сложным [41, 42]. Один из вопросов, вызывающих озабоченность, — какова степень, в которой мономеры из адгезивной системы могут проникать через дентин к пульпе, сколько из этих мономеров проникает, и может ли полученная концентрация быть разрушительной. Мономер НЕМА особенно важен. Он присутствует во многих адгезивных системах и способен диффундировать через дентин в камеру пульпы [25]. Было показано, что диффузия происходит быстрее в пораженных кариесом зубах, и как только она возникает, появляется целый ряд неблагоприятных эффектов. К ним относятся цитотоксичность, ингибирование клеточной пролиферации и снижение митохондриальной активности [28]. Следствием этого эффекта является то, что процессы преобразования энергии внутри клетки тормозятся. Несмотря на результаты лабораторных исследований при проведении клинических исследований не было ни одного случая побочных эффектов у пациентов [41, 42]. Это связано с тем, что высвобождается только небольшое количество мономера, в естественных условиях циркулирующая жидкости в пульпе смывает любые диффузные мономеры, таким образом разрушительная концентрация мономера не накапливается. Поэтому клинические результаты, включая биосовместимость, представляются хорошими, хотя формальные исследования долговечности все еще необходимы для дополнения краткосрочных результатов, полученных в лабораторных условиях [41, 42].

Необходимо тщательно проанализировать целый ряд факторов, в том числе групповую принадлежность зубов, возраст пациента и степень витальности зубов, локализацию дефекта, С-фактор и т. п., прежде чем сделать правильный выбор адгезивной системы [8, 14, 35, 36, 46].

На сегодняшний день перед стоматологом стоит задача достичь компромисса между временем, трудоемкостью адгезивной подготовки и получением оптимального эффекта сцепления с твердыми тканями зуба.

Адгезивные системы продолжают совершенствоваться и на данный момент времени самопротравливающие системы с низким риском развития послеоперационной чувствительности, более быстрой, простой и менее чувствительной к нарушениям техникой

работы, но с проблемами протравливания эмали, стабильности гибридного слоя составляют реальную конкуренцию системам с тотальным протравливанием, о чем свидетельствует рост их популярности и распространенность использования [10, 17, 37, 45, 57]. При работе с самопротравливающими системами не раскрываются дентинные трубочки и отсутствует этап смывания протравливающего агента, что значительно снижает риск развития послеоперационной чувствительности [37, 44, 48, 53, 57]. Гибридный слой тонкий, но несмотря на это, прочность соединения адгезива и дентина очень высокая [16, 37, 53, 57].

В ряде клинических случаев они более предпочтительны, чем системы тотального протравливания, когда остаточные структуры эмали подвергаются механической обработке, а поверхность, с которой будет формироваться соединение, представлена в основном дентином [7, 9, 34, 45, 52, 60]. Также эти системы предпочтительны в тех зонах полости рта, где затруднена изоляция рабочего поля от ротовых жидкостей или в работе с непростыми пациентами, так как не чувствительны к наличию влаги [7, 9, 34].

Не вызывает сомнения тот факт, что ортофосфорная кислота в технике тотального травления способна удалять слой биопленки с поверхности зуба более эффективно, чем самопротравливающие адгезивы [14, 29, 45, 46].

Адгезивные системы с тотальным протравливанием и широким спектром показаний, но являющиеся высокочувствительными к нарушениям протокола фиксации, с высоким риском развития послеоперационной чувствительности дают хорошие клинические результаты с точки зрения прочности и долговечности соединения. Однако их применение отнимает много времени, в системах с большим количеством компонентов (или бутылок) очень просто запутаться в процедуре их применения [32, 34, 41, 42, 52, 60].

В заключение можно отметить, что достижения в адгезивной стоматологии радикально изменили реставрационную стоматологию. Новые технологии, которые активно внедряются в разработку методов адгезии, модернизируют современные понятия об адгезивных системах и положительно влияют на исход проведенного стоматологического лечения.

Сам адгезивный протокол должен быть безопасным и биологически приемлемым; уровень прочности сцепления должен быть клинически значимым, чтобы избежать развития маргинальных проблем по краям реставрации и предотвратить развитие вторичного кариеса; прочность связи должна быть клинически

воспроизводимой, чтобы ее можно было регулярно достигать в аналогичных клинических условиях, при этом надежная адгезивная связь должна формироваться достаточно быстро, чтобы врач одновременно мог выполнить реставрацию, которая будет оставаться клинически стабильной на протяжении длительного времени функционирования.

Внедрение новых технологий в клиническую практику требует соответствующей информационной поддержки, ведь использование новинок стоматологического рынка без понимания основ их отличия от традиционных систем, в конечном счете, сводит потенциальную выгоду практически к нулю. Материалы значительно различаются по своим характеристикам и технике работы, что требует от врача определенных знаний и постоянного повышения квалификации в области адгезивной стоматологии.

Учитывая вышеизложенное, можно отметить, что среди большого разнообразия адгезивных систем остается много нерешенных вопросов. Это свидетельствует о том, что идеальная адгезивная система, обеспечивающая оптимальную скорость нанесения, высокую прочность и долговечность адгезивного соединения в настоящее время еще не создана. Все существующие адгезивные системы имеют свои преимущества и недостатки. Поэтому основной задачей стоматолога становится подбор той системы и методики ее применения, которая наиболее точно соответствует особенностям конкретной клинической ситуации [7]. Эти и многие другие вопросы являются актуальными и нуждаются в дальнейшем изучении [13, 54].

## Литература

1. Асланян М.А., Еремин О.В., Труфанова Ю.Ю. и др. Применение адгезивных систем в стоматологии: прошлое и настоящее (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С. 234–239. [Aslanyan MA, Eremin OV, Trufanova YuYu, et al. Use of adhesive systems in dentistry: past and present (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(2):234–239.]
2. Башмаков А.И., Истомина М.В., Сазонов А.О. и др. Кто здесь настоящий «Бонд», или на службе у ее величества Адгезии [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://stomatologclub.ru/> Дата обращения: 10.10.2020. [Bashmakov AI, Istomina MV, Sazonov AO, et al. Kto zdes' nastoyashchii "Bond", ili na sluzhbe u ee velichestva Adgezii (Internet). Available from: <https://stomatologclub.ru/>. Accessed: 10.10.2020. (In Russ.)]
3. Дубова М.А., Шпак Т.А. Адгезивные системы в современной стоматологии // Клиническая стоматология. – 2005. – № 1(26). – С. 93–96. [Dubova MA, Shpak TA. Adgezivnye sistemy v sovremennoi stomatologii. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2005;(1):93–96. (In Russ.)]
4. Катышева И.Е. Особенности применения современных бондинговых систем // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 5–2. – С. 23. [Katysheva IE. Features of application of modern bonding systems. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2019;(5–2):23. (In Russ.)]
5. Макеева И.М., Николаев А.И. Восстановление зубов светоотверждаемыми композитными материалами. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 58–77. [Makееva IM, Nikolaev AI. Vosstanovlenie zubov svetootverzhdaemyimi kompozitnymi materialami. Moscow: MEDpresS–inform; 2011. P. 58–77. (In Russ.)]
6. Маргвелашвили М., Каландадзе М., Вики А. и др. Стоматологические адгезивные системы: перевод науки // ДентАрт. – 2013. – № 4. – С. 14–18. [Margvelashvili M, Kalandadze M, Viki A, et al. Stomatologicheskie adgezivnye sistemy: perevod nauki. *DentArt*. 2013;(4):14–18. (In Russ.)]
7. Остолоповская О.В., Анохина А.В., Рувинская Г.Р. Современные адгезивные системы в клинической стоматологии // Практическая медицина. – 2013. – № 4 (72). – С. 15–20. [Ostolopovskaya OV, Anokhina AV, Ruvinskaya GR. Modern adhesive systems in clinical dentistry. *Practical Medicine*. 2013;(4):15–20. (In Russ.)]
8. Остолоповская О.В., Анохина А.В., Рувинская Г.Р. Проблемы применения адгезивных систем в практике врача-стоматолога на основании анализа современных публикаций // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1078. [Ostolopovskaya OV, Anokhina AV, Ruvinskaya GR. Problems of application of adhesive system in dental practice based on the analysis of up-to-date publications. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;(6):1078. (In Russ.)]
9. Пономаренко О. Свободный дизайн реставраций // ДентАрт. – 2011. – № 3. – С. 12–20. [Ponomarenko O. Svobodnyi dizain restavratsii. *DentArt*. 2011;(3):12–20. (In Russ.)]
10. Семикозов О.В. Клинический взгляд на самоотравливающие адгезивы // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 4. – С. 12–14. [Semikozov OV. A clinical view on self-etch adhesives. *Actual problems in dentistry*. 2010;(4):12–14. (In Russ.)]
11. Сонис Стефан Т. Секреты стоматологии: пер. с англ. 2-е изд. – М.: БИНОМ, 2020. – С. 200–219. [Sonis Stefan T. Sekrety stomatologii: per. s angl. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: BINOM; 2020. P. 200–219. (In Russ.)]
12. Титова О.Ю., Меленберг Т.В., Линник Л.Н. и др. Адгезивные системы в практике врача-стоматолога // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 178–181. [Titova OYu, Melenberg TV, Linnik LN, et al. Adhesive systems in the practice of a dentist doctor. *Actual problems in dentistry*. 2020;16(1):178–181. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-178-181>.

13. Удод А.А., Сагунова К.И. Адгезивные системы в реставрационной стоматологии: эволюция и перспективы // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3 (109). – С. 53–57. [Udod AA, Sagunova KI. Adhesive system in restorative dentistry: Evolution and prospects. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2014;3(109)53–57. (In Russ.)]
14. Уотс Д., Силикас Н. Бондинг и адгезия // Адгезивные системы. Все, что вам нужно знать – Kerr. Университет г. Манчестера, Великобритания [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.stomakit.ru/> Дата обращения: 8.10.2020. [Uots D, Silikas N. Bonding i adgeziya. In: Adgezivnye sistemy. Kerr. Universitet g. Manchestera, Velikobritaniya (Internet). Available from: <http://www.stomakit.ru/>. Accessed: 8.10.2020. (In Russ.)]
15. Хараламбос С. Эволюция дентинных бондинговых систем: часть II. Микромеханическая ретенция // Современная стоматология. – 2007. – № 1. – С. 22–28. [Kharalambos S. Ehvolyutsiya dentinnykh bondingovykh sistem: chast' II. Mikromekhanicheskaya retentsiya. *Sovremennaya stomatologiya*. 2007;(1):22–28. (In Russ.)]
16. Храменко С.Н., Казеко Л.А. Самопротравливающие адгезивные системы // Современная стоматология. – 2006. – № 2. – С. 4–8. [Khrachenko SN, Kazeko LA. Samoprotravlivayushchie adgezivnye sistemy. *Sovremennaya stomatologiya*. 2006;(2):4–8. (In Russ.)]
17. Храменко С.Н., Казеко Л.А., Гореляд А.А. Современные адгезивные системы: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2008. [Khrachenko SN, Kazeko LA, Gorelyad AA. Sovremennye adgezivnye sistemy: uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk: BGMU; 2008. (In Russ.)]
18. Головенкова А.В., Яртеца А.В., Полякова Е.В., Игнатова Т.С. Сравнительная характеристика адгезивных систем последнего поколения, применяемые в современной клинической стоматологии, при лечении среднего кариеса // Евразийское научное объединение. – 2017. – Т. 1. – № 5 (27). – С. 53–55. [Golovenkova AV, Yartseva AV, Polyakova EV, Ignatova TS. Sravnitel'naya kharakteristika adgezivnykh sistem poslednego pokoleniya, primenyaemye v sovremennoy klinicheskoy stomatologii, pri lechenii srednego kariesa. *Evraziyskoe nauchnoe ob'edinenie*. 2017;1(5(27)):53–55. (In Russ.)]
19. Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, et al. Dental adhesion review: aging and stability of bonded surfaces. *Dent Mater*. 2008;24(1):90–101. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.02.009>.
20. Buonocore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *J Dent Res*. 1955;34(6):849–853. <https://doi.org/10.1177/00220345550340060801>.
21. D'Hoore WRA, Gonther S, Degrange M, Dejou J. Reliability of *in vitro* microleakage test: a literature review. *J Adhes Dent*. 2001;3(4):295–308.
22. Dörfer CE, Staehle HJ, Wurst MW, et al. The nano-leakage phenomenon: influence of different dentine bonding agents, thermocycling and etching time. *Eur J Oral Sci*. 2000;108(4):346–351. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2000.108004346.x>.
23. Dunn J.R. iBond: the seventh generation, one-bottle dental bonding agent. *Compend Contin Educ Dent*. 2003;24(Suppl 2):14–18.
24. Блунк У. Адгезивные системы: обзор и сравнение // ДентАрт. – 2003. – № 2. – С. 5–11. [Blunck U. Adgezivnye sistemy: obzor i sravnenie. *DentArt*. 2003;(2):5–11. (In Russ.)]
25. Hamid A, Hume WR. Diffusion of resin monomers through human carious dentin *in vitro*. *Endod Dent Traumatol*. 1997;13(1):1–5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1997.tb00001.x>.
26. Heintze SD. Systematic reviews. I. Correlation between laboratory tests on marginal quality and bond strength. II. The correlation between marginal quality and clinical outcome. *J Adhes Dent*. 2007;9(Suppl 1):177–106.
27. Heintze SD, Rousson V. Clinical effectiveness of Direct Class II Restorations – A Meta-Analysis. *The Journal of Adhesive Dentistry*. 2012;14(5):407–431.
28. Hume WR, Gerzina TM. Bioavailability of components of resin – based materials which are applied to teeth. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996;7(2):172–179. <https://doi.org/10.1177/10454411960070020501>.
29. Ikeda T, Munck JDe, Shirai K, et al. Effect of air-drying and solvent evaporation on the strength of HEMA-rich versus HEMA-free one-step adhesives. *Dent Mater*. 2008;24(10):189–194. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2008.02.009>.
30. Kanca J. Resin bonding to wet substrate. I. Bonding to dentin. *Quintessence Int*. 1992;23(1):39–41.
31. Koibuchi H, Yashuda N, Nakabayashi N. Bonding to dentin with a self-etching primer: The effect of smear layers. *Dent Mater*. 2001;17(2):122–126. [https://doi.org/10.1016/s0109-5641\(00\)00049-x](https://doi.org/10.1016/s0109-5641(00)00049-x).
32. Koshiro K, Inoue S, Tanaka T, et al. *In vivo* degradation of resin-dentin bonds produced by a self-etch vs a total-etch adhesive system. *Eur J Oral Sci*. 2004;112(4):368–375. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2004.00141.x>.
33. Krithikadatta J. Clinical effectiveness of contemporary dentin bonding agents. *J Conserv Dent*. 2010;13(4):173–183. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.73376>.
34. Milia E, Cumbo E, Cardoso RJ, Gallina G. Current dental adhesives systems. A narrative review. *Curr Pharm Des*. 2012;18(34):5542–5552. <https://doi.org/10.2174/138161212803307491>.
35. Mjor IA, Gordan VV. Failure, repair, refurbishing and longevity of restorations. *Oper Dent*. 2002;27(5):528–534.
36. Mjor IA, Shen C, Eliasson ST, Richter S. Placement and replacement of restorations in general dental practice in Iceland. *Oper Dent*. 2002; 27(2):117–123.
37. Moszner S, Salz U, Zimmerman J. Chemical aspects of self – etching enamel – dentin adhesives: a systematic review. *Dent Mater*. 2005;21(10): 895–910. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.05.001>.
38. Mount GJ, Hume WR. Preservation and restoration of tooth structure. 2<sup>nd</sup> ed. Middleborough: Knowledge Books and Software; 2005.

39. Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E. The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *J Biomed Mater Res*. 1982;16(3):265–273. <https://doi.org/10.1002/jbm.820160307>.
40. Nakabayashi N, Saimi Y. Bonding to intact dentin. *J Dent Res*. 1996;75(9):1706–1715. <https://doi.org/10.1177/00220345960750091401>.
41. Nicholson JW. Adhesive dentistry. In: Handbook of Adhesion Technology. Ed. by da Silva, F.M. Lucas, A. Öchsner, R.D. Adams. Berlin and Heidelberg: Springer; 2011. Vol. 2. Chapter 56.
42. Nicholson J, Czarnecka B. Materials for the Direct Restoration of Teeth. 2016. P. 87–106.
43. Oliveira da Rosa WL, Piva E, Fernandes da Silva A. Bond strength of universal adhesives: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2015;43(7):765–776.
44. Opdam NJ, Roeters FJ, Feilzer AJ, Verdonchot EH. Marginal integrity and post – operative sensitivity in Class 2 resin composite restorations in vivo. *J Dent*. 1998;26(7):555–562. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(97\)00042-0](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(97)00042-0).
45. Perdigao J, Geraldini S, Hodges JS. Total etch versus self – etch adhesive: effect on postoperative sensitivity. *J Am Dent Assoc*. 2003;134(12):1621–1629. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0109>.
46. Perdigao J, Swift EJ. Critical appraisal: post – op sensitivity with direct composite restorations. *J Esthet Restor Dent*. 2013;25(4):284–288. <https://doi.org/10.1111/jerd.12045>.
47. Peumans M, Kanumilli P, De Munck J, et al. Clinical effectiveness of contemporary adhesives: a systematic review of current clinical trials. *Dent Mater*. 2005;21(9):864–881. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.02.003>.
48. Peumans M, De Munck J, Van Landuyt K, et al. Eight – year clinical evaluation of a 2 – step self – etch adhesive with and without selective enamel etching. *Dent Mater*. 2010;26(12):1176–1184. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2010.08.190>.
49. Reis AF, Arrais CAG, Novaes PD, Carvalho RM, Giannini M. Ultramorphological analysis of the resin – dentin interfaces produced with water – based single – step and two – step adhesives: Nanoleakage expression. *Journal of Biomedical Materials*. 2004;71(1):90–98.
50. Roulet JF, Vanherle G. Adhesive technology for restorative dentistry. Chicago: Quintessence Publishers; 2004.
51. Sano H, Takatsu T, Ciucchi B, et al. Nanoleakage: leakage within the hybrid layer. *Oper Dent*. 1995;20(1):18–35.
52. Santini A, Milia E, Miletic V. A review of SEM and TEM studies on the hybridization of dentine. In: Microscopy: Science, Technology, Applications and Education. Badajoz: Formatex Research Center; 2010. P. 256–267.
53. Sezinando A. Looking for the ideal adhesive – a review. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. 2014;55(4):194–206.
54. Sharma Y, Anwesha Biswas A, Shastri S. Bonding in Dentistry – Latest Advancement. *Int J Med Sci*. 2020;7(4):1–4. <https://doi.org/10.14445/23939117/IJMS-V7I4P101>.
55. Swift EJ. Jr. Bonding systems for restorative materials – a comprehensive literature review. *Pediatr Dent*. 1998;20(2):80–84.
56. Tay FR, Gwinnett AJ, Wei SHI. Relation between water content in acetone/alcoholbased primer and interfacial ultrastructure. *J Dent*. 1998;26(2):147–156. [https://doi.org/10.1016/s0300-5712\(96\)00090-5](https://doi.org/10.1016/s0300-5712(96)00090-5).
57. Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munk JE, et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials*. 2007;28(26):3757–3785. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.04.044>.
58. Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y, et al. Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges. *Oper Dent*. 2003; 28(3):215–235.
59. Van Meerbeek B, Vargas S, Inoue S, et al. Adhesives and cements to promote preservation dentistry. *Oper Dent*. 2001;26:119–144.
60. Yoshida E, Uno S, Nodasaka Y, et al. Relationship between water status in dentin and interfacial morphology in all – in – one adhesive. *Dent Mater*. 2007;23(5):556–560. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2006.03.014>.

#### ■ Информация об авторах

Михаил Александрович Постников — доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

Екатерина Анатольевна Шчербакова — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: e.shcherbakova81@mail.ru.

Михаил Владимирович Шчербаков — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: mshcherbakov67@mail.ru.

Оксана Евгеньевна Симаповская — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: svemo72@yandex.ru.

#### ■ Information about the authors

Mikhail A. Postnikov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Dentistry Department of EPI. Samara State Medical University, Samara, Russia, Russia. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

Ekaterina A. Shcherbakova — Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Therapeutic Dentistry. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: e.shcherbakova81@mail.ru.

Mikhail V. Shcherbakov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Orthopedic Dentistry. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: mshcherbakov67@mail.ru.

Oksana E. Simanovskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: svemo72@yandex.ru.

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЫШЦ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САГИТТАЛЬНЫМИ АНОМАЛИЯМИ ОККЛЮЗИИ

**К.А. Терехова<sup>1,2</sup>, Д.А. Кузнецов<sup>1,3</sup>, М.А. Постников<sup>4</sup>, Н.Ю. Оборотистов<sup>1</sup>, Г.В. Кузнецова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

<sup>2</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Калужской области «Калужская областная клиническая стоматологическая поликлиника», Калуга;

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «SimplyCeph», Москва;

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Терехова К.А., Кузнецов Д.А., Постников М.А., Оборотистов Н.Ю., Кузнецова Г.В. Оценка функционального состояния мышц челюстно-лицевой области и морфологических параметров зубочелюстной системы у пациентов с сагиттальными аномалиями окклюзии // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 89–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.89-96>

Поступила: 06.07.2020

Одобрена: 19.08.2020

Принята: 14.09.2020

■ В статье проанализированы морфологические параметры зубочелюстной системы и показатели тонуса мышц челюстно-лицевой области у пациентов с гнатической формой дистальной окклюзии. Проведен корреляционный анализ морфологических и функциональных показателей. Обследованы 22 пациента в возрасте 18–25 лет с гнатической формой дистальной окклюзии зубных рядов. Обследование включало: клинический осмотр, цефалометрический анализ в компьютерной программе SimplyCeph, антропометрический анализ гипсовых моделей зубных рядов и функциональный метод исследования — миоэлектрографию. При анализе результатов отмечается уменьшение показателей угловых и линейных параметров, характеризующих продольные размеры нижней челюсти и вертикальные размеры челюстей, суммарного угла Bjork и базального угла. При анализе корреляционной связи отмечается взаимосвязь морфологических и функциональных параметров.

■ **Ключевые слова:** дистальная окклюзия; морфологические параметры; морфологические показатели; программное обеспечение SimplyCeph; миоэлектрография; линейные и угловые показатели; аппарат «Миотон-3с».

## ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE MAXILLOFACIAL MUSCLES AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF THE DENTAL SYSTEM IN PATIENTS WITH SAGITTAL OCCLUSION ABNORMALITIES

**K.A. Terekhova<sup>1,2</sup>, D.A. Kuznetsov<sup>1,3</sup>, M.A. Postnikov<sup>4</sup>, N.Yu. Oborotistov<sup>1</sup>, G.V. Kuznetsova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Kaluga Regional Dental Clinic, Kaluga, Russia;

<sup>3</sup> LLC “SimplyCeph”, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Terekhova KA, Kuznetsov DA, Postnikov MA, Oborotistov NYu, Kuznetsova GV. Assessment of the functional state of the maxillofacial muscles and morphological parameters of the dental system in patients with sagittal occlusion abnormalities. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(5-6):89–96. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.89-96>

Received: 06.07.2020

Revised: 19.08.2020

Accepted: 14.09.2020

■ The article analyzes the morphological parameters of the maxillofacial system and muscle tone indicators of the maxillofacial region in patients with a gnathic form of distal occlusion. Correlation analysis of morphological and functional indicators was performed. We examined 22 patients aged 18–25 years with a gnathic form of distal occlusion of the dentition. The examination included clinical examination, cephalometric analysis with the SimplyCeph program, anthropometric analysis of cast dental models, and the functional method of research-myoelectrography.

Analysis of the results demonstrates decrease in the angular and linear parameters that characterizes the longitudinal dimensions of the lower jaw and the vertical dimensions of the jaws, the total angle of the Bjork and the basal angle. When analyzing the correlation relationship, the relationship between morphological and functional parameters has been noted.

▪ **Keywords:** distal occlusion; morphological parameters; morphological indicators; SimplyCeph software; myotonometry; linear and angular indicators; apparatus Miauton-3s.

## Введение

В настоящее время в стоматологической практике большое внимание уделяется проблеме диагностики сагиттальных аномалий окклюзии [1, 3, 7, 8]. На сегодняшний день дистальная окклюзия — самая распространенная сагиттальная аномалия окклюзии [6, 7] и составляет, по данным исследований, от 31,7 до 55,1 % всех зубочелюстных аномалий [2, 4–6]. Доказано, что с целью постановки диагноза необходимо изучать морфофункциональное состояние зубочелюстной системы [1, 4]. Анализ морфологического состояния зубочелюстной системы проводится с помощью клинических методов исследования и лучевых методов диагностики (ортопантомография, телерентгенография, компьютерная томография и т. д.) [3, 5, 6]. Современные методы диагностики функционального состояния мышц челюстно-лицевой области — электромиография

и мионометрия — позволяют изучать биопотенциалы и тонус жевательных мышц челюстно-лицевой области [7, 8]. Обобщение данных по морфологическим параметрам зубочелюстной системы и функциональному состоянию мышц челюстно-лицевой области позволяет составить развернутый план ортодонтического лечения [2, 5].

**Цель исследования** — проанализировать морфологические параметры зубочелюстной системы и показатели тонуса мышц челюстно-лицевой области у пациентов с гнатической формой дистальной окклюзии.

### Задачи исследования:

1. Изучить морфологические параметры зубочелюстной системы.
2. Выявить средние значения морфологических параметров зубочелюстной системы у группы обследуемых пациентов с гнатической формой дистальной окклюзии зубных рядов и сравнить с показателями нормы.
3. Провести корреляционный анализ морфологических показателей у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов.
4. Выявить средние значения показателей тонуса мышц челюстно-лицевой области у группы обследуемых пациентов.
5. Провести корреляционный анализ между морфологическими показателями и показателями тонуса мышц челюстно-лицевой области.

## Материалы и методы исследования

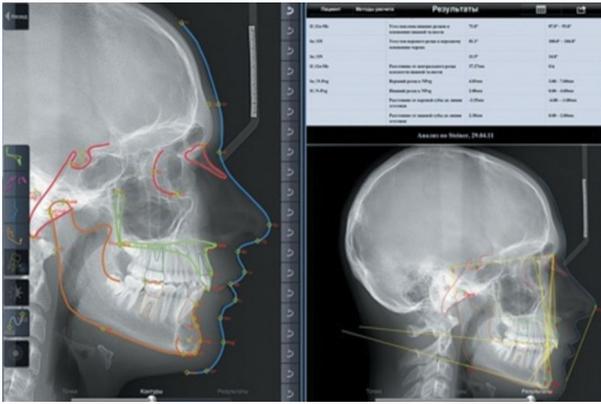
Нами обследованы 22 пациента в возрасте 18–25 лет с гнатической формой дистальной окклюзии зубных рядов. Обследование включало: клинический осмотр, фотометрию лица (рис. 1), анализ телерентгенограмм головы в боковой проекции (рис. 2) и антропометрию гипсовых моделей зубных рядов (рис. 3), мионометрию жевательных мышц (рис. 4).

Изучены вертикальные пропорции лица:  $gl-sn:sn-me$ ; определен индекс по Изарду; проведен анализ профиля лица, положение губ относительно эстетических линий. Телерентгенограмму головы в боковой проек-



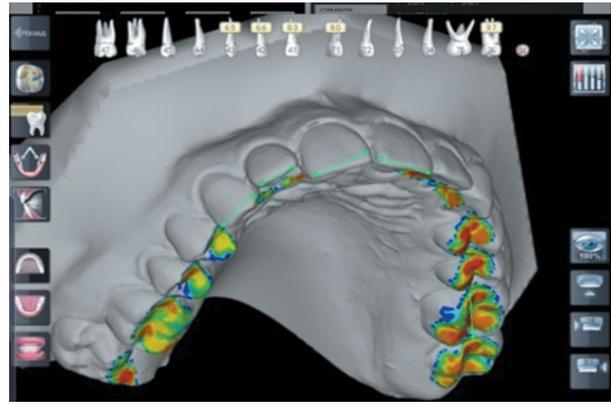
**Рис. 1.** Фотометрия лица с использованием программы SimplyCeph

**Fig. 1.** Photometry of the face by means of the program SimplyCeph



**Рис. 2.** Цефалометрический анализ с использованием программы SimplyCeph

**Fig. 2.** Cephalometric analysis by means of the program SimplyCeph



**Рис. 3.** Антропометрия на 3D-моделях зубных рядов

**Fig. 3.** Anthropometry on the 3D cast model of teeth



**Рис. 4.** Измерение тонуса мышц с использованием аппарата «Миотон-3с»

**Fig. 4.** Measurement of muscle tone by means of the apparatus Mioton-3s

ции изучали по методу М. Шварца с помощью программы SimplyCeph (Россия). Изучали линейные и угловые параметры: U1-NL, L1-ML, U6-NL, L6-ML, суммарный угол Bjork и базальный угол, нижнечелюстной угол, длину верхней челюсти, длину тела нижней челюсти и высоту ветвей (см. рис. 2).

Измерены профилометрические параметры (исследован тип профиля лица). Проведен антропометрический анализ 22 гипсовых диагностических моделей зубных рядов — антропометрические измерения 3D-моделей зубных рядов с использованием программы SimplyCeph: анализ размеров зубов, зубных рядов и их формы, а также размеры апикальных базисов челюстей (см. рис. 3).

Проведен анализ функционального состояния тонуса мышц челюстно-лицевой области. Измерение тонуса мышц проведено аппаратом Миотон-3с (рис. 4). Измерение тонуса жевательных мышц у обследуемой группы пациентов с дистальной аномалией окклюзии проведено в трех состояниях: в состоянии физиологического покоя, первичного смыкания и максимального сжатия.

## Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов отмечались выпуклый тип профиля лица, углубление подбородочной складки, выступание верхней губы. При анализе данных антропометрических параметров моделей зубных рядов в 77,3 % случаев было выявлено сужение верхнего и нижнего зубных рядов в области клыков, премоляров и моляров, укорочение переднего отрезка нижнего зубного ряда, сужение и укорочение апикального базиса нижней челюсти. Среднее значение индекса по Изарду составляло  $102 \pm 0,8$  (среднее лицо).

На ортопантомограммах челюстных костей не наблюдалось выраженной деструкции костной ткани. Определено наличие третьих моляров в области верхнего и нижнего зубных рядов в 86,4 % случаев.

Проведено сравнение средних значений показателей угловых и линейных параметров телерентгенограмм головы в боковой проекции у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов с показателями нормы (табл. 1–6).

Таблица 1 / Table 1

Средние значения показателей угловых и линейных параметров, характеризующие положение резцов и моляров верхней и нижней челюсти

Average values of angular and linear parameters that characterize the position of the incisors and molars of the upper and lower jaw

Параметры наклона резцов	Показатели до лечения	Показатели нормы	Разница в полученных данных
$\angle U1/NL$	$69,4 \pm 1,8^\circ$	$70 \pm 5^\circ$	$0,6^\circ$
$\angle L1/ML$	$99,5 \pm 1,7^\circ$	$93 \pm 5^\circ$	$6,5^\circ$
$\angle \alpha (U1/L1)$	$128,2 \pm 2,6^\circ$	$135 \pm 5,8^\circ$	$6,8^\circ$
U1-NA	$3,6 \pm 0,4$ мм	$4,0 \pm 2$ мм	$0,4$ мм
L1-NB	$4,6 \pm 0,5$ мм	$5,0 \pm 2,5$ мм	$0,4$ мм
U6-Ptv	$14,1 \pm 1,4$ мм	$21,0 \pm 3$ мм	$6,9$ мм

Таблица 2 / Table 2

Средние значения показателей угловых и линейных параметров, характеризующие продольные и вертикальные размеры челюстей

Average values of angular and linear parameters that characterize the longitudinal and vertical dimensions of the jaws

Параметры	Показатели до лечения	Показатели нормы	Разница в полученных данных
<i>Параметры размера основания черепа</i>			
N-S	$68,6 \pm 0,6$ мм	$71 \pm 3$ мм	$2,4$ мм
$\angle NSBa$	$131,9 \pm 0,8^\circ$	$130 \pm 6^\circ$	$1,9^\circ$
$\angle NSAr$	$124,8 \pm 1,2^\circ$	$123 \pm 5^\circ$	$1,8^\circ$
<i>Параметры сагиттальных и вертикальных размеров челюстей</i>			
Snр-A'	$46,5 \pm 0,8$ мм	$45,5 \pm 1$ мм	$1$ мм
Go-Pg'	$70,3 \pm 1,2$ мм	$73,8 \pm 1,7$ мм	$3,5$ мм
Pg-NB	$2 \pm 0,7$ мм	$1,3 \pm 1,5$ мм	$0,7$ мм
$\angle SNPg$	$76,9 \pm 0,5^\circ$	$78,4 \pm 3,4^\circ$	$1,5^\circ$
$\angle ArGoMe$	$120,2 \pm 1,4^\circ$	$130 \pm 7^\circ$	$9,8^\circ$
<i>Параметры вертикальных зубоальвеолярных показателей</i>			
	<b>Мм</b>	<b>N (мм)</b>	
U1-NL	$26,9 \pm 0,7$ мм	$30,5 \pm 2,1$ мм	$3,6$ мм
L1-ML	$38,2 \pm 1,4$ мм	$45,0 \pm 2,1$ мм	$6,8$ мм
U6-NL	$22,4 \pm 0,6$ мм	$26,2 \pm 2,0$ мм	$3,8$ мм
L6-ML	$27,7 \pm 0,7$ мм	$35,8 \pm 2,6$ мм	$8,1$ мм

Таблица 3 / Table 3

Средние значения показателей угловых параметров, характеризующие положение и наклон челюстей

Average values of angular parameters that characterize the position and tilt of the jaws

Параметры положения и наклона челюстей	Показатели до лечения	Показатели нормы	Разница в полученных данных
$\angle SNA$	$81,2 \pm 1,5^\circ$	$82 \pm 3^\circ$	$0,8^\circ$
$\angle NL/NSL$	$10,5 \pm 0,6^\circ$	$8,5 \pm 3^\circ$	$2^\circ$
$\angle NSBa$	$133,8 \pm 0,6^\circ$	$130 \pm 6^\circ$	$3,8^\circ$
$\angle ML/NSL$	$32,8 \pm 1,5^\circ$	$32 \pm 2^\circ$	$0,8^\circ$
$\angle SNB$	$75,8 \pm 0,6^\circ$	$80 \pm 3^\circ$	$4,2^\circ$

Таблица 4 / Table 4

Средние значения показателей угловых и линейных параметров, характеризующие соотношение зубных рядов и челюстей в сагиттальной и вертикальной плоскости

Average values of angular and linear parameters that characterize the ratio of tooth rows and jaws in the sagittal and vertical planes

Параметры соотношения зубных рядов и челюстей	Показатели до лечения	Показатели нормы	Разница в полученных данных
$\angle ANB$	$5,8 \pm 0,1^\circ$	$3,7 \pm 2,4^\circ$	$2,1^\circ$
Wits-число	$3,3 \pm 0,7$ мм	-1 до 2 мм	-
$\angle ML/Ocll$	$16,7 \pm 0,2^\circ$	$17,8 \pm 3^\circ$	$1,1^\circ$
S-Go	$74,2 \pm 1,3$ мм	$73,7 \pm 4$ мм	0,5 мм
$\angle NL/ML$	$22,2 \pm 1,2^\circ$	$28 \pm 3^\circ$	$5,8^\circ$

Таблица 5 / Table 5

Средние значения показателей угловых и линейных параметров, характеризующие тип роста лицевого отдела черепа

Average values of angular and linear parameters that characterize the type of growth of the facial part of the skull

Параметры роста лицевого отдела черепа	Показатели до лечения	Показатели нормы	Разница в полученных данных
SumBjork $\angle NSAr + \angle SArGo + \angle ArGoMe$	$388,6 \pm 0,3^\circ$	$396 \pm 6^\circ$	$7,4^\circ$
$\angle ML/NSL$	$31,8 \pm 1,5^\circ$	$32 \pm 2^\circ$	$0,2^\circ$
S-Go:N-Gn	$64,3 \pm 0,4$ мм	$63 \pm 2$ мм	1,3 мм
$\angle NL/ML$	$22,2 \pm 1,2^\circ$	$28 \pm 3^\circ$	$5,8^\circ$
$\angle NGoMe$	$71,5 \pm 0,4^\circ$	$73 \pm 3^\circ$	$1,5^\circ$
$\angle NBa/PtGn$	$87,9 \pm 0,9^\circ$	$90 \pm 2^\circ$	$2,1^\circ$

Таблица 6 / Table 6

Показатели угловых и линейных параметров, характеризующие профиль мягких тканей

Indicators of angular and linear parameters that characterize the soft tissue profile

Параметры профиля мягких тканей	Показатели до лечения	Показатели нормы
$\angle gl/sn/pg$	$160,9 \pm 0,7^\circ$	$168 \pm 4^\circ$
Высота верхней губы (sn-st)	$23,9 \pm 1,2$ мм	-
Высота нижней губы и подбородка (st-me)	$44,1 \pm 1,3$ мм	-
Положение UL к эстетической плоскости Ricketts (pn-pg)	$-3,1 \pm 0,2$ мм	-1 до -4 мм
Положение LL к эстетической плоскости Ricketts (pn-pg)	$-3,2 \pm 0,1$	-2 ± 2 мм

Отмечается уменьшение угла наклона резцов нижнего зубного ряда относительно основания нижней челюсти на  $6,5^\circ$  и уменьшение угла, характеризующего взаимоположение осей наклона резцов верхней и нижней челюстей на  $6,8^\circ$ .

Параметры, характеризующие продольные и вертикальные размеры челюстей: Go-Pg' уменьшен на 3,5 мм;  $\angle ArGoMe$  уменьшен на  $9,8^\circ$ . Зубоальвеолярные высоты в области резцов верхнего и нижнего зубных рядов уменьшены на 3,6 и 6,8 мм соответственно. Зубоальвеолярные высоты в области моляров

верхнего и нижнего зубных рядов уменьшены на 3,8 и 8,1 мм соответственно. Параметр, характеризующий положение апикального базиса нижней челюсти относительно основания черепа, уменьшен на 3,5 мм. Межапикальный угол увеличен на  $2,1^\circ$ , также наблюдается увеличение числа Wits. Сумма углов по Bjork уменьшена на  $7,4^\circ$  и составляет  $388,6 \pm 0,3^\circ$  при норме  $396 \pm 6^\circ$ . Межчелюстной угол уменьшен на  $5,8^\circ$  и составляет  $22,2 \pm 1,2^\circ$  при норме  $28 \pm 3^\circ$  по Шварцу. Угол профиля лица уменьшен на  $7,1^\circ$  и составляет  $160,9 \pm 0,7^\circ$ . Показатель положения нижней

Таблица 7 / Table 7

Средние показатели значений миотонометрии  
Average values of myotonometry values

Показатель	Физиологический покой	Сомкнутые зубные ряды	Максимальное сжатие
Правая сторона	96,3 ± 3,6	120,7 ± 4,2	160,7 ± 4,98
Левая сторона	100,3 ± 3,9	124,2 ± 4	163,6 ± 4,9

губы относительно эстетической плоскости уменьшен и составляет  $3,2 \pm 0,1$  мм.

Сила корреляционной связи определялась по коэффициенту корреляции. Сильная корреляционная связь ( $r > 0,7$ ) отмечалась между показателями угла наклона осей центральных резцов относительно основания верхней и нижней челюстей ( $\angle U1/NL$  и  $\angle L1/ML$ ) и углом, характеризующим взаимоположение резцов верхнего и нижнего зубных рядов ( $\angle \alpha$  ( $U1/L1$ )). Средняя корреляционная связь ( $0,5 < r < 0,7$ ) наблюдалась между показателем положения апикального базиса нижней челюсти относительно основания черепа ( $\angle SNB$ ), межчелюстного угла ( $\angle NL/ML$ ), SumBjork-угла, зубоальвеолярными высотами: U1-NL, L1-ML, U6-NL, L6-ML и углом профиля лица ( $\angle gl/sn/pg$ ).

Результаты анализа линейных и угловых параметров телерентгенограмм головы в боковой проекции пациентов 18–25 лет с дистальной окклюзией зубных рядов представлены в табл. 1–6.

Измерение тонуса жевательных мышц у обследуемой группы пациентов с дистальной аномалией окклюзии было проведено аппаратом «Миотон-3с» в трех функциональных состояниях: физиологического покоя, первичного смыкания и максимального сжатия (табл. 7).

При первичном окклюзионном контакте тонус жевательных мышц справа составлял  $96,3 \pm 3,6$  миотон, слева —  $100,3 \pm 3,9$  миотон. При максимальном волевом сжатии зубов тонус жевательных мышц справа и слева составлял  $160,7 \pm 4,98$  и  $163,6 \pm 4,9$  миотон соответственно. Сократительная способность мышц в состоянии физиологического покоя составляла  $120,7 \pm 4,2$  миотон справа и  $124,2 \pm 4$  миотон слева. В 77 % случаев привычная сторона жевания — левая.

По средним значениям данных миотонометрии тонус мышц в состоянии первичного смыкания был увеличен с правой стороны в 1,25 раза, слева — в 1,24 раза, по сравнению с данными миотонометрии в состоянии покоя. При максимальном сокращении тонус жевательных мышц справа был увеличен в 1,66 раза, слева — в 1,63 раза. Показатели

тонуса жевательных мышц в 86 % случаев были асимметричны. Преобладание тонуса с левой стороны было выявлено у 77 %.

Сильная корреляционная связь ( $r > 0,7$ ) наблюдается между показателями тонуса мышц в состоянии покоя и максимального сжатия. Показатели тонуса мышц в состоянии максимального сжатия дают среднюю корреляционную связь ( $0,5 < r < 0,7$ ) с морфологическими параметрами зубочелюстной системы: с межчелюстным углом, суммарным углом Bjork и задними зубоальвеолярными высотами: U6-NL, L6-ML.

## Выводы

При дистальной окклюзии зубных рядов отмечается снижение высоты нижнего отдела лица, уменьшение показателей угловых и линейных параметров, характеризующих продольные размеры нижней челюсти и вертикальные размеры челюстей, суммарного угла Bjork и базального угла. Наблюдается уменьшение угла профиля лица и показателя положения нижней губы относительно эстетической плоскости.

При анализе корреляционной связи отмечается взаимосвязь нескольких параметров между собой. Показатели продольных и вертикальных размеров челюстей напрямую взаимосвязаны с вертикальными зубоальвеолярными показателями, с показателями типа роста лицевого отдела черепа и с показателями профиля мягких тканей.

В данном исследовании между показателями тонуса мышц и преобладающей стороной жевания выявлена прямая взаимосвязь. При анализе морфологических и функциональных данных отмечается средняя корреляционная взаимосвязь между показателями тонуса мышц в состоянии максимального сжатия, вертикальными зубоальвеолярными показателями, показателями положения и наклона челюстей. Выявлено нарушение миодинамического равновесия мышц челюстно-лицевой области при определении тонуса жевательных мышц с тенденцией к увеличению от состояния покоя к состоянию максимального волевого сжатия.

Анализ морфологических параметров и функционального состояния мышц челюстно-лицевой области необходим для полноценной диагностики аномалий зубочелюстной системы и составления развернутого плана ортодонтического лечения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Персин Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстных аномалий и деформаций: учебник. – М., 2015. – С. 67–156. [Persin LC. Orthodontics. Diagnostics and treatment of dental anomalies and deformities: uchebnik. Moscow; 2015. P. 67–156. (In Russ.)]
2. Постников М.А., Слесарев О.В., Трунин Д.А. и др. Методика анализа рентгенограмм височно-нижнечелюстного сустава // Ортодонтия. – 2019. – № 4 (88). – С. 4–9. [Postnikov MA, Slesarev OV, Trunin DA, et al. Method of diagnostics of the temporomandibular joint elements. *Ortodontiya*. 2019;(4):4–9. (In Russ.)]
3. Постников М.А., Картунова Е.О., Испанова С.Н. Комплексная оценка функционального состояния зубочелюстной системы у детей с различными аномалиями окклюзии, осложненными адентией (обзор литературы) // Институт стоматологии. – 2020. – № 1 (86). – С. 88–91. [Postnikov MA, Kartunova EO, Ispanova SN. Complex assessment of the functional state of the dental system in children with various occlusion anomalies complicated by adentia (literature review). *The dental institute*. 2020;(1):88–91. (In Russ.)]
4. Терехова К.А., Слива В.Р., Кузнецова Г.В. и др. Взаимосвязь показателей зубоальвеолярных высот и направления роста при сагиттальных аномалиях окклюзии // Ортодонтия. – 2017. – № 3 (79). – С. 92. [Terekhova KA, Sliva VR, Kuznetsova GV, et al. The Relationship of indicators of dental alveolar heights and growth direction in sagittal anomalies of occlusion. *Ortodontiya*. 2017;(3):92. (In Russ.)]
5. Терехова К.А., Кузнецова Г.В., Оборотистов Н.Ю. Анализ показателей тонуса мышц челюстно-лицевой области у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов // Перспективы развития миофункциональной терапии в медицине / под ред. Н.А. Касимовской. – М., 2018. – С. 129–132. [Terekhova KA, Kuznetsova GV, Oborotistov NYu. Analiz pokazatelei tonusa myshts chelyustno-litsevoi oblasti u patsientov s distal'noi okklyuziei zubnykh ryadov. In: Development prospects for myofunctional therapy in medicine. Ed. by N.A. Kasimovskaya. Moscow; 2018. P. 129–132. (In Russ.)]
6. Терехова К.А., Кузнецова Г.В., Оборотистов Н.Ю., Кузнецов Д.А. Анализ морфологического состояния зубочелюстной системы у пациентов с гнатической формой дистальной окклюзии зубных рядов // LIX Международные научные чтения (памяти М.В. Келдыша): материалы международной научно-практической конференции; Ноябрь 16, 2019; Москва. – М.: ЭФИР, 2019. – С. 98–103. [Terekhova KA, Kuznetsova GV, Oborotistov NYu, Kuznetsov DA. Analiz morfologicheskogo sostoyaniya zuchelyustnoi sistemy u patsientov s gnaticheskoi formoi distal'noi okklyuzii zubnykh ryadov // LIX Mezhdunarodnye nauchnye chteniya (pamyati M.V. Keldysha): materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii; 2019 Nov 16; Moscow. Moscow: EHFIR, 2019. P. 98–103. (In Russ.)]
7. Sarver D, Jacobson R.S. The aesthetic dentofacial analysis. *Clin Plast Surg*. 2007;34(3):369–394. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2007.05.008>.
8. Winnberg A, Pancherz H. Head posture and masticatory muscle function. An EMG investigation. *Eur J Orthod*. 1983;5(3):209–217. <https://doi.org/10.1093/ejo/5.3.209>.

### ■ Информация об авторах

*Ксения Алексеевна Терехова* — аспирант кафедры ортодонтии. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва; врач-ортодонт. ГАУЗ КО «Калужская областная стоматологическая поликлиника», Калуга. E-mail: ksenialekseevna@mail.ru.

*Денис Андреевич Кузнецов* — врач-ортодонт, основатель и директор по научному развитию, генеральный директор. ООО «SimplyCeph» Россия, Москва. E-mail: denis\_kuznetsov@me.com.

*Михаил Александрович Постников* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

### ■ Information about the authors

*Kseniya A. Terekhova* — Postgraduate student, Department of Orthodontics. A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Orthodontist in Kaluga Regional Dental Clinic, Kaluga, Russia. E-mail: ksenialekseevna@mail.ru.

*Denis A. Kuznetsov* — Orthodontist, Founder and Director for Scientific Development, General director. LLC “SimplyCeph”, Moscow, Russia. E-mail: denis\_kuznetsov@me.com.

*Mikhail A. Postnikov* — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Stomatology. Samara State Medical University, Russia, Samara. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

**▪ Информация об авторах**

*Николай Юрьевич Оборотистов* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортодонтии. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва. E-mail: oborotistov@mail.ru.

*Галина Викторовна Кузнецова* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортодонтии. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва. E-mail: ortodontkuznetsova@gmail.ru.

**▪ Information about the authors**

*Nikolai Yu. Oborotistov* — Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Orthodontics. A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. E-mail: oborotistov@mail.ru.

*Galina V. Kuznetsova* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Orthodontics. A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. E-mail: ortodontkuznetsova@gmail.ru.

## ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.А. Трунин<sup>1</sup>, Е. Москалев<sup>1</sup>, М.А. Постников<sup>1</sup>, А.Г. Габриелян<sup>1,2</sup>, А.А. Махонин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

Для цитирования: Трунин Д.А., Москалев Е., Постников М.А., Габриелян А.Г., Махонин А.А. Выбор метода лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 97–105. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.97-105>

Поступила: 14.07.2020

Одобрена: 25.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Цель исследования** — изучение способов и методов лечения, описание их преимуществ и недостатков, а также выбор наиболее эффективного метода при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица.

**Материалы и методы.** В данной статье представлены анализ и систематизация литературных данных, посвященных изучению способов и методов лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица, сформулированы современные представления по данному вопросу и выделены направления, в которых можно продолжить научные исследования.

**Результаты.** Исходя из приведенных данных, целями любого из методов лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица являются обеспечение полного удаления новообразования, сохранение функции органов, хорошие косметические и отдаленные результаты.

**Заключение.** Наши данные свидетельствуют, что наиболее эффективным методом лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица, отвечающим своим функциональным и эстетическим требованиям, а также отдаленным результатам, является хирургический.

▪ **Ключевые слова:** онкология; базальноклеточный рак кожи; лечение рака кожи; средняя зона лица.

## THE CHOICE OF TREATMENT MODALITY AT THE INITIAL STAGE OF BASAL CELL CARCINOMA OF THE MIDFACE (LITERATURE REVIEW)

D.A. Trunin<sup>1</sup>, E. Moskalev<sup>1</sup>, M.A. Postnikov<sup>1</sup>, A.G. Gabrielyan<sup>1,2</sup>, A.A. Mahonin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

For citation: Trunin DA, Moskalev E, Postnikov MA, Gabrielyan AG, Mahonin AA. The choice of treatment modality at the initial stage of basal cell carcinoma of the midface (Literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):97-105. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.97-105>

Received: 14.07.2020

Revised: 25.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **The aim** of the research is to study methods and all types of treatment, interpret their advantages and disadvantages, as well as to choose the most effective method to treat initial stages of basal cell carcinoma of the midface.

**Materials and methods.** This article analyzes and systemizes literature data on the study of methods and techniques for treating of initial stages of basal cell carcinoma of the midface, it also represents contemporary ideas on this issue and highlights the trends of further scientific research.

**Results.** The presented data show that each treatment method of the initial stages of basal cell carcinoma of the midface is aimed at complete removal of the neoplasm, preservation of organ function, good cosmetic and long-term outcome.

**Conclusion.** Our data indicate that the most effective method of treating at the initial stages of basal cell carcinoma of the midface is surgery. It responds to all functional and aesthetic requirements, also accounts for remote results.

▪ **Keywords:** skin cancer; basal cell carcinoma; oncology; skin cancer treatment; midface.

## Актуальность

Актуальной задачей клинической онкологии и челюстно-лицевой хирургии, в связи с высоким уровнем роста заболеваемости среди всех злокачественных новообразований, является лечение рака кожи [17]. По оценкам ВОЗ, во всем мире ежегодно регистрируется 132 000 случаев заболевания злокачественной меланомой и 66 000 смертельных исходов от злокачественной меланомы и других форм рака кожи. Возрастающее использование оборудования для искусственного загара считается основной причиной такого быстрого роста заболеваемости раком кожи. В последнее десятилетие во всем мире отмечается ежегодный прирост злокачественных опухолей кожи — от 3 до 10 %. Каждый третий случай заболевания раком является раком кожи, а в Соединенных Штатах Америки это соотношение равно 1 : 2. В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации в 2017 г., следуя из данных Министерства здравоохранения РФ, злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы, также заняли первое ранговое место, составив 11,7 % у онкологических больных. При этом на I стадии выявлено 81,3 % пациентов, на II — 15,8 %, на III — 1,9 %, на IV — 0,5 % [21, 23]. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 0,6 % [11, 30]. К сожалению, рак кожи, являясь наружной локализацией, диагностируется плохо и приводит к поздней диагностике, что связано с несвоевременным обращением пациентов, недостаточной онкологической настороженностью и незнанием данного раздела онкологии.

В большинстве случаев (73–91 %) рак кожи локализуется в области лица и волосистой части головы [13]. На лице чаще всего он возникает на коже носа (около 30 %), век (20 %) и щек (15 %) [9]. Злокачественные опухоли кожи головы и шеи имеют особое клиническое значение и требуют особых подходов при выборе метода лечения, по сравнению с такими же по морфологическому строению новообразованиями, расположенными на других участках кожных покровов. При лечении и последующем наблюдении пациентов следует учитывать, что более чем в 13 % наблюдается первичная множественность опухолей [7, 14]. Злокачественные эпителиальные опухоли, поражающие так называемую Н-зону (область носа и носогубных складок, веки, щечные области, внутренние и наружные углы глаз, частично височную и скуловую области, губы, ушные раковины и околоушные области), отличаются наиболее высоким риском

рецидива. Несмотря на медленный рост и неагрессивное поведение опухоли, отмечается возрастание интереса к проблеме базальноклеточного рака кожи, особенно в области Н-зоны [18]. В связи с высокой заболеваемостью возрастает роль врачей общей практики, дерматологов, к которым на первом этапе обращаются пациенты с различными видами новообразований кожи, и их взаимодействия с онкологами [3]. Лечение во многом зависит от ранней диагностики. Своевременное выявление опухоли на ранней стадии является залогом успешной терапии.

Лечение начальных стадий базальноклеточного рака кожи средней зоны лица является одной из самых актуальных проблем современной клинической онкологии и челюстно-лицевой хирургии.

Выбор тактики и метода лечения зависит от характера опухоли, ее клинико-морфологических характеристик, количества очагов и их локализации, размеров, глубины инвазии, соматического состояния, возраста пациента, а также его предпочтений [1, 14].

**Цель работы** — изучение способов и методов лечения, описание их преимуществ и недостатков, а также выбор наиболее эффективного метода при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица.

## Материалы и методы

В клинической практике при лечении начальных стадий базальноклеточного рака кожи средней зоны лица ( $T_1M_0N_0$ ,  $T_2M_0N_0$ ) применяются радикальные и консервативные методы лечения [15].

Хирургический метод является самым распространенным методом лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица в странах СНГ, Европе и Америке [32, 36]. Этот метод широко используется для лечения неагрессивных типов опухолей. Он основан на иссечении опухоли в пределах здоровых тканей, с отступом на 1–2 см от края новообразования [16, 33]. К хирургическим методам также относятся лазерная деструкция и криодеструкция.

При начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица хирургический метод преимущественно ввиду проведения радикального вмешательства за счет точного контроля границ новообразования, а также в связи с возможностью замещения дефекта эффективным пластическим компонентом. В отличие от зарубежных стран, в Российской Федерации операция по Mohs

так и не получила распространения, но в обязательном порядке после любого хирургического вмешательства исследуют края удаленного препарата на предмет наличия элементов опухоли [29]. При «чистых» краях препарата операция является радикальной, и пациент может быть оставлен под наблюдение.

Вопросы современных реконструктивно-пластических операций решаются индивидуально, на этапе планирования оперативного вмешательства, в зависимости от формы, локализации и размеров опухоли. Так, при удалении новообразований кожи средней зоны лица с целью достижения оптимальных эстетических и функциональных результатов при пластическом замещении послеоперационных дефектов максимально используются местные ткани, идентичные по цвету, толщине и другим характеристикам утраченных структур. Это достигается посредством различных пластических приемов — мобилизацией прилегающей к дефекту кожи с дополнительными разрезами или без них, закрытием раны при помощи перемещенного кожного лоскута на ножке, взятого поблизости от раны, а также комбинацией различных пластических приемов при распространенных поражениях. Способы кожной пластики выбираются индивидуально в зависимости от величины и локализации дефекта тканей, при этом для достижения наилучших эстетических результатов линии разрезов проводятся с учетом прохождения питающих сосудов и соответственно направлениям естественных складок лица [35].

Планирование подобных операций требует творческого подхода, консультаций, специальной подготовки и опыта хирурга. Хирургическому методу присущи следующие преимущества:

- высокая эффективность (операция может быть достаточно радикальной, за счет точного контроля границ новообразования);
  - обязательная гистологическая верификация;
  - при больших единичных базалиом начальных стадий ( $T_2M_0N_0$ ) хирургический метод лечения порой является единственным методом с последующим этапом закрытия раневого дефекта [15].
- Недостатки хирургического лечения:
- инвазивность метода, необходимость обезболивания, которое невозможно при аллергических реакциях на анестетики, риск хирургических осложнений;
  - тяжелое соматическое состояние пациента (70–85 % больных — лица старше 60 лет) и необходимость неоднократного

посещения врача ограничивают показания к хирургическому лечению [8];

- для некоторых пациентов тревожность и страх хирургических манипуляций.

Еще одним современным хирургическим методом лечения начальных стадий базальноклеточного рака кожи средней зоны лица как в нашей стране, так и за рубежом является криодеструкция. Речь идет не о «криотерапии», а о радикальном хирургическом вмешательстве, о тотальной деструкции опухолевой ткани. Криодеструкция новообразования проводится только при небольших поверхностных и высокодифференцированных опухолях. При определенных режимах метод сенсбилизирует клетки к последующему лучевому воздействию [37]. Криодеструкцию целесообразно проводить у пациентов пожилого возраста, пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и у пациентов с новообразованиями, устойчивыми к лучевому воздействию. Образование малозаметных и мягких рубцов, сохранение сложного индивидуального анатомического рельефа лица, сохранение функции органов (веки, щеки, крылья носа), удовлетворительные эстетические и функциональные результаты отмечены после проведения криогенного лечения. Следует также иметь в виду, что объем зоны замораживания определяется активностью процессов микроциркуляции и количеством содержащейся в ткани свободной воды. В качестве хладагента используется жидкий азот с температурой  $-196^\circ\text{C}$ . Многократные циклы замораживания-оттаивания (методический прием, при котором один и тот же участок биологического объекта последовательно подвергается криовоздействию несколько раз) позволяют увеличить зону деструкции на 15–20 %. Это связано с тем, что замороженная ткань после оттаивания увеличивает свою теплопроводность на 10–20 % [4]. Положительными факторами криодеструкции являются следующие:

- метод эффективен только при размерах опухоли в стадии  $T_1M_0N_0$ ;
  - лечение проводится в амбулаторных условиях;
  - при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний возможно проведение лечения в домашних условиях;
  - процедура не требует обезболивания;
  - полноценная регенерация тканей с сохранением их форм и функций, образованием малозаметных, мягких, физиологических рубцов.
- Отрицательные факторы:
- возможность рецидивов при больших размерах базалиом  $T_2M_0N_0$ ;

- возникновение перифокального отека при локализации опухоли в периорбитальной области [4].

Лазерная деструкция является более эффективным и щадящим хирургическим методом лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица, чем криодеструкция. Лазеродеструкция опухоли получила широкое распространение в связи с удовлетворительным терапевтическим и косметическим эффектом при небольших размерах очагов (1–2 см в диаметре), а также при единичных или немногочисленных опухолях [5]. Она отличается минимальной кровопотерей и щадящим режимом локального воздействия. Для лечения используют мощные лазерные установки, работающие как в импульсном (неодимовый лазер), так и в непрерывном (СО<sub>2</sub>-лазер) режиме. Основным механизмом действия основан на появлении локального коагуляционного некроза тканей с довольно четкими границами в зоне воздействия. В дальнейшем процессы регенерации протекают под сухой некротической коркой, которая препятствует инфицированию раны и создает благоприятные условия для ее заживления. Отмечена высокая эффективность лазеродеструкции базальноклеточного рака кожи средней зоны лица при стадии T<sub>1</sub>M<sub>0</sub>N<sub>0</sub> опухолевого процесса [15]. Рецидивы базальноклеточного рака кожи средней зоны лица при использовании импульсного лазера при начальных стадиях опухоли составляют 1,1–3,8 %. При использовании СО<sub>2</sub>-лазеров эти показатели достигают 2,8 %, а по другим данным — 1,1 % [5]. Показания для лазерной деструкции:

- множественные поверхностные очаги поражения размером не более 2 см;
- рецидивы опухоли и ее локализация в труднодоступных местах для лечения другими методами.

Противопоказания:

- размеры опухоли более 2 см, склонность к образованию келоидных рубцов и локализация в периорбитальной области;
- ограниченная глубина проникновения лазерного света (4–8 мм в зависимости от длины волны) [26].

Альтернативным методом лечения, широко применяемым у больных при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица, является лучевая терапия [10, 31]. Она позволяет сохранять местные ткани, достигая удовлетворительных косметических результатов и высоких показателей эффективности лечения. Лучевой метод, как правило, применяется лицам в возрасте старше 60 лет и назначается пациентам с абсолютными противопоказаниями хирургического лечения. При начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица широко применяют короткофокусную рентгенотерапию (см. таблицу), но при отсутствии соответствующих показаний данного метода концепция пересматривается [14, 15].

Изучение возможностей лучевой терапии при лечении на начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица продолжается [10]. Положительными факторами лучевой терапии являются:

- отсутствие необходимости обезболивания, кроме тех случаев, когда опухоль локализуется на веках и в углу глаза;
- возможное проведение амбулаторного лечения.

Отрицательные факторы:

- наличие ранней и поздней местной реакции на лучевую терапию (сухая и влажная десквамация кожи, эритема, субдермальный фиброз) [40];
- возможность возникновения малигнизации, индуцированной лучевой терапией;
- наличие наследственных заболеваний, предрасполагающих к развитию рака кожи

Таблица / Table

Рекомендуемые режимы лучевой терапии при базальноклеточном раке кожи  
Recommended regimens of radiation treatment of basal cell carcinoma

Размеры опухоли	Отступ	Примеры фракционирования и длительности лечения
<2 см	1–1,5 см	64 Гр, 32 фракции, 6–6,4 нед.
		50 Гр, 15 фракций, 3 нед.
		35 Гр, 5 фракций, 5 дней
≥2 см	1,5–2 см	66 Гр, 33 фракции, 6–6,6 нед. 55 Гр, 20 фракций, 4 нед.
Послеоперационная (адьювантная) лучевая терапия		50 Гр, 20 фракций, 4 нед. 60 Гр, 30 фракций, 6 нед.

(синдром базальноклеточного невуса, пигментная ксеродерма), и заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия).

Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей реализуется посредством облучения опухоловой ткани, предварительно sensibilizированной специально подобранным красителем — фотосенсибилизатором, который введен в организм. В основе физического механизма повреждения раковых клеток лежит фотодинамический эффект [12, 34]. При этом молекулы кислорода, растворенные в тканях, поглотив фотон лазерного света, переходят на один из электронных (синглетных) термов. В результате молекула кислорода переводится в самое нижнее электронно-возбужденное состояние, называемое синглетным кислородом, который весьма токсичен: он относится к активным формам кислорода и инициирует цитотоксический эффект [20, 24]. К преимуществам фотодинамической терапии относятся:

- минимальная токсичность для окружающих здоровых тканей, в связи с избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли;
- незначительные системные эффекты;
- отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности;
- возможность амбулаторного проведения процедуры (при использовании современных препаратов с коротким периодом полувыведения и низким риском световой фототоксичности) [27];
- низкий уровень болевых ощущений;
- легкость при формировании фигурных полей;
- возможность комбинации с другими методами;
- отсутствие лимитирующих кумулятивных доз фотосенсибилизатора и светового воздействия и, как следствие, возможность многократного повторения процедуры [24];
- удобство применения при множественном характере поражения [34];
- хорошие косметические результаты (вследствие сохранения структуры коллагеновых волокон, что способствует формированию оптимальных рубцов);
- возможность реализации органосохраняющих методов лечения [6, 20].

К недостаткам метода относятся:

- зависимость эффективности процедуры от кровоснабжения и степени оксигенации опухоли;
- отсутствие морфологического контроля;
- высокая стоимость фотосенсибилизаторов;

- эмпирический характер подбора режимов воздействия [12].

Химиотерапевтический метод лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица является консервативным методом лечения. Это местное и системное применение цитостатических препаратов. Местно используют 5 % фторурациловую, 5–10 % фторофуровую, 30–50 % проспидиновую, 0,5–10 % омаиновую (колхаминовую), 30 % глицифоновую мази [38]. Их наносят на очаг базальноклеточного рака кожи с захватом 0,5 см здоровой кожи. Вокруг создается защитная полоска из цинковой пасты и накладывается окклюзионная повязка. Курс лечения составляет от 14 до 21 дня и зависит от формы опухоли. Местная химиотерапия эффективна только при поверхностных базалиомах и применяется редко. Системная химиотерапия при базальноклеточном раке кожи малоэффективна [28, 39]. Цитостатики вводят парентерально при лечении рецидивных, язвенных и первично-множественных базалиом. За рубежом в качестве химиотерапии при базалиоме применяют блеомицин и цисплатин. Это обеспечивает паллиативный эффект и возможность в дальнейшем хирургического иссечения опухоли, уменьшившейся в размере [22, 25]. Преимущества химиотерапевтического метода:

- отсутствие необходимости обезболивания;
- возможность проведения амбулаторного лечения.

Недостатки:

- высокий риск рецидива;
- низкая эффективность (за счет неточного контроля границ новообразования).

## Результаты и обсуждение

На основании приведенных литературных данных можно сделать вывод, что лечение при начальных стадиях базальноклеточного рака средней зоны лица — Н-зона (область носа и носогубных складок, веки, щечные области, внутренние и наружные углы глаз, частично височная и скуловая области, губы, ушные раковины и околоушные области) — отличается высокими требованиями [35]. Планирование и выбор адекватного метода лечения зависят от локализации, распространенности, клинической формы опухоли, гистологического строения, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний. Социальная адаптация пациентов, качество жизни и стойкая ремиссия являются основной целью послеоперационного периода. Значительная часть пациентов

с локализацией базалиом в области средней зоны лица являются физически сохранными и практически трудоспособными людьми, поэтому первоочередная задача состоит в их скорейшей медицинской, профессиональной и психологической реабилитации.

Наличие в арсенале онколога различных методов, специальная подготовка хирурга-онколога, опыт, коллегиальное решение вопросов выбора оптимального метода лечения позволяют достигать лучших эстетических, функциональных и отдаленных результатов [4].

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, рекомендуется отдавать предпочтение хирургическим методам лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица: хирургическое удаление, хирургическое удаление с интраоперационным (срочным) гистологическим исследованием краев удаляемой опухоли, кюретаж с электрокоагуляцией. При наличии противопоказаний к хирургическому лечению (или отказе пациента от хирургического лечения) рекомендуется проведение лучевой терапии. Для пациентов, которым противопоказано хирургическое и лучевое лечение, рекомендуется проводить терапию местнодействующими препаратами [17].

Последние десятилетия характеризуются значительным прогрессом в области пластической хирургии. Среди вышеперечисленных методов лечения базалиом хирургическое лечение базальноклеточного рака кожи средней зоны лица  $T_1M_0N_0$ ,  $T_2M_0N_0$  является самым актуальным, широко используемым и наиболее эффективным методом [19].

Наряду с существующими методами лечения, хирургический зачастую выступает основным методом, соответствуя всем требованиям в области Н-зоны. Он удовлетворяет своими функциональными и эстетическими эффектами, социальной адаптацией пациентов, качеством жизни и отдаленными результатами [2, 18].

## Заключение

На основании изученной литературы представляется, что наиболее эффективным методом лечения при начальных стадиях базальноклеточного рака кожи средней зоны лица, отвечающим своим функциональным и эстетическим требованиям, а также отдаленным результатам, является хирургический, но с обязательной разработкой современных реконструктивно-пластических операций.

## Литература

1. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 3. – С. 317–322. [Belyaev AM, Prokhorov GG. Cryogenic technologies in oncology. *Problems in oncology*. 2015;61(3):317–322. (In Russ.)]
2. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., Иванова М.С. Особенности патогенеза, клинической картины и лечения актинического кератоза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 34–37. [Vasenova VYu, Butov YuS, Ivanova MS. Features of patogenesis, clinical presentation and treatment of actinic ceratosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(1):34–37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-1-34-37>.
3. Дзыбова Э.М., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, методы лечения и профилактики // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 4–14. [Dzybova JeM, Vardanjian KL, Vasilevskaja EA. Squamous cell carcinoma of the skin: clinical presentation, diagnosis, treatment, and prevention. *Russian journal of clinical dermatology and venereology*. 2015;14(4):4–14. (In Russ.)]
4. Кива Е.В., Дворников А.С., Пустынский И.Н. и др. Криохирургический метод в лечении больных раком кожи головы и шеи // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 81–94. [Kiva EV, Dvornikov AS, Pustynsky IN, et al. Cryosurgery method in treatment of patients with skin cancer of the head. *Vestnik of the Russian scientific center of roentgenoradiology*. 2019;19(1):81–94. (In Russ.)]
5. Кузнецов В.В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы) // Радиация и риск. – 2015. – Т. 24. – № 1. – С. 118–131. [Kuznetsov VV. Primenenie lazernykh tekhnologii v otechestvennoi dermatoonkologii (obzor literatury). *The bulletin Radiation and Risk*. 2015;24(1):118–131. (In Russ.)]
6. Матвеева О.В. Результаты фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с локальным использованием фотосенсибилизатора радахлорин // Радиация и риск. – 2016. – Т. 25. – № 2. – С. 79–90. [Matveeva OV. Rezul'taty fotodinamicheskoy terapii bazal'no-kletochnogo raka kozhi s lokal'nym ispol'zovaniem fotosensibilizatora radahlorin. *The bulletin Radiation and Risk*. 2016;25(2):79–90. (In Russ.)]
7. Минкина О.В., Дворников А.С., Скрипкина П.А. и др. Опыт успешной терапии акнеформных высыпаний у пациента с диагнозом множественной меланомы // Клиницист. – 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 52–56. [Minkina OV, Dvornikov AS, Skripkina PA, et al. Experience of successful acneform eruptions treatment in patient with multiple melanoma. *The clinician*. 2016;10(1):52–56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-1-52-56>.

8. Новоселов В.С., Новоселова Н.В. Пигментное узловое образование в области лба // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19. – № 6. – С. 385–386. [Novosyolov VS, Novosyolova NV. Pigmented nodular on forehead. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(6):385–386. (In Russ.)].
9. Опухоли головы и шеи / под ред. А.И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с. [Opuholi golovy i shei. Ed by A.I. Paches. – Moscow: Prakticheskaja medicina, 2013. 478 p. (In Russ.)]
10. Паншин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Новикова И.В. и др. Лучевая терапия базальноклеточного рака кожи с использованием близкофокусной рентгенотерапии и электронного излучения с энергией 6–12 МэВ // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2015. – Т. 15. – № 2. – С. 2–3. [Panshin GA, Rybakov YN, Novikova IV, et al. Radiation therapy squamous cell carcinoma of the skin using the close-focus x-ray and electron radiation with energy of 6-12 MeV. *Vestnik of the Russian scientific center of roentgenoradiology*. 2015;15(2):2–3. (In Russ.)]
11. Прохоров Д.В., Горлова Н.А., Шеренговская Ю.В. и др. Сравнительный анализ заболеваемости меланомой и раком кожи в Республике Крым и Российской Федерации // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22. – № 1. – С. 83–85. [Prokhorov DV, Gorlova NA, Sherengovskaya YV, et al. Comparative analysis of the incidence of melanoma and skin cancer in the Republic of Crimea and the Russian Federation. *Tavrisheskiy medico-biologicheskiy vestnik*. 2019;22(1):83–85. (In Russ.)]
12. Прохоров Д.В., Жумыкина О.И., Испириян М.Б. и др. Факторы риска фотоканцерогенеза у населения Республики Крым // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 2. – С. 87–90. [Prokhorov DV, Zhumykina OI, Ispiryan MB, et al. Risk factors of photocarcinogenesis in population in the republic of Crimea. *Tavrisheskiy medico-biologicheskiy vestnik*. 2017;20(2):87–90. (In Russ.)]
13. Прохоров Д.В., Чопикян А.А., Кириллук Т.И. Характеристика региональной ситуации по меланоме кожи в Республике Крым // Дни науки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского: материалы II научной конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых "Дни науки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского". 2016 Oct 24–28; Simferopol. – Simferopol', 2016. – P. 31–35. (In Russ.)]
14. Сергеев Ю.Ю., Олисова О.Ю., Сергеев В.Ю. Возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи // Фарматека. – 2016. – № S2. – С. 17–21. [Sergeev YuYu, Olishova OYu, Sergeev VYu. Potentials for the early diagnosis and prevention of skin cancer. *Farmateka*. 2016;(S2):17–21. (In Russ.)]
15. Снарская Е.С., Ибрагим А. Поверхностная форма базальноклеточной карциномы кожи: биологическое поведение, морфология и клинические варианты // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20. – № 6. – С. 332–341. [Snarskaya ES, Ibrahim A. Surface form of basal cell carcinoma of the skin: biological behavior, morphology and clinical variants. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2017;20(6):332–341. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-6-332-341>.
16. Снарская Е.С., Плиева Л.Р., Максимов И.С. Метатипический рак кожи у молодого мужчины // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19. – № 3. – С. 132–136. [Snarskaya ES, Plieva LR, Maximov IS. Metatypical basal cell carcinoma in young man. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(3):132-136. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-3-132-136>.
17. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / отв. ред. В.В. Старинский. – М., 2016. [Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi nasele-niju Rossii v 2015 godu. Ed by V.V. Starinskii. Moscow; 2016. (In Russ.)]
18. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / отв. ред. В.В. Старинский. – М., 2017. [Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi nasele-niju Rossii v 2016 godu. Ed by V.V. Starinskii. Moscow; 2017. (In Russ.)]
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2018. [Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2017 godu. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. Moscow; 2018. (In Russ.)]
20. Сухова Т.Е. Сравнительная оценка эффективности фотодинамической терапии базальноклеточного рака с внутриочаговым введением Радахлорина и Фотодитазина // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – № 1. – С. 78–87. [Sukhova TE. Comparative assessment of the efficacy of photodynamic therapy of basal cell skin cancer with the intral-lesional administration of Radachlorin and Fotoditazhin. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(1):78–87. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-1-78-87>.
21. Титов К.С., Михеева О.Ю., Краноружий А.В. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи: методические рекомендации. – М., 2019. [Titov KS, Miheeva OJu, Kranoruckij AV. Zlokachestvennye jepitelial'nye opuholi kozhi: metodicheskie rekomendacii. Moscow; 2019. (In Russ.)]

22. Шатохина Е.А., Котенко К.В., Круглова Л.С. Кожные токсические реакции при таргетной терапии: клинические проявления и коррекция // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19. – № 3. – С. 136–140. [Shatokhina EA, Kotenko KV, Kruglova LS. Cutaneous toxic effects of targeted therapy: clinical manifestations and correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(3):136–140. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-3-136-140>.
23. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et al. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(2):1–6. <http://doi.org/10.5826/dpc.0702a01>.
24. Bahner JD, Bordeaux JS. Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31(6):792–798. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.08.020>.
25. Basset-Seguín N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334–348. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>.
26. Carija A, Puizina-Ivíc N, Vukovic D, et al. Single treatment of low-risk basal cell carcinomas with pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy (PDL-PDT) compared with photodynamic therapy (PDT): A controlled, investigator-blinded, intra-individual prospective study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016; 16:60–65. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.08.003>.
27. Casey S, Best L, Vujovic O, et al. Use of protoporphyrin fluorescence to determine clinical target volume for non-melanotic skin cancers treated with primary radiotherapy. *Cureus*. 2016;8(9):e767. <https://doi.org/10.7759/cureus.767>.
28. Chiriac A, Brzezinski P, Moldovan C, et al. Superficial basal cell carcinoma treated with 70% trichloroacetic acid applied topically: a case study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:67–69. <https://doi.org/10.2147/CCID.S127040>.
29. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, et al. Hedgehog pathway inhibitor therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: A systematic review and pooled analysis of interventional studies. *JAMA Dermatol*. 2016;152(7):816–824. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.0780>.
30. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, et al. Global skin disease morbidity and mortality: an update from the global burden of disease study 2013. *JAMA Dermatol*. 2017;153(5):406–412. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5538>.
31. Lanoue J, Goldenberg G. Basal cell carcinoma: a comprehensive review of existing and emerging nonsurgical therapies. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(5):26–36.
32. Linos E, Chren MM, Stijacic Cenzer I, Covinsky KE. Skin cancer in U.S. elderly adults: Does life expectancy play a role in treatment decisions? *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(8):1610–1615. <https://doi.org/10.1111/jgs.14202>.
33. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/ PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*. 2017;5:23. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0228-3>.
34. Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazana T, et al. Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25912–25933. <http://doi.org/10.3390/ijms161025912>.
35. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167–179.
36. Markham MJ, Wachter K, Agarwal N, et al. Clinical cancer advances 2020: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1081. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03141>.
37. Oh CC, Hofbauer GF, Serra AL, et al. Painful skin lesions and squamous cell carcinoma predict overall mortality risk in organ transplant recipients: A cohort study. *Br J Dermatol*. 2017. 176(5):1179–1186. <https://doi.org/10.1111/bjd.15269>.
38. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):332. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>.
39. Sofen H, Gross KG, Goldberg LH, et al. A phase II, multicenter, openlabel, 3-cohort trial evaluating the efficacy and safety of vismodegib in operable basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):99–105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.013>.
40. Yoon J, Phibbs CS, Chow A, et al. Costs of keratinocyte carcinoma (nonmelanoma skin cancer) and actinic keratosis treatment in the veterans health administration. *Dermatol Surg*. 2016;42(9):1041–1047. <https://doi.org/10.1097/dss.0000000000000820>.

#### ■ Информация об авторах

Дмитрий Александрович Трунин — доктор медицинских наук, профессор, директор Стоматологического института СамГМУ, зав. кафедрой стоматологии ИПО, лауреат премии правительства РФ, президент СТАР. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: trunin-027933@yandex.ru.

#### ■ Information about the authors

Dmitri A. Trunin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Dental Institute of SamSMU, Head of the Department of Dentistry, IPE, RF Government Prize Holder, President of the Dental Association of Samara Region. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: trunin-027933@yandex.ru.

## ▪ Информация об авторах

*Еуджениу Москалев* — ординатор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: e.moscaliov@gmail.com.

*Михаил Александрович Постников* — доктор медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

*Алексей Григорьевич Габриелян* — ассистент кафедры стоматологии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; врач челюстно-лицевой хирург. ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара. E-mail: Gabriel\_002@mail.ru.

*Александр Александрович Махонин* — ассистент кафедры оториноларингологии И.Б. Солдатова. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; заведующий отделением опухоли головы, шеи. ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара. E-mail: Mahonin1968gmail.

## ▪ Information about the authors

*Eugeniu Moskalev* — Resident of the Department of Maxillofacial Surgery. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: e.moscaliov@gmail.com.

*Mikhail A. Postnikov* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dentistry of IPE, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: postnikovortho@yandex.ru.

*Alexei G. Gabrielyan* — Assistant of the Department of Dentistry of IPE, Samara State Medical University, Samara, Russia; Maxillofacial surgeon, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: Gabriel\_002@mail.ru.

*Alexasndr A. Mahonin* — Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after I.B. Soldatova. Samara State Medical University, Samara, Russia; Head of the Head and Neck Tumor Department. Samara Regional Clinical Oncology Center, Samara, Russia. E-mail: Mahonin1968gmail.

## ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Г.П. Котельников<sup>1</sup>, Д.А. Долгушкин<sup>1</sup>, В.А. Лазарев<sup>1</sup>, А.Н. Брайтичук<sup>1</sup>, К.М. Богданов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», Самара

Для цитирования: Котельников Г.П., Долгушкин Д.А., Лазарев В.А., Брайтичук А.Н., Богданов К.М. Проблемы классификации продуктов на основе обогащенной тромбоцитами плазмы, применяемых в травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 106–113. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.106-113>

Поступила: 17.06.2020

Одобрена: 05.08.2020

Принята: 14.09.2020

В последние годы для регенерации тканей опорно-двигательной системы активно применяют биологические факторы роста, содержащиеся в обогащенной тромбоцитами плазме (ОТП), полученной из цельной крови. Методик приготовления ОТП, устройств и режимов для ее получения, в том числе готовых сервисов для применения в травматологии и ортопедии, достаточно много. Ряд известных протоколов упускает важные моменты и особенности обращения с биологическим материалом, не дает четких характеристик получаемого продукта. При этом существует ряд совершенно противоположных по составу, способу, месту приложения и времени применения продуктов, которые авторы обозначают как ОТП.

В отечественной и зарубежной литературе было сделано несколько попыток охарактеризовать и классифицировать виды продуктов, содержащих в основе плазму с тромбоцитами. В этой статье мы описываем существующие системы, используемые для классификации препаратов ОТП, подчеркивая их преимущества и недостатки. Безусловно, из-за активного применения ОТП в разных сферах медицины сохраняется потребность в стандартизированной универсальной классификации продуктов, полученных из аутологичной крови. Это позволит более объективно судить об эффективности применения ОТП, в том числе и при лечении пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы.

**Ключевые слова:** обогащенная тромбоцитами плазма; системы классификации обогащенной тромбоцитами плазмы; факторы роста; регенеративная медицина.

## PLATELET-RICH PLASMA PRODUCTS IN TRAUMATOLOGY AND ORTHOPAEDICS: CLASSIFICATION ISSUES (LITERATURE REVIEW)

**G.P. Kotelnikov<sup>1</sup>, D.A. Dolgushkin<sup>1</sup>, V.A. Lazarev<sup>1</sup>, A.N. Bratiichuk<sup>1</sup>, K.M. Bogdanov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia

For citation: Kotelnikov GP, Dolgushkin DA, Lazarev VA, Bratiichuk AN, Bogdanov KM. Platelet-rich plasma products in traumatology and orthopaedics: Classification issues (Literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):106–113. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.106-113>

Received: 17.06.2020

Revised: 05.08.2020

Accepted: 14.09.2020

In recent years, biological growth factors contained in platelet-rich plasma (PRP) obtained from the whole blood have been actively used to regenerate tissues of the musculoskeletal system. There are a lot of methods for preparing PRP, devices and modes for obtaining it, including ready-made services for use in traumatology and orthopedics. A number of well-known protocols miss important points and features of handling biological material, and fail to give clear characteristics of the resulting product. At the same time, there are a number of products that are completely opposite in composition, method, place of application and time of application, which the authors denote as PRP.

In the domestic and foreign literature, several attempts have been made to characterize and classify the types of products containing plasma with platelets as a basis. In this article, we describe the existing systems used to classify

PRP drugs, highlight their advantages and disadvantages. Of course, due to the active use of PRP in various fields of medicine, there remains a need for the standardized universal nomenclature for describing biological therapies, as well as for a comprehensive and reproducible classification system for products obtained from autologous blood.

▪ **Keywords:** platelet-rich plasma; platelet-rich plasma classification systems; growth factors; regenerative medicine.

## Введение

Использование обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) в ортопедической практике экспоненциально выросло за последнее десятилетие [1–3, 19, 41, 46]. ОТП является препаратом аутологичной крови, в котором тромбоциты концентрированы до уровней, превышающих таковые в цельной крови одного и того же пациента. Метод лечения, путем введения пациенту ОТП, направлен на доставку в зону интереса прорегенеративных факторов роста (ФР) и цитокинов, которые высвобождаются из концентрированного пула дегранулирующих тромбоцитов. В ряде работ было продемонстрировано, что ФР выполняют прорегенеративные функции и *in vitro*, в частности, способствуя пролиферации и привлечению клеток-предшественников, моделируя воспалительные реакции и стимулируя ангиогенез [4–6, 18, 19, 21, 47, 48].

Аутологичный характер получаемого продукта, благоприятный профиль безопасности и простота получения ОТП делают ее применение востребованным в разных областях медицины, в частности в травматологии и ортопедии. В целом, клиническое использование ОТП, или понимаемого под ней продукта, значительно опередило доказательства, подтверждающие эффективность ее применения [7–9, 13, 32]. К сожалению, обогащенные тромбоцитами концентраты, получаемые из цельной крови с использованием разных методик и сервисов, значительно различаются даже по составу [35]. Не разработаны оптимальные по своим характеристикам продукты и методики их применения для лечения конкретных заболеваний опорно-двигательной системы.

Подавляющее большинство клинических исследований, оценивающих эффективность применения тромбоцитарных концентратов, не предоставляют достаточной информации для интерпретации или воспроизведения протоколов получения заявляемых в них продуктов [10, 14, 21], что затрудняет анализ результатов лечения пациентов и делает практически невозможным сравнение этих работ.

**Цель исследования** — сформировать современное представление о существующих классификациях продуктов на основе обогащенной тромбоцитами плазмы, применяемых в травматолого-ортопедической практике.

## Задачи исследования:

- 1) провести обзор современных данных по зарубежным системам классификации продуктов обогащенной тромбоцитами плазмы;
- 2) представить недостатки и ограничения существующих систем классификации продуктов обогащенной тромбоцитами плазмы, в том числе для травматолого-ортопедической практики.

## Результаты и их обсуждение

Исторически концентрат тромбоцитов использовали для лечения и профилактики кровотечений [29]. Позже были предложены такие тромбоцитарные продукты, как фибриновый клей и обогащенная тромбоцитами плазма, для улучшения и ускорения процесса заживления ран в одонтологии. С тех пор появилось множество публикаций, касающихся различных методик получения и применения ОТП в разных областях медицины [11, 12, 26].

Как правило, методы приготовления ОТП, описанные в литературе, объединяют забор периферической крови, смешанной с антикоагулянтом, с последующим ее центрифугированием [15, 49]. Известны различные параметры, которые различаются по времени центрифугирования и центробежной силе, типам собранных фракций плазмы, виду и концентрации агониста, использованного для активации ОТП. Комбинации этих параметров приводят нередко к принципиально различным характеристикам получаемого продукта и, соответственно, разным лечебным эффектам [17]. Использование различных методов получения тромбоцитарных концентратов и, следовательно, разных типов ОТП относится нередко к разным терминологиям и аббревиатурам. Известные фактические классификации главным образом основаны на типе активации, концентрации тромбоцитов, содержащихся в ОТП факторах роста, наличии или отсутствии в конечном продукте лейкоцитов и фибрина.

На сегодняшний день существует несколько вариантов продуктов, имеющих в основе обогащенную тромбоцитами плазму. D.M. Dohan Ehrenfest и соавт. [26] определили четыре основные группы препаратов ОТП в зависимости от содержания в них клеток и фибрина: а) чистая богатая тромбоцитами плазма или бедная лейкоцитами ОТП (Pure Platelet Rich

Plasma, pPRP) — препараты без лейкоцитов и с низкой плотностью сети фибрина после активации;

- б) богатая лейкоцитами ОТП (Leukocyte Platelet Rich Plasma, L-PRP) — препараты с высоким содержанием лейкоцитов и с низкой плотностью сети фибрина после активации;
- в) бедный лейкоцитами фибриновый сгусток (Pure Platelet Rich Fibrin, pPRF) — препараты без лейкоцитов и с высокой плотностью сети фибрина после активации;
- г) богатый лейкоцитами фибриновый сгусток (Leukocyte Platelet Rich Fibrin, LPRF) — препараты с высоким уровнем лейкоцитов и высокой плотностью сети фибрина после активации.

J.M. DeLongc и соавт. в 2012 г. описали систему классификации продуктов ОТП под названием PAW (Platelets — Activation — White blood cells), которая основана на трех компонентах: абсолютное количество тромбоцитов, способ активации тромбоцитов, и наличие или отсутствие лейкоцитов [24]. В этой классификации авторы определили четыре различных уровня концентрации тромбоцитов следующим образом: P1 ( $\leq$  базовый уровень), P2 ( $>$  базовый уровень — 750 000 клеток/мкл), P3 ( $>$  750 000–1 250 000 клеток/мкл) и P4 ( $>$  1 250 000 клеток/мкл). Другие рассматриваемые моменты классификации касаются использования или отсутствия экзогенных активаторов тромбоцитов, наличия лейкоцитов и нейтрофилов (выше или ниже исходного уровня в цельной крови). По мнению авторов, точное определение клеточных компонентов, а также использование и тип активатора тромбоцитов являются важной информацией при сравнении результатов применения ОТП в клинической практике. Эта классификация содержит более точные данные о возможных концентрациях в продуктах ОТП тромбоцитов, но содержанию иных компонентов не уделяется должного внимания.

Аналогичным образом A. Mishra и соавт. в 2012 г. установили систему классификации, основанную на концентрации тромбоцитов и наличии или отсутствии в ОТП лейкоцитов [38]. Авторы классифицировали ОТП на четыре различных типа, определяемых увеличением (тип I и II) или уменьшением (тип III и IV) количества лейкоцитов по отношению к концентрации тромбоцитов в цельной крови. Они по-прежнему считали концентрацию тромбоцитов в пять раз выше (A) или ниже (B) исходного уровня в цельной крови. Другой параметр, используемый в этой классификации,

относится к использованию агонистов для активации ОТП.

К сожалению, в этих классификациях не учитывается важнейший для клинического применения ОТП параметр — возможный окончательный объем получаемого препарата с учетом забора определенного количества цельной крови.

В 2015 г. K. Mautner и соавт. подчеркнули потенциальное пагубное влияние эритроцитов на активность ОТП из-за их хондротоксических и провоспалительных эффектов [37]. Авторы в обязательном порядке рекомендовали оценивать даже следы красных кровяных телец в получаемых препаратах ОТП. Предложенная ими классификация продуктов ОТП была названа PLRA (Platelet count — Leukocyte content — Red blood cell content — Activation). В ней авторы подчеркнули важность описания не только количества тромбоцитов (абсолютное число/мкл), содержания лейкоцитов (как положительного или отрицательного значения) и активаторов тромбоцитов, но и количества нейтрофилов ( $<$ 1 % или  $>$ 1 %) и эритроцитов (положительный или отрицательный результат).

В классификации DEPA (Dose — Efficiency — Purity — Activation), созданной в 2016 г. J. Magalon и соавт., были представлены четыре критерия, которые не учитывались предыдущими классификациями [36]. Первый критерий определяет дозировку введенных пациенту тромбоцитов, которая рассчитывается путем умножения концентрации тромбоцитов в ОТП на ее полученный объем, классифицируя значения от A ( $>$ 5 млрд тромбоцитов) до D ( $<$ 1 млрд тромбоцитов). Второй критерий соответствует эффективности производства (устройства), используемого для получения ОТП. Скорость восстановления тромбоцитов, также называемая эффективностью захвата тромбоцитов, соответствует проценту тромбоцитов, извлеченных в ОТП из крови. Этот критерий подразделяется на следующие категории: A) высокая эффективность устройства, если степень восстановления тромбоцитов  $>$ 90 %; B) средняя эффективность устройства, если степень извлечения тромбоцитов составляет от 70 до 90 %; C) низкая эффективность устройства при степени восстановления от 30 до 70 %; D) низкая эффективность устройства при степени восстановления  $<$ 30 %.

Третий критерий классификации соответствует относительному составу тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов в полученной ОТП, представляя оценку общей чистоты

получения ОТП. Он подразделяется на следующие категории: А) очень высокая чистота ОТП, если процент тромбоцитов в ОТП, по сравнению с эритроцитами и лейкоцитами, >90 %; В) высокая чистота ОТП, если процент тромбоцитов в ОТП, по сравнению с эритроцитами и лейкоцитами, составляет от 70 до 90 %; С) гетерогенная ОТП, если процент тромбоцитов в ОТП, по сравнению с эритроцитами и лейкоцитами, составляет от 30 до 70 %; D) тромбоцитарная плазма, соответствующая цельной крови, если процент тромбоцитов в ОТП, по сравнению с эритроцитами и лейкоцитами, <30 %.

Четвертый критерий касается анализа экзогенных факторов свертывания крови для активации тромбоцитов.

Наконец, J.F.S.D. Lana и соавт. в 2017 г. создали систему классификации ОТП под названием MARSPILL (Method — Activation — Red blood cells — Spin — Platelets — Image guidance — Leukocytes — Light — Activation). В ней авторы рекомендуют учитывать дополнительные критерии, которые они считают важными, но не вошедшими в предыдущие классификации [33]. В частности, они предлагают включать следующие параметры:

- 1) автоматический (М) или ручной метод получения ОТП (Н);
- 2) количество центрифугирований (Sp1 или Sp2);
- 3) ОТП, богатая (RBC-R) и обедненная (RBC-P) эритроцитами;
- 4) использование (G+) или отсутствие (G-) визуальной навигации по месту применения ОТП;
- 5) концентрация тромбоцитов, содержащаяся в ОТП: в 2–3, 4–6, 6–8 и в 8–10 раз превышающая исходное значение;
- 6) ОТП, обогащенная (Lc-R) или обедненная (Lc-P) лейкоцитами, диапазон значений;
- 7) наличие (A+) или отсутствие экзогенной активации (A-);
- 8) активация ОТП под воздействием света (L+) или без него (L-).

Несмотря на достаточное количество систем классификации ОТП, существует ряд возможных объяснений тому, почему ни одна из этих систем не получила всеобщего признания и широкого распространения. Исследователи и клиницисты справедливо считают, что существующие системы не учитывают вариабельность состава препаратов ОТП и не представляют переменные для исходных данных компонентов цельной крови [20, 22, 23, 25].

Особняком стоит вопрос применения препаратов ОТП в травматолого-ортопедической

практике. Так же как и в других областях регенеративной медицины, применение ОТП в травматологии и ортопедии опередило исследование ее эффектов в полноценных клинических исследованиях. Увлечшись первоначально достаточно хорошими результатами применения ОТП, клиницисты взяли этот способ на вооружение, подчас не задумываясь о составе, методике получения продукта, возможностях его использования, особенностях применения при разных заболеваниях [27, 30, 31]. Последовавшие позднее малоэффективные результаты лечения ряда пациентов с патологиями опорно-двигательной системы послужили к охлаждению в применении ОТП. Вместо тщательного анализа причин малой эффективности применения препаратов ОТП в одних случаях и высоких в других этот метод лечения стал «одним из» возможных способов лечения, в частности деструктивно-дистрофических заболеваний [34].

Эта группа патологий, как правило, имеет фазовость течения, чередование обострений и ремиссий. Применение продуктов ОТП без стандартизации их состава в разные сроки у таких пациентов чревато отсутствием эффекта от лечения и даже ухудшением состояния больных. Регенеративный эффект ОТП при лечении пациентов, например, на ранних стадиях остеоартроза может быть нивелирован из-за повышенного содержания в продукте веществ, оказывающих негативное воздействие на хондроциты [42, 44]. Таким образом, бездумное применение препаратов ОТП без стандартизации их состава, методик получения и способов применения для лечения определенных травматолого-ортопедических заболеваний обречено на провал.

Поэтому в последние годы и в России и за рубежом растет интерес именно к фундаментальному обоснованию эффективности применения препаратов ОТП в регенеративной медицине. Так, Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) в 2019 г. провела совместный симпозиум, направленный на выявление стратегий для получения высокого качества исследований аутологичных продуктов и поощрение работ, основанных на фактических данных использования этих препаратов, в частности препаратов ОТП [19]. Многочисленные лабораторные и экспериментальные исследования на животных поддерживают идею, что препараты ОТП могут иметь благоприятное воздействие на процесс заживления различных типов тканей опорно-двигательной системы [16, 28, 40].

Нужно отметить, что помимо ОТП в травматолого-ортопедической практике применяют и иные аутологичные препараты крови, которые не содержат тромбоцитарных концентратов [39, 43]. Они могут включать лизат тромбоцитов, аутологичный белковый раствор, аутологичную сыворотку, обедненную тромбоцитами плазму [45]. Для будущих систем классификации таких веществ, критически важно, охватить все препараты аутологичной крови.

При анализе литературы, посвященной применению ОТП в травматологии и ортопедии, выявлено, что только 10 % исследований включали четкое описание протокола подготовки и получения препаратов ОТП, которые могли бы использоваться для повторения метода последующими исследователями [21]. Только 16 % исследований предоставили количественные показатели состава конечного продукта ОТП. Безусловно, требуется комплексная и детально структурированная система, позволяющая проводить классификацию и стандартизировать методы получения таких продуктов, в том числе на основе predetermined characteristics цельной крови пациентов. Без единой системы достаточно сложно оценивать эффективность применения продуктов ОТП, что ставит под угрозу развитие этого важного направления регенеративной медицины.

### Заключение

В настоящее время не существует всеобъемлющей и общепринятой системы, позволяющей классифицировать препараты ОТП и другие препараты аутологичной крови. Существующие классификации отражают частные характеристики, главным образом включающие содержание в полученном продукте тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, тип активации тромбоцитов. Безусловно, качественный и количественный состав продуктов ОТП на этом не исчерпывается. Важными для получения препарата ОТП определенно состав считается и исходные параметры цельной крови пациента, все звенья получения конечного продукта — применяемые устройства, режимы их работы, емкости для забора, центрифугирования, транспортировки и введения препарата. Стандартизация этих процессов, разработка четких и удобных классификаций препаратов ОТП, методов получения и применения позволит объективно оценить их эффективность в клинических исследованиях. Фундаментальное обоснование применения в травматологии и ортопедии

препаратов аутологичной крови, в частности ОТП, с заданными качественными и количественными характеристиками позволит проанализировать результаты терапии и разработать стандартизированные и персонализированные подходы к лечению пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы.

### Литература

1. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Аминова З.М. и др. Применение тромбоцитарной аутоплазмы при лечении гонартроза и коксартроза // Практическая медицина. – 2013. – Т. 2. – № 1–2(69). – С. 17–20. [Ahmerov RR, Zarudij RF, Aminova ZM, et al. Use of thrombocytic autoplasm in treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. *Practical medicine*. 2013;2(1–2):17–20. (In Russ.)]
2. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Хайруллин Ф.Р. Применение технологии Plasmolifting в травматологии и восстановительной медицине // Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутологичной плазмы. Технология Плазмолифтинг Plasmolifting TM. – М., 2016. – С. 24–33. [Ahmerov RR, Zarudij RF, Hajrullin FR. Primenenie tekhnologii Plasmolifting v travmatologii i vosstanovitel'noj medicine. In: Sbornik metodicheskikh rekomendacij po primeneniyu trombocitarnoj autologichnoj plazmy. Tekhnologiya Plasmolifting Plasmolifting TM. Moscow; 2016:24–33. (In Russ.)]
3. Айрапетов Г.А. Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при заболеваниях и повреждениях крупных суставов // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 84–88. [Ajrapetov GA. Therapeutic potential of platelet-rich plasma in diseases and injuries of the large joints. *Medical Council*. 2019;(1):84–88. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-84-87>.
4. Егорихина М.Н. Использование компонентов крови в тканевой инженерии // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 14–23. [Egorihina MN. The use of blood components in tissue engineering. *Siberian medical review*. 2018;(3):14–23. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-14-23>.
5. Короткин А.А., Зыкин А.А., Захарова Д.В., Новикова Я.С. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы при замещении очага аваскулярного некроза головки бедренной кости аллотрансплантатами // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 115–122. [Korytkin AA, Zykin AA, Zaharova DV, Novikova YaS. Bone grafting enhanced by platelet-rich plasma in treatment of avascular necrosis of femoral head. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2018;24(1):115–122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-115-122>.
6. Маланин Д.А., Новочадов В.В., Демкин С.А. и др. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма

- в лечении пациентов с гонартрозом III стадии // Травматология и ортопедия России. – 2014. – Т. 3. – № 73. – С. 57–65. [Malanin DA, Novochadov VV, Demkin SA, et al. Autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with knee arthritis III stage. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2014;3(73):57–65. (In Russ.)]
7. Маланин Д.А., Норкин А.И., Трегубов А.С. и др. Применение PRP-терапии при тендинопатиях вращательной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – № 3. – С. 57–66. [Malanin DA, Norkin AI, Tregubov AS, et al. PRP-Therapy for tendinopathies of rotator cuff and long head of biceps. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2019;25(3):57–66. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-57-66>.
  8. Нестеренко В.А., Капатеев А.Е., Бялик Е.И. и др. Эффективность локальных инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы крови при синдроме сдавления ротаторов плеча // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С. 61–65. [Nesterenko VA, Kapateev AE, Byalik EI, et al. Efficiency of local injections of platelet-rich plasma in shoulder impingement syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):61–65. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-61-65>.
  9. Попов А.В., Попков Д.А., Кобызев А.Е. и др. Положительный опыт полнослойного замещения дефекта суставного хряща при использовании деградируемого имплантата с биоактивной поверхностью в сочетании с обогащенной тромбоцитами плазмой крови (экспериментальное исследование) // Гений Ортопедии. – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 392–397. [Popov AV, Popkov DA, Kobyzev AE, et al. Positive experience of full-layer filling of articular cartilage defect using a degradable implant with a bioactive surface in combination with platelet-rich blood plasma (experimental study) *Genij Ortopedii*. 2020;(3):392–397. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-3-392-397>.
  10. Панов А.А. Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами аутоплазма в хирургическом лечении дегенеративно-дистрофических повреждений сухожильно-мышечного комплекса // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 25–29. [Panov AA. Obogashchennaya lejkocitami i trombocitami autoplasma v hirurgicheskom lechenii degenerativno-distroficheskikh povrezhdenij suhozhil'no-myshechnogo kompleksa. *Medicina v Kuzbasse*. 2019;17(1):25–29. (In Russ.)]
  11. Панов А.А., Панова А.С., Бондарев О.И., Азаров П.А. Тромбоцитарные концентраты аутокрови в реконструктивной хирургии сухожилий (экспериментальная часть) // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 11–18. [Panov AA, Panova AC, Bondarev OI, Azarov PA. Platelet blood concentrate in reconstructive surgery of tendons (experimental part). *Medicina v Kuzbasse*. 2019;18(1):11–18. (In Russ.)]
  12. Рябинин С.В., Самодай В.Г. Использование аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении гонартроза // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – № 6. – С. 190–194. [Ryabinin SV, Samodaj VG. Using of autological platelet rich plasma for treatment of gonarthrosis. *Practical medicine*. 2018;16(6):190–194. (In Russ.)]
  13. Теплов О.В., Соловьев В.В., Масгутов Р.Ф. и др. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) в лечении латерального эпикондилита // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – № 7 (часть 2). – С. 86–89. [Teplov OV, Solov'ev VV, Masgutov RF, et al. Primenenie obogashchennoj trombocitami plazmy (PRP) v lechenii lateral'nogo epikondilita. *Practical medicine*. 2018;16(7. P.2):86–89. (In Russ.)]
  14. Теплов О.В., Теплова Ю.С., Плаксейчук Ю.А. и др. Методика применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в лечении пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Методические рекомендации. – Казань, 2017. – 19 с. [Teplov OV, Teplova YuS, Plaksejchuk YuA, et al. Metodika primeneniya autologichnoj bogatoj trombocitami plazmy v lechenii pacientov s osteoartrozom kolennyh sustavov. Metodicheskie rekomendacii. Kazan'; 2017. 19 s. (In Russ.)]
  15. Arirachakaran A, Sukthuyat A, Sisayanarane T. Platelet-rich plasma versus autologous blood versus steroid injection in lateral epicondylitis: systematic review and network meta-analysis. *J Orthop Traumatol*. 2016;17(2):101–112. <https://doi.org/10.1007/s10195-015-0376-5>.
  16. Arnoczky SP, Sheibani-Rad S. The basic science of platelet-rich plasma (PRP): what clinicians need to know. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2013;21(4):180–185. <https://doi.org/10.1097/JSA.0b013e3182999712>.
  17. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human s implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med*. 2014;42:1204–1210. <https://doi.org/10.1177/0363546514525593>.
  18. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, et al. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. 2012;28(3):429–439. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.10.018>
  19. Chu CR, Rodeo S, Bhutani N, et al. Optimizing clinical use of biologics in orthopaedic surgery: consensus recommendations from the 2018 AAOS/NIH U-13 Conference. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(2):e50–e63. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-18-00305>.
  20. Carr AJ, Murphy R, Dakin SG. Platelet-rich plasma injection with arthroscopic acromioplasty for chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015;43(12):2891–2897. <https://doi.org/10.1177/0363546515608485>.
  21. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, et al. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg*

- Am.* 2017;99(20):1769–1779. <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01374>.
22. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, et al. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(2):485–492. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4110-5>.
  23. Degen RM, Bernard JA, Oliver KS, Dines JS. Commercial separation systems designed for preparation of platelet-rich plasma yield differences in cellular composition. *HSS J.* 2017;13(1):75–80. <https://doi.org/10.1007/s11420-016-9519-3>.
  24. DeLong JM, Russell RP, Mazzoracca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy.* 2012;28(7):998–1009. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.04.148>.
  25. Dallari D, Stagni C, Rani N, et al. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J Sports Med.* 2016;44(3):664–671. <https://doi.org/10.1177/0363546515620383>.
  26. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27(3):158–167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>.
  27. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2015;43(7):1575–1582. <https://doi.org/10.1177/0363546515582027>.
  28. Hexter AT, Thangarajah T, Blunn G, Haddad FS. Biological augmentation of graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review. *Bone Joint J.* 2018;100-B(3):271–284. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B3.BJJ-2017-0733.R2>.
  29. Kingsley CS. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature.* 1954;173(4407):723–724. <https://doi.org/10.1038/173723a0>.
  30. Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, et al. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med.* 2013;41(3):625–635. <https://doi.org/10.1177/0363546512472975>.
  31. Laver L, Carmont MR, McConkey MO, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) as a treatment for high ankle sprain in elite athletes: a randomized control trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(11):3383–3392. <https://doi.org/10.1007/s00167-014-3119-x>.
  32. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(4):624–634. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9527-7>.
  33. Lana JFSD, Purita J, Paulus C, et al. Contributions for classification of platelet rich plasma – proposal of a new classification: MARSPILL. *Regen Med.* 2017;12(5):565–574. <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0042>.
  34. Liao H-T, Marra KG, Rubin JP. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014;20(4):267–276. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2013.0317>.
  35. Magalon J, Bausset O, Serratrice N, et al. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy.* 2014;30(5):629–638. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.02.020>.
  36. Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, et al. DEPA classification: A proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2(1):e000060. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2015-000060>.
  37. Mautner K, Malanga GA, Smith J, et al. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *PM&R.* 2015;7(4 Suppl):S53–S59. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.02.005>.
  38. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1185–1195. <https://doi.org/10.2174/138920112800624283>.
  39. Miroshnychenko O, Chang WT, Dragoo JL. The use of platelet-rich and platelet-poor plasma to enhance differentiation of skeletal myoblasts: implications for the use of autologous blood products for muscle regeneration. *Am J Sports Med.* 2017;45(4):945–953. <https://doi.org/10.1177/0363546516677547>.
  40. Padilla S, Orive G, Sanchez M, et al. Platelet-rich plasma in orthopaedic applications: evidence-based recommendations for treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(8):469–470. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-22-08-469>.
  41. Piuze NS, Dominici M, Long M, et al. Proceedings of the signature series symposium “cellular therapies for orthopaedics and musculoskeletal disease proven and unproven therapies-promise, facts and fantasy,” international society for cellular therapies, montreal, canada, may 2, 2018. *Cytotherapy.* 2018;20(11):1381–1400. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.09.001>.
  42. Roffi A, Di Matteo B, Krishnakumar GS, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rationale to evidence in the clinical practice. A systematic review. *Int Orthop.* 2017;41(2):221–237. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3342-9>.
  43. Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, et al. Platelet-rich plasma injections in acute muscle injury. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2546–2547. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1402340>.
  44. Simental-Mendía M, Vilchez-Cavazos JF, Peña-Martínez VM, et al. Leukocyte-poor platelet-rich

- plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(12):1723–1732. <https://doi.org/10.1007/s00402-016-2545-2>.
45. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilag.* 2013;21(11):1627–1637. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.07.017>.
46. Zhang JY, Fabricant PD, Ishmael CR, et al. Utilization of platelet-rich plasma for musculoskeletal injuries: an analysis of current treatment trends in the United States. *Orthop J Sports Med.* 2016;4(12):2325967116676241. <https://doi.org/10.1177/2325967116676241>.
47. Wu PI-K, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-rich plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2016;27(4):825–853. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.06.002>.
48. Wang D, Rodeo SA. Platelet-rich plasma in orthopaedic surgery: a critical analysis review. *JBJS Rev.* 2017;5(9):e7. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00024>.
49. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(11):1294–1299. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(97\)90187-7](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(97)90187-7).

#### ■ Информация об авторах

*Геннадий Петрович Котельников* — академик РАН, профессор, заведующий кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [g.p.kptelnikov@samsmu.ru](mailto:g.p.kptelnikov@samsmu.ru).

*Дмитрий Александрович Долгушкин* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [dodipesa@yandex.ru](mailto:dodipesa@yandex.ru).

*Владимир Анатольевич Лазарев* — аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [doc.lazarev@mail.ru](mailto:doc.lazarev@mail.ru).

*Александр Николаевич Братийчук* — доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и поликлинической хирургии ИПО. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [brat59@mail.ru](mailto:brat59@mail.ru).

*Кирилл Михайлович Богданов* — врач клинической лабораторной диагностики. ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина», Самара. E-mail: [bogdanovkm@sokb.ru](mailto:bogdanovkm@sokb.ru).

#### ■ Information about the authors

*Gennady P. Kotelnikov* — Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after academician A.F. Krasnov. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [g.p.kptelnikov@samsmu.ru](mailto:g.p.kptelnikov@samsmu.ru).

*Dmitry A. Dolgushkin* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after academician A.F. Krasnov. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [dodipesa@yandex.ru](mailto:dodipesa@yandex.ru).

*Vladimir A. Lazarev* — Postgraduate student of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after academician A.F. Krasnov. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [doc.lazarev@mail.ru](mailto:doc.lazarev@mail.ru).

*Alexander N. Bratiichuk* — Doctor of Medical Science, Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Polyclinic surgery of IPE. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [brat59@mail.ru](mailto:brat59@mail.ru).

*Kirill M. Bogdanov* — Clinical laboratory diagnostics doctor. Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia. E-mail: [bogdanovkm@sokb.ru](mailto:bogdanovkm@sokb.ru).

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПЛОСКО-ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ СТОП (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**П.В. Рыжов, Н.В. Пирогова, О.Д. Багдулина, А.В. Шмельков**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Рыжов П.В., Пирогова Н.В., Багдулина О.Д., Шмельков А.В. Способы лечения детей с плоско-вальгусной деформацией стоп (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 114–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.114-118>

Поступила: 03.06.2020

Одобрена: 24.07.2020

Принята: 14.09.2020

▪ В статье представлен обзор литературных источников по современным методам лечения детей с плоско-вальгусной деформацией стоп. Представлены основные понятия, этиология, патогенез заболевания, способы консервативного и оперативного лечения при деформации стоп у детей, сделан акцент на малоинвазивные вмешательства. Один из популярных на данный момент методов хирургической коррекции плоско-вальгусной деформации стоп у детей — подтаранный артролиз.

▪ **Ключевые слова:** плоско-вальгусная деформация стоп; дети; подтаранный артролиз; артродез стоп.

## FLAT AND VALGUS DEFORMATION OF FEET IN CHILDREN: WAYS OF TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

**P.V. Ryzhov, N.V. Pirogova, O.D. Bagdulina, A.V. Shmelkov**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Ryzhov PV, Pirogova NV, Bagdulina OD, Shmelkov AV. Flat and valgus deformation of feet in children: Ways of treatment (Literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):114–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.114-118>

Received: 03.06.2020

Revised: 24.07.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ The article reviews the literature devoted to modern methods of treating children with flat-valgus deformity of the feet. The basic concept, etiology, pathogenesis of the disease, methods of conservative and surgical treatment of feet deformities in children are given, conclusions on the topic are presented, special emphasis has been placed on minimally invasive intervention. Currently one of the most popular methods of surgical correction of flat-valgus deformity of the feet in children is subtalar arthroeresis.

▪ **Keywords:** flat and valgus deformation of feet; children; subtalar arthroeresis; artificial ankylosis of feet.

### Введение

Плоско-вальгусная деформация стоп — одна из часто встречаемых ортопедических патологий, которая выявляется на первичном осмотре у детского ортопеда. Распространенность заболевания очень высока [13, 14, 23, 24, 28]. Так, данная патология встречается у 81,2 % детей младшего возраста [2], в старших возрастных группах — примерно у 15 % взрослых людей. Несмотря на то что многие годы повсеместно разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые способы оперативного лечения данной патологии и совершенствуются уже ранее известные, диагностические критерии

и принципы лечения при плоскостопии продолжают оставаться актуальным предметом обсуждения.

### Этиология и патогенез

У детей младшего возраста к основным причинам уплощения свода стопы можно отнести избыточную толщину подкожного слоя в области подошвенной поверхности стопы и физиологическую *гипермобильность суставов*.

Существуют две основных теории развития плоскостопия. Первая, называемая «мышечной теорией», гласит о недоразвитии (гипоплазии) мышц, формирующих свод стопы, что

со временем ведет к уплощению свода и формированию плоскостопия [5, 18]. Авторы второй, так называемой «связочной теории», придерживаются мнения, что основная роль в формировании и поддержании продольного свода стопы отдана связкам и костям, а мышцы как динамический стабилизатор включаются в работу только при увеличении осевой нагрузки для поддержания баланса, к примеру, при прохождении по неровной поверхности для защиты связок от перегрузок и растяжения [10].

Считается, что задержка формирования нормального (физиологического) свода стопы может быть связана со множеством факторов. Один из них — генетические нарушения. В связи с этим не случайна и частота встречаемости семейных форм плоскостопия [28]. Отдельными вариантами заболевания являются тяжелые плоско-вальгусные деформации при синдромах Дауна, Эллерса – Данлоса. Перинатальные травмы ЦНС, могут быть дополнительным фактором, провоцирующим развитие деформации. Первичное поражение ЦНС в результате перинатальной травмы или при спондиломиелодисплазии реже становится ведущим фактором в этиопатогенезе плоскостопия, но не исключена вероятность того, что нейромышечные нарушения могут играть в его развитии большую роль [4].

Несомненно, важную роль в развитии деформации стоп играет ожирение, при котором вероятность возникновения плоскостопия возрастает в разы [11, 13]. Как правило, у пациентов с ожирением снижена двигательная активность, что в дальнейшем приводит к усугублению течения плоскостопия [1, 19, 30].

Определенное место в развитии ригидных, болезненных форм деформации занимает тарзальная коалиция [12, 17]. Тарзальная коалиция — патологический вид формирования стопы, при котором возникает сращение между двумя и более костями предплюсны [20]. Может быть представлена в виде синдесмоза, синхондроза или синостоза [27]. Причины тарзальной коалиции в полной мере до конца не изучены, нарушение возникает как врожденная аномалия развития костей стопы. Несмотря на то что коалиция присутствует уже при рождении человека, синостоз, как правило, развивается гораздо позднее в процессе роста сегмента [28]. Обычно при рождении и начале роста ребенка данная патология протекает бессимптомно, однако к подростковому возрасту начинает проявляться болями и развитием деформации стоп [28, 29].

В отдельных случаях плоско-вальгусные деформации могут быть связаны с травма-

тическим повреждением сухожилий, связок и костей стопы [16, 17], такие варианты деформации чаще являются односторонними. Редкими причинами развития плоскостопия являются ревматоидный артрит или иные системные заболевания соединительной ткани [18].

## Лечение

Существуют консервативные и оперативные методы лечения при плоскостопии. Основной целью *консервативного лечения*, помимо уменьшения интенсивности болевого синдрома и компенсации деформации, является также снижение риска развития вторичных деформаций.

Распространенным способом коррекции деформаций как продольного, так и поперечного сводов стопы считается ортезирование. В настоящее время известно огромное множество видов ортезов, таких как вкладыши под продольный и поперечные своды, подпяточники для снижения пяточной нагрузки, межпальцевые прокладки.

По некоторым данным индивидуальные стельки способны улучшить функциональные показатели стопы и снизить болевой синдром. Многие авторы утверждают, что регулярное ношение индивидуальных стелек может значительно снизить усталость ног и предупредить развитие плоскостопия благодаря расслаблению перегруженных мышц и включению в работу менее задействованных мышечных групп [6–8, 25]. Однако при неконтролируемом бездумном использовании стелек, как единственном виде консервативного лечения деформации, могут возникать осложнения в виде гипотрофии мышц, поддерживающих свод стопы [9].

Однозначного мнения по поводу эффективности и необходимости применения ортопедических стелек так и не существует. Некоторые специалисты полагают, что использование ортезов не несет никакого вреда. Однако, в некоторых исследованиях показано, что применение ортезов у детей с нефиксированным (мобильным) плоскостопием неэффективно [7, 31].

Подавляющее большинство ортопедов придерживается комплексного подхода к консервативному лечению, что подразумевает не только ношение корректирующих стелек, но и выполнение различных комплексов физических упражнений, направленных на укрепление перонеальной группы мышц, передней и задней большеберцовых мышц, растягивание икроножных мышц [5].

Для комплексной консервативной терапии также рекомендуется последовательное применение физиотерапевтических воздействий [8, 24]. Предлагаются аппликации с парафин-озокеритом, ультрафонофорез с противовоспалительными или спазмолитическими препаратами, электрофорез с прокаинамом (новокаином) или йодидом калия, различные виды ножных ванн. Также в варианты комплекса может входить электростимуляция перонеальных мышц, массаж как дополнительный вариант пассивного улучшения кровообращения. Однако следует отметить, что физиотерапевтические методы лечения с позиции доказательной медицины имеют невысокий уровень доказательности.

Несмотря на огромное множество различных вариантов и комбинаций консервативного лечения, в некоторых случаях улучшение в виде исчезновения болевого синдрома и изменения показателей деформации не наступает или, напротив, активно прогрессирует. В таких случаях приходится прибегать к оперативному лечению.

*Хирургическое лечение.* Хирургические способы лечения делятся на две основные группы — мягкотканые и костные вмешательства, последние же в свою очередь на внесуставные и внутрисуставные.

К внесуставным методам хирургического вмешательства относится подтаранный артролиз. Эта методика хирургической коррекции деформации является малоинвазивной в отличие от различных видов остеотомий костей стопы. Основное преимущество данного метода — это свойство имплантата предотвращать пронационную ротацию пяточной кости вокруг таранной, что позволяет обеспечить достаточную супинацию, тем самым значительно поднять свод стопы, устранить вальгусную установку пятки, не затрагивая костные структуры и не нарушая их анатомии. Преимуществом данного способа заключается в том, что он не требует длительной реабилитации [26].

Исторически суть этого метода известна с E.F. Chambers, который в 1946 г. предложил использовать для этого костный трансплантат [12]. В свое время D.S. Grice для артродеза пяточно-таранного сустава с целью коррекции вальгусной деформации при плоскостопии паралитического генеза предлагал использование костного аутотрансплантата, взятого из костей голени пациента, преимущественно малоберцовой кости [15]. Основными минусами операции были трудность в точности размера забираемого трансплантата по отношению к диаметру подтаранного синуса,

необходимость выполнения дополнительных разрезов и дополнительной фиксации спицами для предотвращения миграции трансплантата.

Вторая волна популярности подтаранного артролиза была зафиксирована в США, после того как S.I. Subotnick [27] описал внедрение конусовидного силиконового имплантата в sinus tarsi. В 1976 г. P.A. Smith было описано внедрение и импакция полиэтиленового блока в подтаранный синус [20]. Через некоторое время R. Lundeen [19, 21] предложил видоизменить одну из частей блока для улучшения результатов коррекции деформации. На данный момент времени ортопеды чаще используют имплантаты конусовидной или пирамидальной формы, изготовленные из сплавов титана. Они являются анатомически более «правильными» и не доставляют сложности в установке.

Однако, несмотря на эффективность данного метода хирургического лечения, зачастую он не проводится изолированно и комбинируется с различными видами сухожильно-мышечной пластики на стопах. Одним из таких стал авторский способ, заключающийся в транспозиции и тенодезе сухожилия передней большеберцовой мышцы в расщеп ладьевидной кости. Данный метод был разработан в Клиниках СамГМУ на кафедре травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова и приобрел широкую известность в ортопедических кругах.

К основным *внутрисуставным вмешательствам* относится трехсуставной артродез стопы [22, 32]. К этому понятию относится артродезирование трех суставов: таранно-пяточного, таранно-ладьевидного и пяточно-кубовидного. На данный момент времени этот вид оперативного лечения стал более популярным в отличие от артродеза только таранно-пяточного сустава. Установлено, что таранно-пяточный артродез, дающий первично положительный результат, в скором времени проявляется болями в области шопарова сустава вследствие нарушения целостности его при артродезировании изолированно таранно-пяточного сустава [3, 21]. В связи с этими обстоятельствами все чаще можно столкнуться с отрицательным отношением к клиновидной резекции стопы, при которой сохраняются части суставов, вследствие чего не наступает сращения костей, сохраняется подвижность на всем протяжении линии остеотомии и остаются или вновь появляются боли в стопе.

После любого вида оперативной коррекции требуется наложение жесткой иммобилизации. Как правило, в раннем послеопера-

ционном периоде все прибегают к стандартной схеме медикаментозного сопровождения: антибактериальная, противовоспалительная, обезболивающая терапия. После снятия иммобилизации рекомендуется проведение реабилитационного лечения.

## Заключение

Своевременное выявление и комплексное лечение пациентов с плоско-вальгусной деформацией стоп способствует не только снижению болевого синдрома, компенсации дефекта, но и снижает риск развития вторичных деформаций.

В случае отсутствия успеха консервативной терапии следует прибегать к хирургическому лечению. Одним из наиболее популярных, широко используемых, малотравматичных, не требующих длительной реабилитации методов хирургической коррекции плоскостопия является подтаранный артролиз. Однако, несмотря на эффективность данного метода хирургического лечения, зачастую он не проводится изолированно и комбинируется с различными видами сухожильно-мышечной пластики, что позволяет добиться лучших результатов лечения и в значительной мере улучшить качество жизни пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

- Александров В.В., Алгазин А.И. Основы восстановительной медицины и физиотерапии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Aleksandrov VV, Algazin AI. Osnovy vosstanovitel'noj mediciny i fizioterapii. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
- Болотов А.В. Комплексное лечение плоско-вальгусной деформации стоп у детей и подростков с учетом состояния нейромышечного аппарата нижних конечностей: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. [Bolotov AV. Kompleksnoe lechenie plosko-val'gusnoj deformacii stop u detej i podrostkov s uchetom sostoyaniya nejromyshechnogo apparata nizhnih konechnostej [dissertation]. Moscow; 2015. (In Russ.)]
- Вавилов М.А., Бландинский В.Ф., Громов И.В. и др. Артродезирующие операции у детей старше 10 лет с деформациями стоп различной этиологии // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова. – 2016. – № 3. – С. 35–38. [Vavilov MA, Blandinskij VF, Gromov IV, et al. Arthrodesing surgeries in children above 10 years of age with feet deformities of various etiologies. *Orthopaedic Genius*. 2016;(3):35–38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2016-3-35-38>.
- Горбатенко А.И., Сикилинда В.Д., Дубинский А.В. Ортопедическая обувь для функциональной терапии плоскостопия // Известия Южного федерального университета. – 2012. – № 9(134). – С. 89–92. [Gorbatenko AI, Sikilinda VD, Dubinskij AV. Ortopedicheskaya obuv' dlya funkcional'noj terapii ploskostopiya. *Izvestiya SFedU. Engineering Sciences*. 2012;(9):89–92. (In Russ.)]
- Ефимов А.П. Клинически значимые параметры походки // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 1(63). – С. 60–65. [Gorbatenko AI, Sikilinda VD, Dubinskij AV. Clinically significant parameters of gait. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;(1):60–65. (In Russ.)]
- Лапкин Ю.А., Кенис В.М. Варианты статической плоско-вальгусной деформации стоп тяжелой степени у детей / Материалы II Евразийского конгресса и II съезда травматологов-ортопедов Кыргызстана; Июль 6–9, 2011; Иссык-Куль // Медицина Кыргызстана. – 2011. – № 4. – С. 176. [Lapkin YuA, Kenis VM. Varianty staticheskoj plosko-val'gusnoj deformacii stop tyazhelej stepeni u detej. In: Materialy II Evraziyskogo kongressa i II s'ezda travmatologov-ortopedov Kyrgyzstana; 2011 July 6–9; Issyk-Kul. *Medicina Kyrgyzstana*. 2011;(4):176. (In Russ.)]
- Мицкевич В.А. Ортопедия первых шагов. – М.: Бинном, 2013. [Mickevich VA. Ortopediya pervyh shagov. Moscow: Binom; 2013. (In Russ.)]
- Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina. Nacional'noe rukovodstvo. Ed. by G.N. Ponomarenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)]
- Alvarez RG, Marini A, Schmitt C, Saltzman CL. Stage I and II posterior tibial tendon dysfunction treated by structured nonoperative management protocol: an orthosis and exercise program. *Foot Ankle Int*. 2006;27(1):2–8. <https://doi.org/10.1177/107110070602700102>.
- Brewerton DA, Sandifer PH, Sweetnam DR. "Idiopathic" pes cavus: an investigation into its aetiology. *Br Med J*. 1963;2(5358):659–661. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5358.659>.
- Carr JB 2<sup>nd</sup>, Yang S, Lather LA. Pediatric pes planus: A state-of-the-art review. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20151230. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1230>.
- Chambers EFS. An operation for the correction of flexible flat feet of adolescents. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1946;54:77–86.
- Chang JH, Wang S-H, Kuo C-L, et al. Prevalence of flexible flatfoot in Taiwanese school-aged children in relation to obesity, gender and age. *Eur J Pediatr*. 2010;169(4):447–452. <https://doi.org/10.1007/s00431-009-1050-9>.
- Dare DM, Dodwell ER. Pediatric flatfoot: cause, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(1):93–100. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000039>.

15. Grice DS. An extra-articular arthrodesis of subastragalar joint for correction of paralytic feet in children. *J Bone Joint Surg Am.* 1952;34A(4):927–940;passim.
16. Giannini S, Catani F, Ceccarelli F, et al. Kinematic and isokinetic evaluation of patients with flat foot. *Ital J Orthop Traumatol.* 1992;18(2):241–251.
17. Hamel J. Resection of talocalcaneal coalition in children and adolescents without and with osteotomy of the calcaneus. *Oper Orthop Traumatol.* 2009;21(2):180–192. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00064-009-1706-7>.
18. Hunt AE, Smith RM. Mechanics and control of the flat versus normal foot during the stance phase of walking. *Clin biomech (Bristol, Avon).* 2004;19(4):391–397. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2003.12.010>.
19. Kernbach KJ, Blitz NM. The presence of calcaneal fibular remodeling associated with middle facet talocalcaneal coalition: a retrospective CT review of 35 feet. Investigations involving middle facet coalitions. Part II. *J Foot Ankle Surg.* 2008;47(4):288–294. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2008.04.004>.
20. Kulcu DG, Yavuzer G, Sarmer S, Ergin S. Immediate effects of silicone insoles on gait pattern in patients with flexible flatfoot. *Foot Ankle Int.* 2007;28(10):1053–1056. <https://doi.org/10.3113/FAI.2007.1053>.
21. Lundeen R. The Smith STA-peg operation for hypermobile pes planovalgus in children. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1985;75(4):177–183. <https://doi.org/10.7547/87507315-75-4-177>.
22. Miller F. Foot and ankle procedures. In: Miller F. Cerebral palsy. New York: Springer-Verlag; 2004. P. 979–1023.
23. Nachbauer W, Nigg BM. Effects of arch height of the foot on ground reaction forces in running. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(11):1264–1269.
24. Pellegrin de M. Subtalar screw-arthroereisis for correction of flat foot in children. *Orthopade.* 2005;34(9):941–953. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00132-005-0835-4>.
25. Rao UB, Joseph B. The influence of footwear on the prevalence of flat foot. A survey of 2300 children. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74(4):525–527. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.74B4.1624509>.
26. Smith PA, Millar EA, Sullivan RC. STA-peg arthroereisis for treatment of the planovalgus foot in cerebral palsy. *Clin Podiatr Med Surg.* 2000;17(3):459–469.
27. Subotnick SI. The subtalar joint lateral extra-articular arthroereisis: a preliminary report. *J Am Podiatry Assoc.* 1974;64(9):701–709. <https://doi.org/10.7547/87507315-64-9-701>.
28. Smyth NA, Aiyer AA, Kaplan JR, et al. Adult-acquired flatfoot deformity. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27(4):433–439. <https://doi.org/10.1007/s00590-017-1945-5>.
29. Villarroya MA, Esquivel JM, Tomás C. Assessment of the medial longitudinal arch in children and adolescents with obesity: footprints and radiographic study. *Eur J Pediatr.* 2009;168(5):559–567. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0789-8>.
30. Vittore DA, Patella V, Petrera M. Extensor deficiency: first cause of childhood flexible flat foot. *Orthopedics.* 2009;32(1):28–35. <https://doi.org/10.3928/01477447-20090101-26>.
31. Wenger DR, Mauldin D, Speck G, et al. Corrective shoes and inserts as treatment for flexible flat foot in infants and children. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71(6):800–810.
32. Yoo WJ, Chung CY, Choi IH, et al. Calcaneal lengthening for the planovalgus foot deformity in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop.* 2005;25(6):781–785. <https://doi.org/10.1097/01.bpo.0000184650.26852.37>.

#### ■ Информация об авторах

*Павел Викторович Рыжов* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова, заведующий детским травматолого-ортопедическим отделением Клиник СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: ortos1@yandex.ru.

*Наталья Владимировна Пирогова* — врач-ординатор детского травматолого-ортопедического отделения Клиник СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: pirog@yandex.ru.

*Ольга Дмитриевна Багдулина* — заочный аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова, врач травматолог-ортопед детского травматолого-ортопедического отделения Клиник СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. Email: Olga.bag.724@mail.ru.

*Андрей Владимирович Шмельков* — врач — травматолог-ортопед детского травматолого-ортопедического отделения Клиник СамГМУ. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. Email: phenicks-fire@mail.ru.

#### ■ Information about the authors

*Pavel V. Ryzhov* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after academician A.F. Krasnov, Head of Children's Traumatology and Orthopedic Department of Clinics of Samara State Medical University. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: ortos1@yandex.ru.

*Nataliya V. Pirogova* — Medical Resident of Children's Traumatology and Orthopedic Department, Clinics of Samara State Medical University. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: pirog@yandex.ru.

*Olga D. Bagdulina* — Postgraduate student, Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after academician A.F. Krasnov, Trauma orthopaedist of Children's Traumatology and Orthopedic Department of Clinics of Samara State Medical University. Samara State Medical University, Samara, Russia. Email: Olga.bag.724@mail.ru.

*Andrey V. Shmelkov* — Trauma orthopaedist of Children's Traumatology and Orthopedic Department of Clinics of Samara State Medical University. Samara State Medical University, Samara, Russia. Email: phenicks-fire@mail.ru.

## СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕРРИТОРИИ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

**Р.Д. Андреева, Р.С. Низамова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Андреева Р.Д., Низамова Р.С. Состояние онкологической помощи больным раком предстательной железы на территории Самарской области в зависимости от возраста и метода лечения // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 119–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.119-124>

Поступила: 22.07.2020

Одобрена: 27.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Актуальность.** Рак предстательной железы (РПЖ) находится на втором месте по распространенности у мужского населения. По данным некоторых авторов, РПЖ является наиболее часто определяемым видом злокачественной опухоли у мужчин. В 2012 г. число мужчин, заболевших раком предстательной железы во всем мире, достигло 1,1 млн, что составляет 15 % всех злокачественных новообразований у мужчин.

**Цель:** оценка показателей выживаемости больных раком предстательной железы на уровне Самарской области за период с 2010 по 2014 г. в зависимости от возраста и проведенного лечения.

**Материалы и методы исследования.** За 2010–2014 гг. выявлено 5220 больных с диагнозом РПЖ. Среди них 4393 человека (84,2 %) — городские жители, 827 мужчин из сельской местности (15,8 %). Средний возраст исследуемых — 69,8 года.

**Результаты.** При анализе распределения пациентов на возрастные группы отмечено, что самую многочисленную группу составили мужчины в возрасте 65–74 года — 40,7 % (2126 пациентов). Установлено также, что с повышением возраста прослеживается снижение как наблюдаемой, так и скорректированной выживаемости. В связи с повышением количества коморбидных заболеваний с увеличением возраста, наблюдаемая выживаемость значительно ниже скорректированной. При проведении радикальной простатэктомии продемонстрированы высокие показатели 5-летней скорректированной выживаемости. Аналогичные результаты получены при сочетании оперативного лечения с лекарственным (гормональным) и лучевым лечением. Сочетание РПЭ с лучевой или гормональной терапией может быть использовано в качестве мультимодального лечения при РПЖ высокого и очень высокого риска. Орхэктомия чаще всего применялась у пациентов с распространенными формами РПЖ. При этом получены более низкие показатели выживаемости (53,5 %).

**Заключение.** Анализируя показатели выживаемости, можно усовершенствовать организацию противораковой борьбы путем выявления групп риска развития заболевания, выбора наиболее оптимальных методов лечения и их индивидуализации.

▪ **Ключевые слова:** скорректированная выживаемость; рак предстательной железы; популяционное исследование; Самарская область.

## CANCER CARE FOR PATIENTS WITH PROSTATE CANCER IN THE SAMARA REGION DEPENDING ON AGE AND METHOD OF TREATMENT

**R.D. Andreeva, R.S. Nizamova**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Andreeva RD, Nizamova RS. Cancer care for patients with prostate cancer in the Samara Region depending on age and method of treatment. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):119–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.119-124>

Received: 22.07.2020

Revised: 27.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **Relevance.** Prostate cancer (PCa) is the second most common disorder in the male population. According to some authors, prostate cancer is the most commonly defined type of malignant tumor in men. In 2012, the number of men with prostate cancer worldwide reached 1.1 million, which is 15% of all male malignancies.

**Objective:** to assess the survival rates of patients with prostate cancer in the Samara Region over the period 2010–2014 taking into consideration their age and the given treatment.

**Materials and methods.** 5220 patients with prostate cancer were identified through 2010–2014. Of these, 4393 people (84.2%) were urban residents, 827 were from rural areas (15.8%). The average age of the subjects was 69.8 years.

**Results.** Analysis of age distribution demonstrated that the largest group consisted of men aged 65–74 years which is 40.7% (2126 patients). It was found that with increasing age, there was a decrease in both HB and CO. Due to the increase in the number of comorbid diseases with the increase of age the observed survival rate appeared significantly lower than the adjusted one. Radical prostatectomy (RP) resulted in high rates of 5-year adjusted survival. Similar results were obtained in the combination of surgical treatment and drug (hormonal) and radiation treatment. Combining RP with radiation or hormone therapy can be used as a multimodal treatment for high and very high risk PCa. In some patients, radiotherapy was included in the treatment regimen, and it proved its effectiveness. Orchiectomy was often used in patients with advanced prostate cancer. However survival rate became less (53.5%).

**Conclusion.** By analyzing survival rates, it is possible to improve the organization of anticancer control by identifying risk groups for the development of the disease, choosing the optimal methods of treatment and their individualization.

■ **Keywords:** adjusted survival; prostate cancer; population study; Samara Region.

## Введение

Как предстательной железы (РПЖ) находится на втором месте по распространенности у мужского населения [20]. В 2012 г. число мужчин, заболевших РПЖ во всем мире, достигло 1,1 млн, что составляет 15 % всех злокачественных новообразований у мужчин [10]. Такой интенсивный рост заболеваемости во многом объясняется проводимыми во всем мире скрининговыми мероприятиями, направленными на раннее выявление локализованных форм РПЖ.

К факторам риска развития РПЖ, несомненно, относят наследственность, наличие у родственников I степени родства РПЖ, рака молочной железы и/или яичников, герминальной мутации в гене *BRCA2*, а также другие факторы, такие как возраст, риск заболевания с возрастом повышается [2].

Главной эпидемиологической особенностью РПЖ является почти исключительное поражение лиц пожилого возраста. Риск заболеть до 40 лет составляет примерно 1 : 10000, в то время как на протяжении всей жизни каждому шестому мужчине будет поставлен диагноз рака простаты. Среди всех больных РПЖ мужчины в возрасте до 50 лет составляют лишь 0,1 %. Существенное увеличение риска заболевания наблюдается лишь после 60 лет. Средний возраст больных РПЖ варьирует от 72 до 74 лет [14, 18].

Гистологические изменения предстательной железы, соответствующие диагнозу «рак», имеют 75 % мужчин в возрасте 85 лет и старше. При этом процент обнаружения злокачественного поражения простаты в численном выражении примерно соответствует возрасту обследуемых, то есть составляет 30 % для 30-летних и 50 % — для 50-летних людей [19]. В подавляющем большинстве случаев (90–97 %) присутствие островков зло-

качественного роста в простате не приводит к выраженной клинической манифестации, не требует никакого медицинского вмешательства. В связи с этим, одной из проблем лечения больных РПЖ является определение пропорции мужчин, нуждающихся в соответствующих лечебных мероприятиях при наличии островков малигнизации в ткани предстательной железы [3, 12, 14].

Следует отметить и то, что большинство пациентов положительно отвечают на проводимую терапию. Однако у 15 % пациентов заболевание прогрессирует. Около 20 % всех мужчин с диагнозом РПЖ имеют высокий и очень высокий риск рецидива заболевания. Согласно Европейским клиническим рекомендациям 2019 г., высокий риск рецидива рака имеют мужчины на стадии T2c, с уровнем ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона >7. Очень высокий риск рецидива при местнораспространенном процессе (либо при наличии метастазов в региональные лимфатические узлы), при любом уровне ПСА, любом индексе Глисона. Идентификация этих пациентов крайне важна, так как для их лечения возможно использование комплексной терапии, с ориентиром как на местные, так и на системные факторы заболевания [8, 16].

**Цель исследования** — расчет и оценка показателей выживаемости больных раком предстательной железы в Самарской области за период с 2010 по 2014 г. с учетом возраста больных и в зависимости от проведенного лечения.

## Материалы и методы исследования

Основой настоящей работы стали сведения о впервые установленных в 2010–2014 гг. случаях РПЖ, зарегистрированных в базе данных популяционного ракового регистра Самарского областного онкологического дис-

пансера. За данный период выявлено 5220 пациентов с диагнозом РПЖ. Из этой группы исключены пациенты с первично-множественным раком и иногородние больные. Среди них 4393 человека (84,2 %) — городские жители, 827 пациентов из сельской местности (15,8 %). В 97,8 % случаев была проведена гистологическая верификация диагноза. Производилась тщательная выверка базы данных пациентов, взятых на учет с диагнозом РПЖ, в которой в случае смерти указана дата и ее причина. В результате была создана прослеженная компьютерная база данных больных раком предстательной железы в популяционном раковом регистре Самарского областного клинического онкологического диспансера. Дата начала исследования 01.01.2010, дата его окончания — 31.12.2019.

Для расчета выживаемости был использован актуариальный метод. Для оценки достоверности сравнения полученных показателей — критерии  $Z$  и  $p$  [1, 4].

## Результаты и их обсуждение

При изучении однолетних и пятилетних показателей кумулятивной выживаемости больных РПЖ в Самарской области за период с 2010 по 2014 г. были установлены более высокие значения скорректированной выживаемости (СВ) относительно наблюдаемой выживаемости (НВ). Данное обстоятельство говорит о наличии интеркуррентных причин смерти при злокачественных опухолях данной локализации. Диапазон разницы составил от 3,2 % (однолетняя выживаемость) до 14,0 % (пятилетняя) (табл. 1). По результатам нашего исследования в регионе с 01.01.2010 по 31.12.2019 от других причин умерли 1107 из 5220 больных РПЖ с впервые установленным диагнозом.

При анализе распределения пациентов на возрастные группы отмечено, что самую многочисленную группу составили мужчины в возрасте 65–74 лет — 40,7 % (2126 исследуемых). Реже РПЖ встречался у пациентов 55–64 и 75–84 лет — 26 и 26,6 % соответственно. Количество больных до 55 лет — 167 мужчин (3,2 %), старше 85 лет — 183 (3,5 %). Средний возраст исследуемых — 69,8 года.

Самому молодому пациенту было 36 лет, при этом у него имелось сопутствующее заболевание (ВИЧ-инфекция), которое, скорее всего, и привело к развитию РПЖ в таком молодом возрасте и стало причиной гибели пациента.

Возраст самого пожилого пациента на момент постановки диагноза составил 99 лет,

Таблица 1 / Table 1

**Выживаемость больных раком предстательной железы на территории Самарской области, %**

**Survival of patients with prostate cancer in the Samara Region, %**

Период наблюдения (в годах)	Наблюдаемая выживаемость ( $P \pm m$ )	Скорректированная выживаемость ( $P \pm m$ )
1	89,1 ± 0,4	92,3 ± 0,4
2	80,2 ± 0,5	86,1 ± 0,5
3	73,6 ± 0,6	82,2 ± 0,5
4	68,0 ± 0,7	79,2 ± 0,6
5	62,6 ± 0,7	76,6 ± 0,7

у него установлена II стадия заболевания. При этом никакие лечебные мероприятия по отношению к нему не предпринимались, он умер в возрасте 101 года от сопутствующих заболеваний системы кровообращения.

Анализ пятилетней выживаемости больных РПЖ на территории Самарской области в зависимости от возраста показал, что с повышением возраста наблюдается снижение как НВ, так и СВ (табл. 2).

Исследованием выявлены достоверные отличия показателей НВ возрастных групп до 55 лет и 65–74 лет (73,7 и 65,6 %;  $Z = 3,96$ ,  $p < 0,01$ ), а также больных в возрасте 85 лет и старше по сравнению с группой пациентов 75–84 лет (32,5 и 52,6 %;  $Z = 5,38$ ,  $p < 0,001$ ).

При сравнении скорректированной выживаемости больных в возрастной группе до 55 лет и пациентов 85–100 лет достоверных различий выявлено не было (78,5 и 69,9 %;  $Z = 1,65$ ;  $p > 0,05$ ).

Таблица 2 / Table 2

**Пятилетняя выживаемость больных раком предстательной железы на территории Самарской области в зависимости от возраста, %**

**5-year survival rate of patients with prostate cancer in the Samara Region, depending on age, %**

Возраст (в годах)*	Наблюдаемая выживаемость ( $P \pm m$ )	Скорректированная выживаемость ( $P \pm m$ )
15–54	73,7 ± 3,4	78,5 ± 3,2
55–64	70,6 ± 1,2	78,4 ± 1,1
65–74	65,6 ± 1,0	77,2 ± 0,9
75–84	52,6 ± 1,3	74,3 ± 1,3
85–100	32,5 ± 3,5	69,9 ± 4,1

\* Распределение пациентов по возрасту согласно ICSS (International Cancer Survival Standards).

\* Age distribution of patients according to ICSS (International Cancer Survival Standards).

Таблица 3 / Table 3

Пятилетняя скорректированная выживаемость больных раком предстательной железы, в зависимости от проведенного лечения в Самарской области и Республике Беларусь

5-year adjusted survival of patients with prostate cancer, depending on the treatment carried out in the Samara Region and in the Republic of Belarus

Вид лечения	Рак предстательной железы, установленный в 2010–2014 гг. в Самарской области				Рак предстательной железы, установленный в 2007–2012 гг. в Республике Беларусь [5]			
	Все стадии		I–II стадия		Все стадии		I–II стадия	
	показатель	ошибка	показатель	ошибка	показатель	ошибка	показатель	ошибка
Простатэктомия	95,1	0,7	97,5	0,6	98,6	0,5	98,3	0,6
Лучевая терапия	83,7	0,9	90,9	1,1	96,7	3,2	95,3	3,4
Простатэктомия и лучевая терапия	93,9	1,2	94,4	1,8	90,7	6,0	94,6	4,0
Орхэктомия и лучевая терапия	68,6	3,2	77,1	6,4	96,5	1,5	97,3	2,7
Простатэктомия и лекарственная гормональная терапия	86,9	3,9	88,4	5,5	88,7	5,2	97,3	1,9
Химиолучевая терапия	41,5	7,3	70,1	6,4	87,5	2,6	91,7	3,3
Только гормональная терапия, включая орхэктомию	53,5	3,8	71,7	1,9	55,4	3,6	75,6	5,5
Все виды лечения	50,3	13,4	50,0	35,4	83,9	1,3	93,0	1,2

В табл. 3 представлены показатели пятилетней скорректированной выживаемости больных РПЖ на территории Самарской области за 2010–2014 гг. в зависимости от проведенного лечения.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является золотым стандартом при лечении пациентов с локализованным РПЖ. Однако в последнее время рядом исследователей предприняты первые достаточно успешные попытки выполнения этого оперативного вмешательства и при местно-распространенном раке, в качестве первого этапа мультимодального лечения при РПЖ [11, 15, 21].

Наряду с отмеченным, РПЭ представляется технически сложным оперативным вмешательством и сопряжена с определенными осложнениями и нежелательными явлениями. Их частота и степень выраженности зависят от многих факторов, главные из которых — стадия заболевания, возраст пациента, методика оперативного вмешательства и опыт хирурга [9, 13, 17].

Онкологическая эффективность РПЭ определяется отдаленной выживаемостью пациентов. По некоторым данным зарубежных авторов, общая пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет 78–91 % и зависит не только от прогрессии рака простаты, но и в значительной степени

от возраста и сопутствующих заболеваний оперируемых [7].

Интересный факт отмечен F. Abdollah и соавт. [6]. В ряде случаев для пациентов до 70 лет рекомендовано прибегнуть к РПЭ ввиду более высокой вероятности летального исхода от РПЖ, тогда как у пациентов в возрасте 70 лет и старше лучевая терапия эквивалентна РПЭ на первом этапе лечения.

Все пациенты в нашем исследовании были поделены на группы в зависимости от метода лечения. Самую многочисленную группу составили больные после лучевой терапии — 1780 человек (34,1 %). Радикальное хирургическое лечение проводилось 1130 пациентам (21,7 %). На гормональном лечении находилось 754 человека (14,4 %), из которых 182 мужчинам потребовалась максимальная андрогенная блокада. Химиотерапевтическое лечение применялось у 142 человек. Терапия высокочастотным ультразвуком выполнена 91 больному.

Общая пятилетняя выживаемость больных РПЖ в Самарской области за 2010–2014 гг. составила 76,6 %.

Как известно, наибольшее значение в результатах выживаемости имеет стадия заболевания и морфологическая структура опухоли.

Показатели пятилетней скорректированной выживаемости в Самарской области

наиболее высокими оказались при проведении РПЭ (95,1 %), средний возраст пациентов — 64,5 года. При этом основную массу составили больные II стадией заболевания (57,2 %), 26,7 % оперированных с установленной III стадией. Реже всего РПЭ проводилась пациентам с I и IV стадией РПЖ (10,8 и 5,3 % соответственно).

Нами была изучена выживаемость при РПЭ, сопряженной с лучевым лечением и лекарственной гормоноредукцией. Показатели были равны 93,9 и 86,9 % соответственно. Использование таких видов комбинированной терапии обосновано при РПЖ высокого и очень высокого риска — при значениях ПСА >20 нг/мл, высокой степени злокачественности клеток, наличии местнораспространенного процесса [2].

Результаты скорректированной выживаемости при проведении только лучевой терапии оказались равны 83,7 %. Средний возраст пролеченных — 67,9 года. Чаще всего лучевая терапия проводилась при II и III стадиях — 40,4 и 36,8 %, при I и IV стадиях — 8,3 и 14,5 % соответственно.

Наиболее низкие показатели выявлены при проведении химиолучевой терапии — 41,5 %, причем ее эффективность повышалась при использовании в лечении локализованного РПЖ до 70,1 %.

Результаты химиолучевой терапии сопоставимы с максимальной андрогенной блокадой (70,1 и 71,7 %). Выживаемость при проведении гормональной терапии так же повышалась при ее назначении на ранних стадиях заболевания.

Невысокие результаты выживаемости после химиолучевой и гормональной терапии связаны использованием этих методов в лечении пациентов с запущенными формами РПЖ.

## Заключение

При изучении однолетних и пятилетних показателей кумулятивной выживаемости больных РПЖ в Самарской области за исследуемый период были установлены более высокие значения скорректированной выживаемости относительно наблюдаемой, что связано с наличием интеркуррентных причин смерти.

При анализе распределения пациентов РПЖ на возрастные группы самую многочисленную группу составили мужчины в возрасте 65–74 лет — 40,7 % (2126 мужчин).

С повышением возраста наблюдается снижение показателей как НВ, так и СВ.

В связи с повышением количества коморбидных заболеваний с увеличением возраста, показатели НВ снижаются в большей степени, чем СВ. Установлено, что пятилетняя НВ группы больных до 55 лет ниже на 41,2 % по сравнению с группой 85–100-летних, пятилетняя СВ у пациентов до 55 лет на 8,6 % ниже, чем в группе более возрастных пациентов.

У большинства пациентов в схему лечения была включена лучевая терапия и ее результаты были достаточно высоки, что делает ее методом выбора у лиц пожилого возраста. Средний возраст пациентов — 67,9 года. Чаще всего лучевая терапия проводилась при II и III стадиях — в 40,4 и 36,8 %, при I и IV стадиях РПЖ — в 8,3 и 14,5 % соответственно.

Вместе с тем только орхэктомия или изолированная гормональная (лекарственная) терапия демонстрируют невысокие результаты (53,5 %), так как данный способ лечения применялся чаще у пациентов с распространенными формами РПЖ.

Показатели выживаемости являются основными критериями оценки эффективности лечения больных РПЖ. Анализируя последние, можно усовершенствовать организацию противораковой борьбы путем выявления групп риска развития заболевания, выбора наиболее оптимальных методов лечения и их индивидуализации.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике при Самарском государственном медицинском университете. Протокол заседания этического комитета № 196 от 31.10.2018.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Березкин Д.П. Метод расчета показателей наблюдаемой и скорректированной выживаемости онкологических больных // Вопросы онкологии. — 2010. — № 11. — С. 113–117. [Berezkin DP. Metod rascheta pokazateley nablyudayemoy i skorrektirovannoy vyzhivayemosti onkologicheskikh bolnykh. *Problems in oncology*. 2010;(11):113–117. (In Russ.)]
2. Бувич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К. и др. Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы // Онкоурология. — 2019. — № 15(1). — С. 117–124. [Buevich NN, Procenko SA, Nosov AK, et al. The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature. *Cancer Urology*. 2019;15(1):117–124. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124>.

3. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 2. – С. 57–64. [Imyanitov EN. Epidemiology i biologiya raka prostaty. *Practical oncology*. 2008;9(2):57–64. (In Russ.)]
4. Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Методы расчета показателей выживаемости // Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2005. [Petrova GV, Gretsova OP, Kharchenko NV. Metody rascheta pokazateley vyzhivayemosti. In: *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2003 godu (zabolevayemost i smertnost)*. Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2005. (In Russ.)]
5. Суконко О.Г., Красный С.А., Океанов А.Е. и др. Рак предстательной железы в Республике Беларусь: вчера, сегодня, завтра // Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология. – 2013. – № 11. – С. 34–42. [Sukonko OG, Krasnyj SA, Okeanov AE, et al. Rak predstatel'noj zhelezy v Respublike Belarus': vchera, segodnya, zavtra. *Organizaciya zdavoohraneniya, gigiena i epidemiologiya*. 2013;(11):34–42. (In Russ.)]
6. Abdollah F, Sun M, Thuret R. et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988–2006. *Eur Urol*. 2011;59(1):88–95. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.003>.
7. Adolffsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-psa era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol*. 2007;52(4):1028–1035. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.04.002>.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz BS, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969–974. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.
9. Ellison LM, Heaney JA, Birkmeyer JD. The effect of hospital volume on mortality and resource use after radical prostatectomy. *J Urol*. 2000;163(3):867–869.
10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
11. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Result of a single-institution study. *Eur Urol*. 2007;51(4):922–929. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.08.050>.
12. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997;47(5):273–287. <https://doi.org/10.3322/canjclin.47.5.273>.
13. Hall WH, Jani AB, Ryu JK, et al. The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8(1):22–30. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500772>.
14. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006;11:1388–1413. <https://doi.org/10.2741/1891>.
15. Hsu C-Y, Joniau S, Lerut E, et al. Outcomes for clinical T3b prostate cancer: a single institution experience. *Eur Urol*. 2008;7(3):102–106.
16. Mano R, Eastham J, Yosepowitch O. The very high risk prostate cancer – a contemporary update. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(4):340–348. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.40>.
17. Richstone L, Bianco FJ, Shan HH, et al. Radical prostatectomy in men aged  $\geq$  70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int*. 2008;101(5):541–546. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07410.x>.
18. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2007.
19. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 2):379–385. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35487-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35487-3).
20. Tao Z-Q, Shi A-M, Wang K-X, Zhang W-D. Epidemiology of prostate cancer: current status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(5):805–812.
21. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005;95(6):751–756. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05394.x>.

#### ■ Информация об авторах

Рамиля Дамировна Андреева — очный аспирант кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: RaMiLyA210692@yandex.ru.

Румия Сахабовна Низамова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой урологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: r.s.nizamova@samsmu.ru.

#### ■ Information about the authors

Ramilya D. Andreeva — Postgraduate student, Department of Urology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: RaMiLyA210692@yandex.ru.

Rumiya S. Nizamova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: r.s.nizamova@samsmu.ru.

## СИЛИКОНОВЫЙ ИЛИ ПОЛИУРЕТАНОВЫЙ МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ СТЕНТ: ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ СТЕНТ-АССОЦИИРОВАННЫХ СИМПТОМОВ

**Н.К. Гаджиев, С.Б. Петров, А.О. Иванов, В.М. Обидняк, В.Е. Григорьев, И.Е. Маликиев**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Гаджиев Н.К., Петров С.Б., Иванов А.О., Обидняк В.М., Григорьев В.Е., Маликиев И.Е. Силиконовый или полиуретановый мочеточниковый стент: оценка интенсивности стент-ассоциированных симптомов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 125–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.125-131>

Поступила: 28.05.2020

Одобрена: 23.07.2020

Принята: 14.09.2020

■ **Введение.** Около 80 % пациентов с мочеточниковыми стентами испытывают симптомы, связанные с ними. Мы считаем, что интенсивность стент-ассоциированных симптомов (САС) может быть снижена путем замены материала стента на менее твердый.

**Цель** нашего исследования — сравнить интенсивность симптомов и безопасность современных силиконовых и полиуретановых мочеточниковых стентов.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 70 пациентов, которые затем были рандомизированы в две группы: группу А и В, в группу А входили пациенты, которым были установлены полиуретановые стенты (Rüsch, Teleflex), а в экспериментальную группу В вошли пациенты, которым были установлены силиконовые стенты (Cook Medical). Каждый участник был опрошен на предмет выраженности САС через 1 ч после установки стента, в середине периода наблюдения и перед удалением стента или уретероскопией, с помощью специализированных опросников — визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и опросника при симптомах гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Кроме того, в каждой группе оценивалась успешность установки стента, наличие гематурии, количество незапланированных посещений к врачу и степень инкрустации стента.

**Результаты.** Всего в исследовании приняли участие 70 пациентов, контрольная группа А состояла из 30 пациентов, а экспериментальная группа группа Б — из 40 пациентов. Участники группы В, имеющие силиконовые мочеточниковые стенты, продемонстрировали значительно более низкие средние значения ВАШ за 2 недели до удаления стента и незадолго до удаления стента ( $p = 0,023$  и  $p = 0,014$  соответственно). Никакие другие сравнения между двумя группами не были статистически значимыми.

**Выводы.** Исходя из проанализированных нами данных можно сказать, что в сравнении с полиуретановыми мочеточниковыми стентами, силиконовые мочеточниковые стенты связаны с более низкой интенсивностью боли по данным ВАШ за 2 недели до удаления стента и во время его удаления.

■ **Ключевые слова:** мочеточниковый стент; мочекаменная болезнь; стент-ассоциированные симптомы.

## SILICONE OR POLYURETHANE URETERAL STENT: ASSESSMENT OF THE INTENSITY OF STENT-RELATED SYMPTOMS

**N.K. Gadzhiev, S.B. Petrov, A.O. Ivanov, V.M. Obidnyak, V.E. Grigoriev, I.E. Malikiev**

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gadzhiev NK, Petrov SB, Ivanov AO, Obidnyak VM, Grigoriev VE, Malikiev IE. Silicone or polyurethane ureteral stent: Assessment of the intensity of stent-related symptoms. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(5-6):125–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.125-131>

Received: 28.05.2020

Revised: 23.07.2020

Accepted: 14.09.2020

■ **Introduction.** About 80% of patients with ureteral stents experience symptoms associated with them. We believe that the intensity of stent-associated symptoms (SAS) can be reduced by the replacement of the stent material with a less solid one. The aim of our research was to compare the intensity of the symptoms and signs as well as the safety of silicone and poly urethane ureteral stent.

**Materials and methods.** The study included 70 patients who were divided into two groups. Group A included patients who were placed with polyurethane stents (Rüsch, Teleflex). The experimental group B included patients who were placed with silicone stents (Cook Medical). Specialized questionnaires like pain Visual Analog Scale (VAS) and Overactive Bladder Symptoms (OAB) questionnaires were used to study the patients for SAS severity 1 hour after

the stent was placed, in the middle of the observation period and before the stent was removed or ureteroscopy was performed. In addition, each group was assessed for the effectiveness of the stent placement, the presence of hematuria, the number of unscheduled visits to the doctor and the degree of stent encrustation.

**Results.** A total of 70 patients participated in the study, while the control group A included of 30 patients and experimental group B included 40 patients. Group B participants having silicone ureteral stents showed significantly lower average VAS values 2 weeks before stent removal and shortly before stent removal ( $p = 0.023$  and  $p = 0.014$  respectively). No other comparisons between the two groups were statistically significant.

**Conclusions.** The obtained findings demonstrate that silicone ureter stents, unlike polyurethane ureter stents, cause less pain according to VAS two weeks before and during the stent removal procedure.

▪ **Keywords:** ureteral stent; urolithiasis; stent-related symptoms.

## Введение

С тех пор как R. Finney в 1978 г. изобрел DJ-стент, это устройство стало неотъемлемой и важной частью эндоскопических операций в урологии [5]. В США при лечении мочекаменной болезни и обструкции верхних мочевых путей устанавливается ежегодно около ста тысяч мочеточниковых стентов [4]. Тем не менее, стенты имеют ряд недостатков: около 80 % пациентов отмечают так называемые стент-ассоциированные симптомы. К ним относятся боль и расстройство мочеиспускания, которые безусловно приводят к снижению качества жизни (QoL, Quality of Life) [9, 15]. Для борьбы с этими нежелательными явлениями были предприняты некоторые попытки снизить проявление стент-ассоциированных симптомов (SRS): выбор оптимальной длины стента [20], различное расположение стента [17], изменение конструкции дистального завитка [24], использование стентов со специальным покрытием [21] и создание биоматериалов разной твердости [16]. Помимо этого, проводилась оценка влияния медикаментозной терапии с применением альфа1- или холиноблокаторов как в режиме монотерапии, так и в комбинации [6], нестероидных противовоспалительных препаратов [23], а также селективных агонистов  $\beta 3$ -адренорецепторов [24]. Несмотря на предпринятые попытки, ни один из вышеперечисленных методов не способен полностью избавить больного от стент-ассоциированных симптомов [28].

С другой стороны, есть работы, которые говорят, что материал из которого изготовлен стент может играть огромную роль в развитии стент-симптомов. Так, по данным Leppon и соавт. [24], усиление боли было связано с твердостью мочеточникового стента. Исторически материалом для изготовления мочеточникового стента был силикон, который намного мягче полиуретана [27]. Однако, несмотря на то, что силиконовые стенты имели лучшую биосовместимость [3] и меньше подвержены инкрустации [1], они потеряли свою популярность в связи с большей силой

трения во время установки, а также меньшей прочностью силикона при растяжении [27]. Современные технологии позволяют устранять эти недостатки и изготавливать силиконовые стенты более высокого качества.

**Цель исследования** — оценка выраженности стент-ассоциированных симптомов у пациентов при использовании современных силиконовых и полиуретановых стентов.

## Материалы и методы

С апреля по декабрь 2018 г. в исследование было включено 74 пациента с почечной коликой. Пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от материала установленного стента. В ходе наблюдения 4 пациента выбыли из работы в соответствии с критериями исключения. В группу ПУ (полиуретан) вошли 30 пациентов, они получили полиуретановые стенты (Rüsch, Teleflex). В группе Сил (силикон), состоящей из 40 человек, установили силиконовые стенты (Cook Medical). У всех пациентов стенты имели одинаковые характеристики длины и толщины, 26 см и 6 Fr соответственно. Дренирование верхних мочевых путей стентом проводилось с использованием цистоскопа под рентген-контролем. Критериями включения были: возраст от 18 до 70 лет, госпитализация в клинику в связи с почечной коликой. Критерием исключения было только обострение инфекции мочевых путей. Во время исследования стент находился в мочевых путях в течение 1 мес. Наблюдение проводилось через 1 ч после установки стента, через 2 нед. и перед удалением стента из мочеточника или перед проведением контактной уретеролитотрипсии. Во время каждого визита на осмотр пациенты заполняли два опросника — визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ) и опросник при симптомах гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). К первичным оцениваемым показателям относились интенсивность болевого синдрома и выраженность дизурических явлений. К вторичным — осложнения, связанные со стентированием, такие как: трудность

при установке стента, наличие примеси крови в моче, осадения кристаллов мочевых камней на стенке и незапланированные визиты пациентов.

При оценке результатов в качестве критического уровня значимости ( $\alpha$ ) использовалось значение 0,05. Для всех параметров были рассчитаны 95 % доверительные интервалы (ДИ). При расчете ДИ для различий и/или отношения использовалась методика MOVER, реализованная в электронных таблицах MOVER-D.xls и MOVER-R.xls (<http://profrobertnewcomberesources.yolasite.com/>). Для удобства понимания ДИ использовался компактный формат, при котором верхняя и нижняя границы расположены по сторонам от среднего значения [13, 28]. Для проверки соответствия наблюдаемых значений нормальному распределению и для статистической

оценки параметров и их сравнений использовалось программное обеспечение PAST [7]. Для анализа дискретных данных были использованы точные непараметрические методы, реализованные в пакете StatXact (<http://www.cytel.com/software/statxact>). Ящики с усами были сформированы онлайн с помощью BoxPlotR (<http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/>).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

## Результаты

Обе группы сравнения оказались статистически однородными, за исключением размера камня, который был статистически больше в первой группе ( $p = 0,0013$ ). По нашему мнению, данный параметр не являлся релевантным цели исследования (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

### Данные пациентов Patients' data

Показатель	Группа ПУ (PU)	Группа Сил (Sil)	Значение $p$
Количество пациентов, %	30 (43 %)	40 (57%)	–
Возраст; среднее, промежуток	50 (19–60)	48 (24–64)	0,96
Мужчины, %	12 (40 %)	23 (58 %)	0,19
Женщины, %	18 (60 %)	17 (42 %)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	<sub>26</sub> 26 <sup>31</sup>	<sub>26</sub> 28 <sup>30</sup>	0,71
Размер камня, мм	<sub>9</sub> 12 <sup>13</sup>	<sub>6</sub> 8 <sup>10</sup>	0,0013
Время установки стента, мин	<sub>6,1</sub> 7,8 <sup>9,4</sup>	<sub>6,8</sub> 7,8 <sup>8,9</sup>	1,00
Длительность ношения стента, нед.	<sub>3,2</sub> 3,5 <sup>3,7</sup>	<sub>3,6</sub> 3,8 <sup>4,0</sup>	0,015

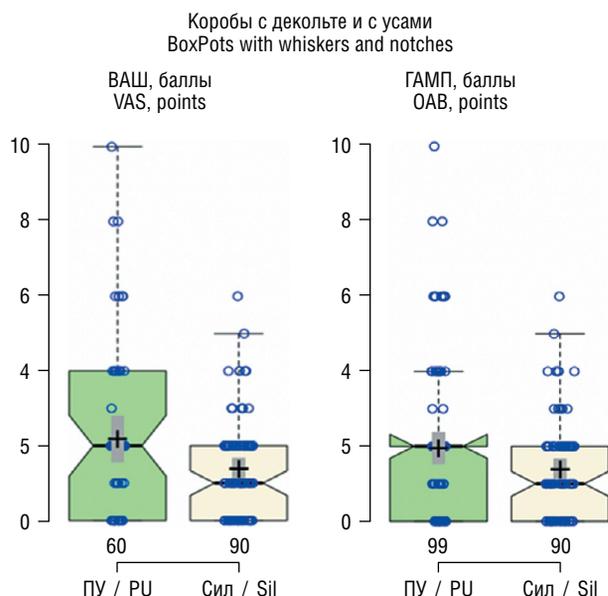
Примечание. ПУ — полиуретан, Сил — силикон.  
Note. PU — polyurethane, Sil — silicone.

Таблица 2 / Table 2

### Сравнение баллов по опросникам визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) и гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) через час, 2 нед. после установки стента и непосредственно перед его удалением Comparison of the scores on VASP and OAB questionnaires one hour and 2 weeks after stent placement and immediately before its removal

Показатель	Группа ПУ (PU)	Группа Сил (Sil)	Значение $p$
ВАШ, баллы			
Через 1 ч	<sub>1,4</sub> 2,8 <sup>4,0</sup>	<sub>1,4</sub> 2,0 <sup>2,5</sup>	0,23
Через 2 нед.	<sub>1,3</sub> 2,4 <sup>3,4</sup>	<sub>0,7</sub> 1,1 <sup>1,5</sup>	0,023*
Перед удалением	<sub>1,3</sub> 2,1 <sup>2,9</sup>	<sub>0,8</sub> 1,1 <sup>1,4</sup>	0,014*
Значение $p$	0,25	0,0029**	
ГАМП, баллы			
Через 1 ч	<sub>4,2</sub> 7,2 <sup>10</sup>	<sub>4,7</sub> 6,3 <sup>7,8</sup>	0,61
Через 2 нед.	<sub>5,1</sub> 8,2 <sup>11</sup>	<sub>4,8</sub> 6,2 <sup>7,2</sup>	0,25
Перед удалением	<sub>5,7</sub> 8,7 <sup>12</sup>	<sub>5,0</sub> 6,8 <sup>8,5</sup>	0,27
Значение $p$	0,48	0,76	

Примечание. ПУ — полиуретан, Сил — силикон. \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ .  
Note. PU — polyurethane, Sil — silicone. \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ .



$M_{\text{ПУ}} / M_{\text{ПУ}}$	$M_{\text{Сил}} / M_{\text{Сил}}$	$M_{\text{ПУ}} / M_{\text{ПУ}}$	$M_{\text{Сил}} / M_{\text{Сил}}$
1,8 2,4 3,1	1,1 1,4 1,7	1,5 1,9 2,4	1,1 1,4 1,7
$M_{\text{ПУ}} - M_{\text{Сил}} / M_{\text{ПУ}} - M_{\text{Сил}}$		$M_{\text{ПУ}} - M_{\text{Сил}} / M_{\text{ПУ}} - M_{\text{Сил}}$	
0,3 1,0 1,7		0,06 0,5 1,0	
$p = 0,0010$		$p = 0,039$	
$V_{\text{ПУ}} / V_{\text{ПУ}}$	$V_{\text{Сил}} / V_{\text{Сил}}$	$V_{\text{ПУ}} / V_{\text{ПУ}}$	$V_{\text{Сил}} / V_{\text{Сил}}$
3,7 6,0 8,3	1,0 1,6 2,2	2,7 4,4 6,2	1,0 1,6 2,7
$V_{\text{ПУ}}/V_{\text{Сил}} / V_{\text{ПУ}}/V_{\text{Сил}}$		$V_{\text{ПУ}}/V_{\text{Сил}} / V_{\text{ПУ}}/V_{\text{Сил}}$	
2,1 3,8 6,6		1,3 2,7 4,9	
$p = 0,00016$		$p = 0,0023$	

**Рисунок.** Сравнение общих баллов по опросникам визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) и гипер-активного мочевого пузыря (ГАМП)

**Figure.** A comparison of the total scores on the questionnaires and USB GUMP

Таблица 3 / Table 3

**Сравнение вторичных результатов  
Comparison of the secondary results**

Вторичные результаты		Группа ПУ (PU)	Группа Сил (Sil)	Значение $p$
Трудность при установке стента	Нет	18 (60 %)	31 (78 %)	0,09
	Да	12 (40 %)	9 (22 %)	
Незапланированный визит	Нет	22 (73 %)	35 (88 %)	0,052
	Да	8 (27 %)	5 (12 %)	
Инкрустация	Нет	22 (73 %)	34 (85 %)	0,29
	Да	8 (27 %)	6 (15 %)	
Гематурия	Нет	14 (47 %)	24 (60 %)	0,25
	Да	16 (53 %)	16 (40 %)	

Примечание. ПУ — полиуретан, Сил — силикон.

Note. PU — polyurethane, Sil — silicone.

Сравнение ВАШ и симптомов ГАМП через 1 ч после установки стента, в середине периода пребывания стента и перед контактной уретеролитотрипсией или удалением стента (табл. 2) продемонстрировало значительные различия между средними значениями ВАШ через 2 нед. после установки и перед удалением стента в пользу второй группы (силиконовые стенты) —  $p = 0,023$  и  $p = 0,014$  соответственно.

Для определения разницы между группами были рассчитаны и сравнены общие баллы (см. рисунок).

Анализ результатов оценки ВАШ демонстрирует, что уровень боли у пациентов с силиконовыми стентами ниже, нежели чем у пациентов с полиуретановыми стентами. Средние показатели ВАШ в группе силиконовых стентов были значительно ниже ( $p = 0,0010$ ). Следует отметить, что полиуретановые стенты приводят к аномально высокой дисперсии показателей по сравнению с силиконовыми стентами. Это означает, что результаты анализа данных пациентов с полиуретановыми стентами оказались более изменчивыми, неопределенными и непредсказуемыми, чем в группе с силиконовыми стентами. Статистически значимых различий между группами, сравнивающими вторичные результаты, не наблюдалось (табл. 3).

Таким образом, силиконовые стенты продемонстрировали более низкую интенсивность болевого синдрома, чем полиуретановые, без каких-либо различий в осложнениях, связанных с установкой и нахождением стента в мочеточнике.

## Обсуждение

Впервые термин «стент» в медицинской литературе появился в XIX в. после того, как британский дантист Charles T. Stent стал использовать гуттаперчу с добавлением стearина и талька для изготовления оттисков зубов. Это позволяло материалу застывать и длительно сохранять принятую форму [2]. В 1967 г. Пол Зимискинд впервые использовал силиконовые трубки в качестве мочеточникового стента. Такие стенты обеспечивали хорошее дренирование, но у них отсутствовал механизм, предотвращающий миграцию стента [30]. В 1976 г. Гиббонс создал силиконовый стент с дистальным фланцем и с остроконечными зубцами для предотвращения миграции вверх. Существенным недостатком данного стента был его диаметр, который затруднял его установку [2]. Рой П. Финни представил урологическому сообществу силиконовый стент с завитками на обоих концах, который больше всего напоминает современные стенты. Так как завитки на концах стента были похожи по форме на букву J из английского алфавита, то в зарубежной медицинской литературе появился новый термин double-J stent или просто DJ stent [20]. Несмотря на тот факт, что силикон был менее подвержен инкрустации, нежели полиуретан [25, 26] и имел самую высокую биосовместимость, он потерял популярность. Причинами этого были высокий коэффициент трения, а также высокая гибкость, эластичность и растяжимость силикона. Эти факторы приводили к трудностям при установке стента из чистого силикона в извитой мочеточник или мочеточник, обтурированный камнем [18]. Современные полиуретановые стенты также имеют ряд проблем, связанных с их использованием. К ним относятся: гематурия, боль, связанная со стентом, инфекция, дизурия и инкрустация [11]. Негативные проявления, связанные с установкой стента встречаются почти в 80 % случаев [10], что приводит к несвоевременному, раннему удалению стента у как минимум одной трети больных [22]. Использование материалов стента различной прочности теоретически могло бы решить проблему, однако в некоторых работах показано отсутствие корреляции между качеством жизни пациентов и материалом стента [8, 19]. С другой стороны, исследование G.M. Lennon и соавт. [27] выявило, что чем мягче стент, тем меньше выраженность дизурических явлений у пациента [27]. Другое исследование показало, у пациентов с силиконовым стентом уровень дискомфорта значительно меньше, даже после трех недель его установки [29]. Современные

технологии позволяют устранить недостатки силиконовых стентов при сохранении их преимуществ, а также производить силиконовые стенты с таким же внешним и внутренним диаметром, а также с аналогичным размером боковых отверстий, что и у полиуретановых стентов [12, 14]. Результаты нашего исследования наглядно иллюстрируют превосходство силиконовых стентов с точки зрения частоты возникновения боли через 2 нед. после введения и перед непосредственным удалением.

В отношении частоты возникновения осложнений, связанных со стентированием, существенной разницы в нашем исследовании обнаружено не было. В первую очередь, это может быть связано небольшой продолжительностью нашего исследования. Теоретически, этого могло быть недостаточно для выявления значимого различия между группами. Однако, наша работа имеет ряд недостатков: размеры выборки были небольшими, также стоимость силиконовых стентов несколько выше по сравнению с полиуретановыми, что может быть определенным сдерживающим фактором.

## Вывод

Широкое применение силиконовых стентов в урологической практике может привести к снижению болевого синдрома и выраженности стент-ассоциированных симптомов. Помимо этого, использование силиконовых стентов можно рекомендовать тем пациентам, у которых ранее был отрицательный опыт использования полиуретановых.

## Литература

1. Beiko DT, Knudsen BE, Denstedt JD. Advances in ureteral stent design. *J Endourol.* 2003;17(4):195–199. <https://doi.org/10.1089/089277903765444294>.
2. Chew BH, Denstedt JD. Technology insight: Novel ureteral stent materials and designs. *Nat Clin Pract Urol.* 2004;1(1):44–48. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0014>.
3. Denstedt JD, Wollin TA, Reid G. Biomaterials used in urology: Current issues of biocompatibility, infection, and encrustation. *J Endourol.* 1998;12(6):493–500. <https://doi.org/10.1089/end.1998.12.493>.
4. Donahue RP, Stamm AW, Gibbons RP, et al. Evolution of the ureteral stent: The pivotal role of the gibbons ureteral catheter. *Urology.* 2018;115:3–7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.02.007>.
5. Finney RP. Experience with new double J ureteral catheter stent. *J Urol.* 1978;120(6):678–81.
6. Gao Y, Liang H, Liu L, et al. Comparison of alpha-blockers and antimuscarinics in improving ureteral stent-related symptoms: A meta-analysis. *Urol J.* 2019;16(3):307–311. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4142>.

7. Hammer Q, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontol Electron*. 2001;4:9–18. Available from: [https://palaeo-electronica.org/2001\\_1/past/past.pdf](https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/past.pdf). Accessed: 21.02.2020.
8. Joshi HB, Chitale SV, Nagarajan M, et al. A prospective randomized single-blind comparison of ureteral stents composed of firm and soft polymer. *J Urol*. 2005;174(6):2303–2306. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000181815.63998.5f>.
9. Joshi HB, Okeke A, Newns N, et al. Characterization of urinary symptoms in patients with ureteral stents. *Urology*. 2002;59(4):511–516. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01644-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01644-2).
10. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, et al. Indwelling ureteral stents: Evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol*. 2003;169(3):1065–1069. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000048980.33855.90>.
11. Koprowski C, Kim C, Modi PK, Elsamra SE. Ureteral stent-associated pain: A review. *J Endourol*. 2016;30(7):744–753. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0129>.
12. Kawahara T, Ito H, Terao H, et al. Changing to a loop-type ureteral stent decreases patients' stent-related symptoms. *Urol Res*. 2012;40(6):763–767. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0500-4>.
13. Louis TA, Zeger SL. Effective communication of standard errors and confidence intervals. *Biostatistics*. 2009;10(1):1–2. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxn014>.
14. Lennon GM, Thornhill JA, Sweeney PA, et al. "Firm" versus "soft" double pigtail ureteric stents: A randomised blind comparative trial. *Eur Urol*. 1995;28:1–5. <https://doi.org/10.1159/000475010>.
15. Liu Q, Liao B, Zhang R, et al. Combination therapy only shows short-term superiority over monotherapy on ureteral stent-related symptoms – outcome from a randomized controlled trial. *BMC Urol*. 2016;16(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0186-y>.
16. Mosayyebi AB, Vijayakumar A, Yue QiY, et al. Engineering solutions to ureteral stents: material, coating and design. *Cent Eur J Urol*. 2017;70(3):270–274. <https://doi.org/10.5173/cej.2017.1520>.
17. Miyaoka R, Monga M. Ureteral stent discomfort: Etiology and management. *Indian J Urol*. 2009;25:455–460.
18. Mardis HK, Kroeger RM, Morton JJ, Donovan JM. Comparative evaluation of materials used for internal ureteral stents. *J Endourol*. 1993;7(2):105–115. <https://doi.org/10.1089/end.1993.7.105>.
19. Pryor JL, Langley MJ, Jenkins AD. Comparison of symptom characteristics of indwelling ureteral catheters. *J Urol*. 1991;145(4):719–722. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38433-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38433-1).
20. Pilcher JM, Patel U. Choosing the correct length of ureteric stent: A formula based on the patient's height compared with direct ureteric measurement. *Clin Radiol*. 2002;57(1):59–62. <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0737>.
21. Riedl CR, Witkowski M, Plas E, Pflueger H. Heparin coating reduces encrustation of ureteral stents: A preliminary report. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):507–510. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(02\)00097-3](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(02)00097-3).
22. Ringel A, Richter S, Shalev M, Nissenkorn I. Late complications of ureteral stents. *Eur Urol*. 2000;38(1):41–44. <https://doi.org/10.1159/000020250>.
23. Tadros NN, Bland L, Legg E, et al. A single dose of a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) prevents severe pain after ureteric stent removal: A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2013;111(1):101–105. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11214.x>.
24. Tae BS, Cho S, Jeon BJ, et al. Does mirabegron relieve ureteric stent-related discomfort? A prospective, randomized, multicentre study. *BJU Int*. 2018;122(5):866–872. <https://doi.org/10.1111/bju.14416>.
25. Tunney MM, Keane PF, Gorman SP. Assessment of urinary tract biomaterial encrustation using a modified Robbins device continuous flow model. *J Biomed Mater Res*. 1997;38(2):87–93. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199722\)38:2<87::aid-jbm2>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199722)38:2<87::aid-jbm2>3.0.co;2-c).
26. Tunney MM, Keane PF, Jones DS, Gorman SP. Comparative assessment of ureteral stent biomaterial encrustation. *Biomaterials*. 1996;17(15):1541–1546. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(96\)89780-8](https://doi.org/10.1016/0142-9612(96)89780-8).
27. Venkatesan N, Shroff S, Jayachandran K, Doble M. Polymers as ureteral stents. *J Endourol*. 2010;24(2):191–198. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0516>.
28. Yoshida T, Inoue T, Taguchi M, et al. Efficacy and safety of complete intraureteral stent placement versus conventional stent placement in relieving ureteral stent related symptoms: A randomized, prospective, single blind, multicenter clinical trial. *J Urol*. 2019;202(1):164–170. <https://doi.org/10.1097/JU.000000000000196>.
29. Wiseman O, Ventimiglia E, Doizi S, et al. Effects of silicone hydrocoated double loop ureteral stent on symptoms and quality of life in patients undergoing flexible ureteroscopy for kidney stone: A randomized multicenter clinical study. *J Urol*. 2020;204(4):769–777. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001098>.
30. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol*. 1967;97(5):840–844. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)63130-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)63130-6).

#### ■ Информация об авторах

Нариман Казиханович Гаджиев — врач-уролог, доктор медицинских наук, руководитель отделения урологии № 2 (дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии) НИИ ХиНМ, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

#### ■ Information about the authors

Nariman K. Gadzhiev — Urologist, Doctor of Medical Sciences, Head of the Endourology Department No. 2, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nariman.gadjiev@gmail.com.

## ■ Информация об авторах

*Сергей Борисович Петров* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники урологии НИИ ХиНМ. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: petrov-uro@yandex.ru.

*Андрей Олегович Иванов* — врач-уролог, заведующий отделением урологии № 2 (дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии) НИИ ХиНМ. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: andrey\_ivanov\_62@bk.ru.

*Владимир Михайлович Обидняк* — врач-уролог, отделение урологии № 2 (дистанционной литотрипсии и эндовидеохирургии) НИИ ХиНМ. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: v.obidniak@gmail.com.

*Владислав Евгеньевич Григорьев* — сотрудник НИЦ урологии. ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vgrigoriev@yandex.ru.

*Ибрагим Ермакович Маликиев* — ординатор. ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: malikiev9511@gmail.ru.

## ■ Information about the authors

*Sergey B. Petrov* — Urologist, Doctor of Medical Sciences, Head of Urology Clinic. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: petrov-uro@yandex.ru.

*Andrey O. Ivanov* — Urologist, MD, Head of Endourology Department No. 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: andrey\_ivanov\_62@bk.ru.

*Vladimir M. Obidnyak* — Urologist, MD, Endourology Department No. 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: v.obidniak@gmail.com.

*Vladislav E. Grigoriev* — Urologist, MD, PhD, Urology Department. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vgrigoriev@yandex.ru.

*Ibragim E. Malikiev* — Resident of the Endourology Department. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Malikiev9511@gmail.com.

## ИСКУССТВЕННЫЕ НЕЙРОННЫЕ СЕТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН

**А.В. Галкин<sup>1</sup>, Н.Г. Галкина<sup>2,4</sup>, О.И. Каганов<sup>3,4</sup>, Н.С. Карамышева<sup>2</sup>, Е.А. Калинина<sup>4</sup>, И.С. Шаповалов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза;

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

<sup>4</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза

Для цитирования: Галкин А.В., Галкина Н.Г., Каганов О.И., Карамышева Н.С., Калинина Е.А., Шаповалов И.С. Искусственные нейронные сети в прогнозировании риска развития пролапса тазовых органов у женщин // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 132–137. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.132-137>

Поступила: 10.06.2020

Одобрена: 19.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ Цель исследования — оценка возможности применения искусственной нейронной сети в прогнозировании пролапса тазовых органов. 180 пациенток были отобраны из урологической базы данных, из них 62 имели пролапс тазовых органов, у 118 — пролапс не был выявлен. Анализ данных включал обучение искусственной нейронной сети (ИНС), выбор переменных и внешнюю проверку модели с независимым набором данных. В результате наиболее важными факторами риска / предикторами развития пролапса тазовых органов явились: количество родов, количество беременностей, хроническая обструктивная болезнь легких, пролапс клапанов сердца, а также добавочные хорды, недержание мочи до/после родов, индекс массы тела. ИНС потенциально могут играть роль в принятии решений о разработке профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития пролапса тазовых органов.

▪ **Ключевые слова:** факторы риска; пролапс тазовых органов; прогнозирование; искусственная нейронная сеть.

## ARTIFICIAL NEURAL NETWORK IN PREDICTION OF PELVIC ORGAN PROLAPSE

**A.V. Galkin<sup>1</sup>, N.G. Galkina<sup>2</sup>, O.I. Kaganov<sup>3,4</sup>, N.S. Karamysheva<sup>2</sup>, E.A. Kalinina<sup>4</sup>, I.S. Shapovalov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia;

<sup>2</sup> Penza State University, Penza, Russia;

<sup>3</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>4</sup> Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

For citation: Galkin AV, Galkina NG, Kaganov OI, Karamysheva NS, Kalinina EA, Shapovalov IS. Artificial neural network in prediction of pelvic organ prolapse. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):132–137. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.132-137>

Received: 10.06.2020

Revised: 19.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ The aim of this study was to assess the possibility of using an artificial neural network in predicting pelvic organ prolapse. 180 patients were selected from the urological database, of which 62 had pelvic organ prolapse, in 118 cases prolapse was not detected. Data analysis was carried out with the use of the artificial neural network (ANN). As a result, the most important risk factors or predictors for the development of pelvic organ prolapse include the number of births, the number of pregnancies, chronic obstructive pulmonary disease, prolapse of the heart valves, as well as accessory chords, urinary incontinence before/after childbirth, BMI. Artificial neuron network can potentially be useful in decision-making on the development of preventive measures aimed at the prophylaxis of pelvic organ prolapse.

▪ **Keywords:** risk factors; pelvic organ prolapse; prediction; artificial neural network.

## Введение

Распространенность пролапса тазовых органов варьирует от 2 до 94 % [8], в структуре гинекологической патологии в России составляет 28–40 % [2]. Пролапс органов малого таза имеет прогрессирующее и рецидивирующее течение, поэтому поиск наиболее часто и достоверно встречающихся факторов риска поможет избежать развития такой медико-социальной проблемы, как пролапс, и наметить в дальнейшем пути профилактики развития данной патологии.

Пролапс органов малого таза считается многофакторным заболеванием, в котором первостепенную роль занимает нарушение синергизма мышц тазового дна, передней брюшной стенки, диафрагмы, повреждение и растяжение мышц тазового дна, врожденные и приобретенные нарушения в процессах иннервации, разрывы промежности в родах [5]. Повреждение данных структур может происходить в процессе родов, гистерэктомии, хронического повышения внутрибрюшного давления или при гормональном дисбалансе, что может стать предиктором пролапса органов малого таза [4].

По данным изученной нами литературы, к наиболее изученным факторам риска пролапса органов малого таза относятся: возраст, избыточная масса тела, роды естественным путем, патология родовой деятельности, гистерэктомия, дисплазия соединительной ткани [4].

Пролапс органов малого таза чаще встречается среди пожилых женщин [8], но есть случаи и у нерожавших молодых женщин (2 %) [5]. Пролапс органов малого таза у женщин в возрастной группе 20–29 лет встречается в 6,6 % случаев, в группе 50–59 лет — в 55,6 % [23]. С каждой последующей декадой жизни распространенность пролапса возрастает примерно на 40 % [4].

Внутрибрюшное давление, поддерживаемое в брюшной полости, постоянно воздействует на внутренние органы, включая мочевой пузырь и проксимальные две трети уретры. Хронические заболевания кишечника и легких провоцируют опущение и выпадение органов малого таза [4].

Изменения в метаболизме коллагена могут быть связаны с пролапсом органов малого таза. Это прослеживается на примере взаимосвязи варикозного расширения вен и гипермобильности суставов с пролапсом [16]. Исходя из этого, можно предположить, что все изменения в организме, основанные на изменении в структуре коллагена, могут иметь общую

этиологию с пролапсом органов малого таза. Наиболее характерно для данной патологии общее снижение экспрессии генов коллагена, что приводит к ослаблению поддерживающей функции тазового дна, так как особенностью тазовой фасции является наличие коллагена, эластина и гладкомышечных волокон [1].

Пролапсом гениталий страдают не только неоднократно рожавшие женщины, но и женщины, имеющие в анамнезе одни неосложненные роды. Возможно, это связано с несостоятельностью мышц тазового дна, которую некоторые авторы рассматривают как разновидность грыжи, обосновывая это тем, что вероятность пролапса органов малого таза выше у пациентов, имеющих грыжи другой локализации [4].

На основании экспериментального изучения биофизических свойств передней стенки влагалища и прямой фасции было выявлено, что имеет место и наследственное расстройство биофизических свойств тканей [15]. Риск развития опущения органов малого таза повышен у женщин, которые имеют в анамнезе наличие пролапса у матери или сестры. По данным литературы, частота семейной формы пролапса составляет 30 %. А такое заболевание, как синдром Марфана, ассоциировано с пролапсом гениталий, развивающимся преимущественно в молодом возрасте [4].

Одним из ключевых факторов риска развития пролапса органов малого таза являются роды через естественные родовые пути, причем существует прямая связь между количеством родов и процентом распространенности пролапса: у однократно рожавших женщин — 2,8 %, после двух родов — 4,1 %, в случаях трех и более родов — до 5,3 % [20]. Каждые последующие роды увеличивают риск прогрессии пролапса на 10–20 % [23]. Вероятность развития пролапса гениталий увеличивается в 8 раз после двух родов, в 12 раз — после четырех и более [4]. Помимо этого, важную роль играют не сами роды через естественные родовые пути, а их осложнения [12, 22].

Существует такой возможный фактор риска, как гормональные нарушения. По данным литературы, более низкий риск развития пролапса имеют женщины, получающие заместительную гормональную терапию, так как синтез и распад коллагена зависят от уровня женских половых гормонов [18].

Нерешенным остается вопрос о связи пролапса органов малого таза у женщин после гистерэктомии. Исследование Oxford Family Planning Study демонстрирует, что частота хирургических коррекций пролапса в группе женщин после гистерэктомии равняется

29 : 1000 в год против 16 : 1000 в год в группе женщин с сохранной маткой. В противоположность этим данным есть исследования, показывающие, что распространенность пролапса в группе с сохранной маткой значительно превышала аналогичный показатель среди женщин, перенесших гистерэктомию [4].

В настоящее время наиболее распространенное показание к гистерэктомии у женщин в менопаузе — пролапс тазовых органов [17]. Оперативное лечение является основным видом терапии данной патологии, хотя частота рецидивов в послеоперационном периоде может достигать 70 % [25].

В связи с этим все больше внимания уделяется профилактике развития пролапса. В настоящее время не существует валидных стратегий профилактики пролапса тазовых органов, что делает весьма актуальной необходимость разработки мероприятий, направленных на это.

Методы машинного обучения за последние годы значительно прогрессировали и теперь они могут дать представление о моделировании и прогнозировании заболеваний [9]. Искусственные нейронные сети (ИНС) используются в современной медицине для диагностики ишемической болезни сердца, тромбоемболии легочной артерии, аденомы простатовидной железы, болезни Альцгеймера и многих других заболеваний [22]. ИНС имеют возможность классифицировать пациентов в соответствии с их риском конкретного заболевания, не испытывая ограничений, особенно в случае, когда взаимосвязь зависимых и независимых переменных либо сложна, либо неизвестна, как в случае пролапса тазовых органов [6]. ИНС была исследована по сравнению с традиционным моделированием линейной регрессии и показала превосходство как минимум в одной трети случаев [11].

**Цель исследования** — оценить возможность использования нейросетевого моделирования в прогнозировании развития пролапса тазовых органов у женщин.

## Материалы и методы

Настоящее исследование является ретроспективным исследованием случай-контроль с участием 180 женщин.

Данные в этом исследовании были собраны из базы данных пациенток, обратившихся на прием к урологу ГРУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» в период с июня 2018 г. по март 2020 г. Каждой пациентке предостав-

лялась для заполнения анкета-опросник, содержащая вопросы на выявление факторов риска развития пролапса тазовых органов; собирался демографический, акушерский, гинекологический и хирургический анамнез; проводилось физикальное обследование, включающее в себя обязательный осмотр на урогинекологическом кресле. При обследовании для определения пролапса тазовых органов все пациентки находились в положении дорсальной литотомии, оценка проводилась с пробой Вальсальвы (при максимальном натуживании) [14].

Сбор анамнеза проводился с использованием разработанной нами анкеты-опросника для выявления факторов риска развития пролапса тазовых органов у женщин. Анкета составлялась на основании литературных источников и включала вопросы, направленные на выявление следующих данных: недержание мочи до/после родов, раса, индекс массы тела (ИМТ), количество беременностей, количество родов, крупный плод, удлинение второго периода родов, применение эпидуральной анестезии, акушерские пособия (наложение щипцов), операции на органах малого таза, гистерэктомия, травмы органов малого таза, хронические запоры, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), инфекции нижних мочевых путей (ИНМП), систематический подъем тяжести, наличие менопаузы, возраст возникновения менопаузы, недержание мочи до/после менопаузы, дисгормональные нарушения, период времени между гистерэктомией и пролапсом, пролапс клапанов сердца, а также добавочные хорды, варикозное расширение вен, аневризмы сосудов, миопия, подвывих или уплощение хрусталика, эмфизема, поликистоз легких, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), рефлюксы желудочно-кишечного тракта, нефроптоз, аномалии расположения почек, грыжи передней брюшной стенки.

Контрольную группу составили 118 женщин (65,6 %), не имевшие признаков пролапса тазовых органов (стадия 0 по классификации POP-Q); у 62 пациенток (34,4 %) выявлен пролапс тазовых органов.

## Результаты исследования

Все статистические расчеты проводились с использованием TIBCO Software Inc., Statistica (программный комплекс анализа данных), версия 13 (Пало-Альто, Калифорния, США, 2017, <http://statistica.io>), включающего программный эмулятор искусственных нейронных сетей.

**Сравнительная характеристика групп пациенток**  
**Comparative characteristics of patients' groups**

Параметры	Пролапс гениталий (n = 62)	Отсутствие пролапса гениталий (n = 118)	p
Возраст, лет	63,1 ± 9,7	59,3 ± 11,6	>0,5
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,4 ± 5,0	29,7 ± 6,7	>0,5
Возраст наступления менопаузы, лет	48,2 ± 4,4	49,4 ± 5,1	>0,5

Сравнительный анализ количественных характеристик групп пациенток (с пролапсом гениталий и без него) с использованием критерия Стьюдента не выявил статистически значимой разницы между ними (см. таблицу).

Для разработки ИНС использовались переменные: количество беременностей, количество родов, сроки появления пролапса гениталий после родов (лет), крупный плод, удлинение второго периода родов, применение эпидуральной анестезии, акушерские пособия (наложение щипцов), операции на органах малого таза, гистерэктомия, травмы органов малого таза, хронические запоры, ХОБЛ, ИНМП, систематический подъем тяжести, наличие менопаузы, возраст возникновения менопаузы, недержание мочи до/после менопаузы, дисгормональные нарушения, период времени между гистерэктомией и пролапсом (лет), наследственность в отношении пролапса, пролапс клапанов сердца, а также добавочные хорды, варикозное расширение вен, аневризмы сосудов, миопия, подвывих или уплощение хрусталика, эмфизема, поликистоз легких, ДЖВП, рефлюксы желудочно-кишечного тракта, нефроптоз, аномалии расположения почек, грыжи передней брюшной стенки.

В итоге была построена ИНС прямого распространения с функцией многослойного персептрона. Архитектура с прямой связью устанавливает, что соединения в сети перенаправляются от входного уровня к выходному без какой-либо петли обратной связи. Входной слой содержит предикторы. Скрытые слои содержат ненаблюдаемые узлы или единицы. Выходной слой содержит ответы. Для разработки ИНС было использовано три выборки данных (тренировочная, тестовая и контрольная). Данные для выборок случайным образом распределялись между обучающей группой (70,0 %), тестовой группой (15,0 %) и контрольной группой (15,0 %).

В результате анализа данных на основе искусственных нейронных сетей программой Statistica была получена таблица "Sensitivity analysis", в которой можно наблюдать

сортировку факторов по важности влияния на наличие болезни. Коэффициенты важности были получены для трех наиболее эффективных сетей, после чего подсчитано их среднее значение, на основе которого и сортировались имеющиеся факторы. Наиболее важными факторами риска / предикторами развития пролапса тазовых органов считались: количество родов, количество беременностей, ХОБЛ, пролапс клапанов сердца, а также добавочные хорды, недержание мочи до/после родов, ИМТ. Остальные переменные не показали значимого влияния на развитие заболевания.

### Обсуждение результатов

К настоящему времени проведено достаточно много исследований, описывающих факторы риска развития пролапса гениталий и демонстрирующих различную прогностическую их ценность [3, 7, 10, 24, 26, 27]. Применение методов машинного обучения, в частности — ИНС, демонстрирует превосходство этого нового подхода со стандартными методами моделирования множественной переменной логистической регрессии (МЛР) [13, 17]. В сравнительных исследованиях применения ИНС и МЛР, выполненных с использованием одних и тех же данных, обнаружено, что ИНС превосходит МЛР в 33 % случаев [6].

Учитывая отсутствие адекватного понимания независимых переменных, связанных с пролапсом тазовых органов и развитием этого заболевания, ИНС является отличным методом для дальнейшего изучения потенциальных факторов риска и развития пролапса тазовых органов [19, 21]. Учитывая это потенциальное преимущество, применение ИНС для понимания сложных отношений между независимыми переменными и результатом оправдано. Требуется продолжение исследования с увеличением числа участвующих в нем пациенток.

Наше исследование демонстрирует способность тренировать и использовать ИНС для прогнозирования пролапса тазовых органов с использованием независимых переменных.

ИНС потенциально могут играть роль в принятии решений о разработке профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития пролапса тазовых органов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Боташева Д.А., Адамян Л.В., Данилов А.Ю. Генетические и ферментативные маркеры пролапса гениталий. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. – М.: МЕДИ Экспо, 2010. [Botasheva DA, Adamjan LV, Danilov AJ. Geneticheskie i fermentativnye markery prolapsa genitalij. Novye tehnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij. Ed by. G.T. Suhij, L.V. Adamjan. Moscow: MEDI Jekspo; 2010. (In Russ.)]
2. Вишневецкий Д.А., Касян Г.Р., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Применение новых видов синтетических протезов для оперативного лечения тазового пролапса с учетом локализации дефекта // Материалы XIX конгресса Российского общества урологов; Сентябрь 19-21, 2019; Ростов-на-Дону. 328 с. [Vishnevskij DA, Kasjan GR, Tupikina NV, Pushkar DJ. Primenenie novyh vidov sinteticheskikh protezov dlja operativnogo lechenija tazovogo prolapsa s uchetom lokalizacii defekta. Proceeding of the XIX congress Rossijskogo obshchestva urologov; 2019 sep 19-21; Rostov-na-Donu. (In Russ.)]
3. Краснопольская И.В., Попов А.А., Горина Н.В. и др. Экспрессия генов белков метаболизма коллагена в парауретральной соединительной ткани у женщин с недержанием мочи и пролапсом органов малого таза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 6. – С. 36–41. [Krasnopol'skaja IV, Popov AA, Gorina NV, et al. Gene expression of collagen metabolic proteins in the paraurethral connective tissue of women with urinary incontinence and small pelvic organ prolapse. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(6):36–41. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosakush201515636-41>.
4. Малхасян В.А., Абрамян К.Н. Эпидемиология, патогенез и факторы риска пролапса гениталий у женщин: обзор зарубежной литературы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 9–13. [Malhasyan VA, Abramyan KN. Epidemiology, pathophysiology mechanisms and risk factors for female genital prolapse: foreign literature review. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2011;(1):9–13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/rosakush2011717137-45>.
5. Шнейдерман М.Г., Аполихина И.А. Пессарии – новые модели и новые возможности // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 102–105. [Shnejderman MG, Apolihina IA. Pessaries – new models and new opportunities. *Medical Council*. 2013;6:102–105. (In Russ.)]
6. Almeida JS. Predictive non-linear modeling of complex data by artificial neural networks. *Curr Opin Biotechnol*. 2002;13(1):72–76. [https://doi.org/10.1016/s0958-1669\(02\)00288-4](https://doi.org/10.1016/s0958-1669(02)00288-4).
7. Asresie A, Admassu E, Setegn T. Determinants of pelvic organ prolapse among gynecologic patients in Bahir Dar, North West Ethiopia: a case-control study. *Int J Womens Health*. 2016;8:713–719. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S122459>.
8. Brækken IH, Majida M, Engh ME, et al. Pelvic floor function is independently associated with pelvic organ prolapsed. *BJOG*. 2009;116(13):1706–1714. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02379.x>.
9. Checcucci E, Autorino R, Cacciamani G. Artificial intelligence and neural networks in urology: current clinical applications. *Minerva Urol Nefrol*. 2020;72(1):49–57. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.19.03613-0>.
10. Connell KA, Guess MK, Chen H, et al. HOXA11 is critical for development and maintenance of uterosacral ligaments and deficient in pelvic prolapsed. *J Clin Invest*. 2008;118(3):1050–1055. <https://doi.org/10.1172/JCI34193>.
11. Dreiseitl S, Ohno-Machado L. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. *J Biomed Inform*. 2002;35(5-6):352–359. [https://doi.org/10.1016/s1532-0464\(03\)00034-0](https://doi.org/10.1016/s1532-0464(03)00034-0).
12. Geelen HV, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. *Int Urogynecol J*. 2018;29(3):327–338. <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3540-z>.
13. Grobman WA, Stamilio DM. Methods of clinical prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):888–894. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.09.002>.
14. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010;21(1):5–26. <https://doi.org/10.1007/s00192-009-0976-9>.
15. Kondo A, Narushima M, Yoshikawa Y, Hayashi H. Pelvic fascia strength in women with stress urinary incontinence in comparison with those who are continent. *Neurourol Urodyn*. 1994;13(5):507–513. <https://doi.org/10.1002/nau.1930130502>.
16. Lammers K, Sabrina LL, Marian AS, van Kempen L. Pelvic organ prolapse and collagen-associated disorders. *Int Urogynecol J*. 2012;23(3):313–319. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1532-y>.
17. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(5):579–585. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11536.x>.
18. Moalli PA, Ivy SJ, Meyn LA, Zyczynski HM. Risk factors associated with pelvic floor disorders in women undergoing surgical repair. *Obstet Gynecol*.

- 2003;101(5):869–874. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00078-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00078-4).
19. Robinson C, Swift S, Johnson D, Almeida JS. Prediction of pelvic organ prolapsed using an artificial neural network. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):193.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.04.029>.
  20. Rortveit G, Brown JS, Thom DH, et al. Symptomatic pelvic organ prolapse: prevalence and risk factors in a population-based, racially diverse cohort. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1396–1403. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000263469.68106.90>.
  21. Salvatore S, Serati M, Siesto G, et al. Correlation between anatomical findings and symptoms in women with pelvic organ prolapse using an artificial neural network analysis. *Int Urogynecol J.* 2011;22(4):453–459. <https://doi.org/10.1007/s00192-010-1300-4>.
  22. Świątlik D, Białowąs J. Application of artificial neural networks to identify alzheimer's disease using cerebral perfusion SPECT Data. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7):1303. <https://doi.org/10.3390/ijerph16071303>.
  23. Swift SE, Pound T, Dias JK. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(3):187–192. <https://doi.org/10.1007/s001920170062>.
  24. Tegerstedt G, Miedel A, Maehle-Schmidt M, et al. Obstetric risk factors for symptomatic prolapse: a population-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.086>.
  25. Versi E, Harvey M, Cardozo L, et al. Urogenital prolapsed and atrophy tmenopause: A Prevalence study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(2):107–110. <https://doi.org/10.1007/s001920170074>.
  26. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR, Ballard LA. Anterior colporrhaphy: A randomized trial of three surgical techniques. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(6):1299–1306. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.119081>.
  27. Yen JH, Khayrullina T, Ganea D. PGE2-induced metalloproteinase-9 is essential for dendritic cell migration. *Blood.* 2008;111(1):260–270. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-090613>.

#### ▪ Информация об авторах

*Алексей Викторович Галкин* — врач-уролог отделения урологии. ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза. E-mail: galkin81@inbox.ru.

*Наталья Геннадиевна Галкина* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии. ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза; доцент кафедры онкологии и урологии. Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза. E-mail: natalya-galkina@mail.ru.

*Олег Игоревич Каганов* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; заведующий кафедрой онкологии и урологии. Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза. E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru.

*Надежда Сергеевна Карамышева* — кандидат технических наук, доцент кафедры вычислительной техники. ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза. Email: karamyshevans@yandex.ru.

*Екатерина Александровна Калинина* — клинический ординатор кафедры онкологии и урологии. Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза. E-mail: ekaterinaa.kalinina@yandex.ru.

*Игорь Сергеевич Шаповалов* — магистрант кафедры вычислительной техники. ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза. Email: shapovalov.shap@yandex.ru.

#### ▪ Information about the authors

*Alexey V. Galkin* — Urologist of the Department of Urology. Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia. E-mail: galkin81@inbox.ru.

*Natalya G. Galkina* — Candidate of Medical Sciences, Associate professor of the Department of Surgery. Penza State University, Penza, Russia; Associate professor of the Department of Oncology and Urology. Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia. E-mail: natalya-galkina@mail.ru.

*Oleg I. Kaganov* — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Oncology. Samara State Medical University, Samara, Russia; Head of the Department of Oncology and Urology. Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia. E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru.

*Nadezhda S. Karamysheva* — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Computer Engineering. Penza State University, Penza, Russia. Email: karamyshevans@yandex.ru.

*Ekaterina A. Kalinina* — Resident physician, Department of Oncology and Urology. Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia. E-mail: ekaterinaa.kalinina@yandex.ru.

*Igor S. Shapovalov* — Master's Degree Student, Department of Computer Engineering. Penza State University, Penza, Russia. E-mail: shapovalov.shap@yandex.ru.

## РОЛЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ МЕТАПЛАЗИИ УРОТЕЛИЯ

**Н.Г. Галкина<sup>1,3</sup>, А.В. Галкин<sup>2</sup>, О.И. Каганов<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза;

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза;

<sup>3</sup> Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза;

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Галкина Н.Г., Галкин А.В., Каганов О.И. Роль вируса папилломы человека в развитии плоскоклеточной метаплазии уротелия // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 138–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.138-142>

Поступила: 16.06.2020

Одобрена: 26.08.2020

Принята: 14.09.2020

■ Плоскоклеточная метаплазия уротелия мочевого пузыря очень часто сопровождается хронический цистит у женщин, вызывая у них стойкие дизурические явления. Общепризнанного подхода в диагностике и лечении данного состояния нет. Этиологический фактор неизвестен. В связи с этим очень важен поиск причин развития дизурии у женщин при наличии плоскоклеточной метаплазии. В исследовании приняли участие 50 женщин с признаками плоскоклеточной метаплазии уротелия и стойкой или рецидивирующей дизурией. Всем пациенткам была выполнена цистоскопия с биопсией из участка, подозрительного на плоскоклеточную метаплазию уротелия, произведен забор соскоба из уретры. Образцы исследованы на содержание ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ обнаружен у 41 пациентки (82 %). Соответственно, можно предположить, что вирус папилломы человека может являться причиной развития дизурии у женщин с плоскоклеточной метаплазией уротелия мочевого пузыря.

■ **Ключевые слова:** плоскоклеточная метаплазия уротелия; дизурия; вирус папилломы человека; полимеразная цепная реакция; биопсия.

## THE ROLE OF HUMAN PAILLOMAVIRUS IN THE DEVELOPMENT OF SQUAMOUS UROTHELIAL METAPLASIA

**N.G. Galkina<sup>1,3</sup>, A.V. Galkin<sup>2</sup>, O.I. Kaganov<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup> Penza State University, Penza, Russia;

<sup>2</sup> Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia;

<sup>3</sup> Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia;

<sup>4</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Galkina NG, Galkin AV, Kaganov OI. The role of human papillomavirus in the development of squamous urothelial metaplasia. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):138–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.138-142>

Received: 16.06.2020

Revised: 26.08.2020

Accepted: 14.09.2020

■ Squamous metaplasia of the vesical triangle urothelium often accompanies chronic cystitis in women with dysuric symptoms. There is no generally accepted diagnosis and treatment of this condition. The etiological factor is unknown. Thus it is very important to determine the etiological factor in the development of dysuria in women with squamous metaplasia. 50 women with the signs of urothelial squamous metaplasia and persistent or recurrent dysuria for more than 6 months participated in our study. All patients underwent cystoscopy, biopsy was taken from the site suspicious for squamous metaplasia. Urethra scraping was also performed. The samples were tested for the DNA of the human papillomavirus (HPV). HPV was found in 41 patients (82%). Consequently, it can be supposed that the human papillomavirus can be the cause of dysuria in women with squamous metaplasia of the vesical triangle.

■ **Keywords:** urothelial squamous metaplasia; dysuria; human papillomavirus; polymerase chain reaction; biopsy.

## Введение

Псевдомембранозный тригонит — термин, используемый в мировой литературе для описания плоскоклеточной метаплазии уротелия, выстилающего мочепузырный треугольник. Плоскоклеточная метаплазия уротелия может быть обнаружена у 40 % женщин и у 5 % мужчин [13]. Процент выявления значительно повышается вплоть до 82 % у женщин, страдающих хроническим циститом [4, 5].

Псевдомембранозный тригонит в некоторых источниках иностранной литературы ассоциируется с таким понятием, как «уретральный синдром», который характеризуется болью, жжением, дискомфортом при наполнении мочевого пузыря, мочеиспускании и/или после него, учащенным мочеиспусканием, императивными позывами к нему. При цистоскопии обнаруживается характерное изменение треугольника Лъето мочевого пузыря, а биопсия выявляет плоскую метаплазию тригонального эпителия, которая очень похожа на плоский эпителий влагалища (еще одно название этого состояния — «вагинальная метаплазия») [10, 18].

Первоначально описанное Хейманном как «тригональный цистит» [11], это поражение с тех пор называют «псевдомембранозный тригонит», «гранулярный тригонит», «уретротригонит» и «плоскоклеточная» или «вагинальная метаплазия тригонального эпителия» [19].

Учитывая, что плоскоклеточная метаплазия главным образом встречается у женщин, необходимо было изучить ее взаимосвязь с рецепторами половых гормонов. Важные данные были получены в результате изучения экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогена в биоптатах слизистой мочевого пузыря женщин с жалобами на рецидивирующий абактериальный цистит (псевдомембранозный тригонит). Наблюдалось четкое соответствие между присутствием стероидных рецепторов и плоской метаплазии уротелия треугольника мочевого пузыря, что подтверждает предположение о возможном эндокринном патогенезе псевдомембранозного тригонита. Эти данные могут указывать на недостаточность прогестерона, как предполагаемую причину развития вагинальной метаплазии при псевдомембранозном тригоните [17].

Согласно недавним исследованиям, показывающим, что на инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), могут влиять половые стероидные гормоны, был проведен анализ рецепторов эстрогена

и прогестерона в свежемороженых биоптатах урогенитального тракта, связанных с поражением ВПЧ. Морфологическая локализация рецепторов прогестерона с использованием иммуногистохимического метода показала интенсивное гомогенное окрашивание в ядрах стромальных фибробластов, лежащих в основе дисплазированного и метаплазированного эпителия. Эти результаты предполагают, что в условиях *in vivo* половые стероидные гормоны, особенно прогестерон, могут опосредованно воздействовать на инфицированные ВПЧ-эпителиальные клетки и участвовать в качестве кофакторов в неоплазии шейки матки, связанной с ВПЧ [7, 16].

Известно, что жизненный цикл ВПЧ неразрывно связан с дифференцировкой инфицированного эпителия. Иницирование происходит в результате проникновения вируса в слой базального эпителия через микроповреждения, которые вполне могут возникнуть, например, при хроническом воспалении или травматизации. ВПЧ-позитивный эпителий продолжает проходить клеточный цикл и поддерживать синтез ДНК даже в верхних слоях многослойного эпителия [12].

Комплексы эстроген – рецептор могут регулировать развитие клеточного цикла и пролиферацию клеток [14]. Исторически сложилось так, что передача сигналов эстрогена в сочетании с заболеванием, связанным с ВПЧ, ускоряет прогрессирование заболевания [7].

Базальные и супрабазальные клетки таких метапластических эпителиальных клеток экспрессируют ядерный рецептор эстрогена и, таким образом, отличаются от соседних нормальных тригональных уротелиальных клеток. Хотя данные результаты подтверждают идею, что тригональный эпителий, возможно, эмбриологически отличается от уротелиальной выстилки остальной части мочевого пузыря, некоторые авторы предполагают, что это отражает склонность проксимальных уротелиальных клеток, происходящих из уретры, к вторжению в область треугольника — процесс, часто связанный с хроническим воспалением [15, 19].

Вышеуказанные данные позволяют предположить вирусную природу псевдомембранозного тригонита, или дизурических явлений, вызванных плоскоклеточной метаплазией уротелия треугольника Лъето [1–3, 6, 8, 9].

**Цель** данного проспективного исследования — определение наличия ДНК вируса папилломы человека в мочеиспускательном канале и стенке мочевого пузыря у пациенток с плоскоклеточной метаплазией уротелия.

## Материалы и методы

Для участия в исследовании были отобраны 50 женщин в возрасте от 22 до 63 лет, средний возраст —  $39,9 \pm 12,5$  года. При этом учитывались следующие критерии включения: наличие косвенных визуальных признаков плоскоклеточной метаплазии уротелия мочепузырного треугольника по данным цистоскопии; наличие эпизодов стойкой или рецидивирующей дизурии в течение более чем 6 месяцев.

Всем пациенткам была выполнена цистоскопия с биопсией из участка, подозрительного на плоскоклеточную метаплазию уротелия. Непосредственно перед процедурой производилось взятие соскобного отделяемого слизистой оболочки дистального и проксимального отделов мочеиспускательного канала с использованием урогенитальных зондов. Биоптаты/микробиоптаты, полученные при цистоскопии, собирались в пробирки объемом 1,5 мл с защелкой, содержащие 0,1 мл специальной транспортной среды для выполнения полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также в пробирки с раствором формалина для морфологического исследования.

Пробирки с соскобным отделяемым и биопсийным материалом перед отправкой в лабораторию ПЦР-диагностики хранились при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  не более 7 дней.

Для выявления ДНК ВПЧ применялся амплификационный метод молекулярно-биологической диагностики (ПЦР, с применением гибридационно-флуоресцентной детекции). Использовались наборы для амплификации ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67 типов), а также 6-го и 11-го типов. Результат интерпретировался как положительный при определении любого из вышеуказанных типов ВПЧ.

Все морфологические и ПЦР-образцы обрабатывались и транспортировались одинаково, все молекулярно-биологические исследования выполнял один врач лабораторной диагностики.

Для обработки и представления результатов использовался пакет программ Microsoft Office 2016 и система для статистического анализа данных Statistica 6.0.

## Результаты и их обсуждение

Морфологическое исследование подтвердило наличие у всех пациенток плоскоклеточной метаплазии уротелия.

В результате ПЦР-диагностики ДНК вируса папилломы человека обнаружена у 41 па-

циентки (82 %), из них в 32 случаях (78 %) положительный результат показали мазки из уретры, у 26 (63,4 %) пациенток — в биопсийном материале. Процент совпадений обнаружения вируса папилломы человека в мазках из мочеиспускательного канала и в биоптатах одновременно составил 42 %. Различия между результатами ПЦР-диагностики образцов, полученных из уретры и из мочевого пузыря, статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Дизурический синдром у женщин — достаточно широко распространенное явление. Боль, жжение, дискомфорт при наполнении мочевого пузыря, мочеиспускании и/или после него, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к нему оказывают существенное влияние на качество жизни, порой настолько сильное, что некоторые женщины вынуждены отказаться от работы. Одни и те же симптомы могут быть вызваны различными причинами, поэтому очень важно правильно подойти к выбору методов диагностики и лечения. Стойкая дизурия у женщин — это показание к выполнению цистоскопии и очень часто сопровождается обнаружением плоскоклеточной метаплазии в подавляющем большинстве случаев с локализацией в мочепузырном треугольнике и отсутствием признаков воспаления в моче.

К сожалению, в настоящее время в мировом сообществе нет общепризнанного подхода в лечении при плоскоклеточной метаплазии уротелия треугольника Льео у женщин. Ясно лишь то, что она является следствием длительно действующего фактора или нескольких факторов (например, воспаления, травматизации и пр.) и при отсутствии кератинизации не рассматривается как предраковое состояние.

В связи с этим очень важен поиск этиологического фактора развития дизурии у женщин при наличии плоскоклеточной метаплазии.

Наше исследование показало, что плоскоклеточная метаплазия уротелия ассоциирована с папилломавирусной инфекцией в 82 % случаев у женщин, страдающих дизурическими явлениями. Предположительно, ВПЧ может приводить к развитию плоскоклеточной метаплазии эпителия мочевого пузыря, которая, в свою очередь, ввиду особенностей строения может вести к развитию стойкого дизурического синдрома. Хотя есть предположения, что вирус папилломы человека внедряется в слизистую мочевого пузыря с уже имеющейся плоскоклеточной метаплазией уротелия, являющейся «благодатной почвой» для внедрения ВПЧ, который уже и вызывает стойкие дизурические явления.

## Заключение

Вирус папилломы человека может быть причиной развития дизурии у женщин с плоскоклеточной метаплазией уротелия мочевого пузыря. Обнаружение ДНК ВПЧ в соскобе из урогенитального тракта можно рассматривать как фактор риска развития дизурии у женщин, имеющих плоскоклеточную метаплазию уротелия. Требуется дальнейшее более углубленное исследование причинно-следственной связи ВПЧ с дизурическим синдромом у женщин.

## Литература

1. Абоян И.А., Абоян В.Е., Зиньковская О.В. и др. Панавир в комплексном лечении хронического цистита с гиперпластическими изменениями слизистой оболочки мочевого пузыря // Урология. – 2011. – № 6. – С. 25–29. [Aboian IA, Aboian VE, Zin'kovskaia OV, et al. Panavir in combined treatment of chronic cystitis with hyperplastic changes in urinary bladder mucosa. *Urologija*. 2011;(6):25–29. (In Russ.)]
2. Ибишев Х.С., Лаптева Т.О., Крахоткин Д.В., Рябенченко Н.Н. Роль папилломавирусной инфекции в развитии рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Урология. – 2019. – № 5. – С. 136–139. [Ibishev KS, Lapteva TO, Krachotkin DV, Ryabenchenko NN. The role of viral infection in the development of recurrent lower urinary tract infections. *Urologija*. 2019;(5):136–139. (In Russ.)]
3. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В. Актуальные вопросы диагностики рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей папилломавирусной этиологии // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5. – № 3. – С. 62–67. [Ibishev HS, Krachotkin DV. Actual questions of diagnostics of the recurrent infections of lower urinary tracts of the papillomavirus etiology. *Vestnik urologii*. 2017;5(3):62–67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-3-62-67>.
4. Клименко И.А., Романенко А.М. Клинико-морфологические особенности лейкоплакии мочевого пузыря // Вопросы онкологии. – 1986. – Т. 32. – № 6. – С. 76–82. [Klimenko IA, Romanenko AM. Clinical and morphological features of urinary bladder leukoplakia. *Problems in Oncology*. 1986;32(6):76–82. (In Russ.)]
5. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 29 с. [Laurent OB, Sinyakova LA, Kosova IV. Recurrent urinary tract infections. Moscow: Medical Information Agency; 2008. 29 p. (In Russ.)]
6. Симченко Н.И. Противовирусная терапия в комплексном лечении лейкоплакии мочевого пузыря // Медицинские новости. – 2011. – № 11. – С. 54–57. [Simchenko NI. Antiviral therapy in the complex treatment of urinary bladder leukoplakia. *Medicinskie novosti*. 2011;(11):54–57. (In Russ.)]
7. Auburn KJ, Woodworth C, DiPaolo JA, Bradlow HL. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. *Int J Cancer*. 1991;49(6):867–869. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910490611>.
8. Allen PM, Davis GD, Bowen LW, et al. The female urethral syndrome is rarely associated with human papillomavirus infection types 6/11, 16, 18, 31, 33. *Int Urogynecol J*. 1995;6:195–197. <https://doi.org/10.1007/BF01894261>.
9. Badawi H, Ahmed H, Ismail A, et al. Role of human papillomavirus types 16, 18, and 52 in recurrent cystitis and urinary bladder cancer among Egyptian patients. *Medscape J Med*. 2008;10(10):232.
10. Borda A, Petrucci MD, Berger N. Miscellaneous benign lesions of the bladder and the urinary tract. *Ann Pathol*. 2004;24(1):18–30. [https://doi.org/10.1016/s0242-6498\(04\)93894-1](https://doi.org/10.1016/s0242-6498(04)93894-1).
11. Heymann A. Die cystitis trigoni der Frau. Zentralblatt für die Krankheiten der Hahn und Sexual Organe. 1905;16:422–433.
12. James CD, Morgan IM, Bristol ML. The relationship between estrogen-related signaling and human papillomavirus positive cancers. *Pathogens*. 2020;9(5):403. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050403>.
13. Jost SP, Gosling JA, Dixon JS. The fine structure of human pseudomembranous trigonitis. *Br J Urol*. 1989;64(5):472–477. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1989.tb05279.x>.
14. Katzenellenbogen BS, Kendra KL, Norman MJ, Berthois Y. Proliferation, hormonal responsiveness, and estrogen receptor content of MCF-7 human breast cancer cells grown in the short-term and long-term absence of estrogens. *Cancer Res*. 1987;47(16):4355–4360.
15. Liang FX, Bosland MC, Huang H, et al. Cellular basis of urothelial squamous metaplasia: roles of lineage heterogeneity and cell replacement. *J Cell Biol*. 2005;171(5):835–844. <https://doi.org/10.1083/jcb.200505035>.
16. Monsonego J, Magdelenat H, Catalan F, et al. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions. *Int J Cancer*. 1991;48(4):533–539. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910480410>.
17. Pacchioni D, Revelli A, Casetta G, et al. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the normal urinary bladder and in pseudomembranous trigonitis. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(10):719–725. <https://doi.org/10.1007/BF03347639>.
18. Shirai T, Fukushima S, Hirose M, et al. Epithelial lesions of the urinary bladder in three hundred and thirteen autopsy cases. *Jpn J Cancer Res*. 1987; 78(10):1073–1080.
19. Stephenson TJ, Henry L, Harris SC, et al. Pseudomembranous trigonitis of the bladder: hormonal aetiology. *J Clin Pathol*. 1989;42(9):922–926. <https://doi.org/10.1136/jcp.42.9.922>.

**▪ Информация об авторах**

*Наталья Геннадиевна Галкина* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии. ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза; доцент кафедры онкологии и урологии. Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза. E-mail: natalya-galkina@mail.ru.

*Алексей Викторович Галкин* — врач-уролог отделения урологии. ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза. E-mail: galkin81@inbox.ru.

*Олег Игоревич Каганов* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; заведующий кафедрой онкологии и урологии. Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза. E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru.

**▪ Information about the authors**

*Natalya G. Galkina* — Candidate of Medical Sciences, Associate professor of the Department of Surgery. Penza State University, Penza, Russia; Associate professor of the Department of Oncology and Urology. Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia. E-mail: natalya-galkina@mail.ru.

*Alexey V. Galkin* — Urologist of the Department of Urology. Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia. E-mail: galkin81@inbox.ru.

*Oleg I. Kaganov* — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Oncology. Samara State Medical University, Samara, Russia; Head of the Department of Oncology and Urology. Penza Extension Course Institute for Medical Practitioners, the Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia. E-mail: o.i.kaganov@samsmu.ru.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЫБОРА МЕТОДА ДЕРИВАЦИИ МОЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЗАДЕРЖКОЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

**А.А. Зимичев<sup>1</sup>, Д.С. Виноградов<sup>2</sup>, И.В. Тарасов<sup>3</sup>, Д.О. Гусев<sup>3</sup>, А.С. Почивалов<sup>3</sup>, Д.Д. Мирзоев<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара;

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Сызранская городская больница № 1», Сызрань;

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарской городской клинической больницы № 8», Самара;

<sup>4</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Лаборатория Гемотест», Самара

Для цитирования: Зимичев А.А., Виноградов Д.С., Тарасов И.В., Гусев Д.О., Почивалов А.С., Мирзоев Д.Д. Современное состояние проблемы выбора метода деривации мочи у пациентов с острой задержкой мочеиспускания // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 143–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.143-150>

Поступила: 04.08.2020

Одобрена: 03.09.2020

Принята: 14.09.2020

■ Острой задержкой мочеиспускания (ОЗМ) называется остро возникшая невозможность опорожнения мочевого пузыря, несмотря на переполнение его мочой и наличие позыва на мочеиспускание. По литературным данным, около 10 % мужчин старше 70 лет и примерно 30 % мужчин старше 80 лет сталкиваются с этой проблемой. При этом почти 90 % мужчин старше 45 лет отмечают симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей и, соответственно, попадают в группу риска развития ОЗМ в будущем. Риск развития ОЗМ у мужчин среднего возраста составляет примерно 6,8 эпизода на 1000 мужчин и увеличивается до 34,7 эпизодов в популяции мужчин старше 70 лет. Задержка мочеиспускания остается частой причиной госпитализации пациентов в урологический стационар в экстренном порядке, а также наиболее встречаемым осложнением доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Согласно эпидемиологическим исследованиям, у 10 % мужчин в возрасте 60–70 лет в течение 5 лет возникнет острая задержка мочи, при наблюдении 10 лет — их доля достигнет 30 %. Основными факторами риска развития ОЗМ у мужчин являются пожилой возраст, выраженность симптомов нижних мочевых путей, объем предстательной железы.

■ **Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы; острая задержка мочеиспускания; хирургическое лечение; миниинвазивные технологии.

## CHOOSING THE METHOD OF URINE DERIVATION IN PATIENTS WITH ACUTE URINARY RETENTION: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

**A.A. Zimichev<sup>1</sup>, D.S. Vinogradov<sup>2</sup>, I.V. Tarasov<sup>3</sup>, D.O. Gusev<sup>3</sup>, A.S. Pochivalov<sup>3</sup>, D.D. Mirzoev<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup> Syzran City Clinical Hospital No. 1, Syzran, Russia;

<sup>3</sup> Samara City Clinical Hospital No. 8, Samara, Russia;

<sup>4</sup> Laboratory "Gemotest", Samara, Russia

For citation: Zimichev AA, Vinogradov DS, Tarasov IV, Gusev DO, Pochivalov AS, Mirzoev DD. Choosing the method of urine derivation in patients with acute urinary retention: Current status of the problem. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(5-6):143–150. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.143-150>

Received: 04.08.2020

Revised: 03.09.2020

Accepted: 14.09.2020

■ Acute urinary retention (AUR) is an acute inability to empty the bladder, despite its overflow with urine and the urge to urinate. According to the literature data, about 10% of men over 70 years old and about 30% of men over 80 years old suffer this disorder. At the same time, almost 90% of men over 45 years have symptoms of the lower urinary tract disorders and can be included into the risk group for developing of AUR in future. The risk of developing of AUR in middle-aged men is approximately 6.8 cases per 1000 men and increases to 34.7 cases

in men over 70 years. Urinary retention remains a common cause of emergency hospitalization of patients to urological departments, as well as the most common complication of benign prostatic hyperplasia (BPH). According to epidemiological studies, 10% of men aged 60-70 years suffer acute urinary retention within 5 years, and their proportion increases up to 30% within 10 years of observation. The main risk factors for the development of AUR in men are old age, the severity of lower urinary tract symptoms (LUTS), and prostate volume.

■ **Keyword:** benign prostatic hyperplasia; acute urinary retention; acute urinary retention; surgical treatment; minimally invasive technologies.

При возникновении острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) первоочередной задачей становится быстрое устранение задержки мочи и сопутствующего болевого синдрома. С целью эвакуации мочи и дренирования мочевого пузыря могут быть применены уретральная катетеризация или цистостомия [5, 11].

Еще несколько десятилетий назад уретральная катетеризация в 30–70 % случаев сопровождалась последующим присоединением инфекционных процессов, а также развитием такого серьезного осложнения, как стриктура уретры [12, 21, 33, 37]. Надлобковая установка катетера считалась более «удобным» методом помощи при ОЗМ в связи с меньшей частотой инфицирования, лучшей переносимостью пациентами, а также возможностью выполнять «пробные» мочеиспускания при пережатии дренажа, что позволяло в некоторых случаях избежать рекатетеризации [22, 33, 37]. Однако на сегодняшний день, благодаря усовершенствованию материалов катетера и сопутствующему применению антибактериальной терапии, что сводит к минимуму возможность присоединения инфекционных агентов, предпочтение отдается уретральной катетеризации, продолжительность которой редко превышает 7 дней [27].

При катетеризации мочевого пузыря выделяют ряд необходимых условий: катетеризацию необходимо начинать с эластичных, лубрицированных катетеров; не следует вводить катетер грубо, применяя излишнюю силу; использование катетеров большего диаметра (Ch 18-22), что позволит снизить риск травмы уретры; при невозможности проведения эластичного катетера выполнить катетеризацию мочевого пузыря металлическим катетером можно только в специализированном учреждении [34].

F. Desgrandchamps и соавт. [15] показали, что самостоятельное мочеиспускание восстанавливается у 50 % пациентов с ОЗМ после первичной катетеризации и только у 25,9 % — при повторном эпизоде ОЗМ. Важно уточнить, что в группе пациентов, для которых эпизод ОЗМ имел провоцирующий фактор, самостоятельное мочеиспускание восстановилось у 32,2 %, а в группе спонтанной ОЗМ — у 21,7 % после

«второй» катетеризации. Пациентам, у которых после удаления уретрального катетера не восстановилось самостоятельное мочеиспускание, показано хирургическое лечение. Таким пациентам необходимо выполнить повторную катетеризацию мочевого пузыря. До момента операции мочевой пузырь необходимо дренировать уретральным катетером. При необходимости более длительного дренирования мочевого пузыря пациенту может быть установлен цистостомический дренаж. Согласно данным Московского исследования, основной причиной ОЗМ была доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). При этом урологом наблюдались лишь 244 (45,5 %) пациента, а 364 (67,9 %) человека никакого лечения до развития ОЗМ не получали. Из 172 (32 %) пациентов, получивших медикаментозное лечение до развития ОЗМ, 159 (92,4 %) принимали различные препараты [8].

Интересны результаты исследования, проведенного в Ирландии. Авторы ретроспективно рассмотрели тактику лечения всех пациентов мужского пола, поступивших в урологическое отделение госпиталя университета Сент-Винсент (Дублин) с ОЗМ в течение 12 месяцев. За этот период было принято 130 пациентов с ОЗМ. Из общего числа 74 госпитализации (56,9 %) были вызваны доброкачественным увеличением простаты. Из них 45,9 % ( $n = 34$ ) пациентов прошли лечение без катетера. Остальные случаи — 54,1 % ( $n = 40$ ) — потребовали временной катетеризации. Постоянный мочевой катетер был установлен у 27,5 % ( $n = 11$ ) пациентов с неудачным временным дренированием, так как они имели средний возраст 78 лет (диапазон 68–96 лет) и тяжелую сопутствующую патологию. Трансуретральная резекция простаты (ТУРП) была выполнена у 32,5 % ( $n = 13$ ) человек. Из оставшихся 16 пациентов с неудовлетворительным результатом временного дренирования: 75 % ( $n = 12$ ) были выписаны с постоянным катетером и повторно приняты для плановой ТУРП со средним временем ожидания 55 дней (диапазон 17–138 дней); 18,75 % ( $n = 3$ ) прошли повторную установку временного катетера и избежали необходимо-

сти какого-либо хирургического вмешательства; 1 (6,25 %) человеку проведена радикальная простатэктомия по поводу доказанной биопсией аденокарциномы простаты [35].

В настоящее время отмечается смещение акцентов с незамедлительного оперативного вмешательства при ОЗМ в сторону попыток самостоятельного восстановления мочеиспускания, так как, по статистическим данным, проведение операции на предстательной железе на фоне ОЗМ сопровождается высоким риском развития осложнений, необходимостью переливания крови и даже летальными исходами [3, 4, 9, 14, 38].

Постоянная длительная катетеризация мочевого пузыря повышает риск присоединения бактериальной инфекции мочевыводящих путей с последующим развитием инфекционно-воспалительных процессов. Одним из способов избежать подобных осложнений является применение тактики наблюдения вслед за удалением катетера (trial without catheter, TWOC) [9]. Многие исследователи указывают на тот факт, что частота восстановления мочеиспускания при TWOC существенно возрастает при назначении альфа-адреноблокаторов. Альфа-адреноблокаторы снижают тонус гладкомышечных элементов шейки мочевого пузыря, предстательной железы, простатического отдела уретры, а за счет вазодилатации пузырных артерий уменьшают гипоксию детрузора, не влияя при этом на метаболизм и концентрацию гормонов и не изменяя уровень простатического специфического антигена (ПСА) [15, 18, 27].

Было проведено рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения монотерапии тамсулозином и комбинации тамсулозин + альфузозин у пациентов с ОЗМ, ассоциированной с ДГПЖ. В исследовании приняли участие 70 мужчин в возрасте от 48 до 85 лет (средний возраст — 71,2 года), соответствующие критериям включения/невключения. Все больные были госпитализированы в отделения неотложной помощи и урологии в связи с ОЗМ и катетеризированы в предыдущие 72 ч до начала терапии. Пациенты были рандомизированы на две равные группы: больные первой группы ( $n = 35$ ) принимали 1 раз в сутки перед сном таблетку, содержащую 0,4 мг тамсулозина; пациенты второй группы ( $n = 35$ ) ежедневно после завтрака принимали перорально альфузозин в дозе 10 мг и 0,4 мг тамсулозина перед сном. Продолжительность госпитализации определялась общим состоянием пациента и составляла от 3 до 8 дней. Пациентам было разрешено продолжить лечение дома

с еженедельным контрольным визитом в клинику в случае, если после удаления катетера скорость потока мочи была больше 5 мл/с, объем выделившейся мочи составлял более 100 мл, а объем остаточной мочи не превышал 200 мл. После выписки из стационара пациенты продолжали принимать лекарства по установленной схеме на протяжении 36 нед., однако если им требовалась повторная катетеризация в связи с увеличением остаточного объема мочи, то они исключались из исследования. В результате анализа данных авторы исследования пришли к выводу, что большую эффективность имеет комбинированное лечение альфузозином + тамсулозином — 27 пациентам из второй группы не потребовалась повторная катетеризация в сравнении с 19 пациентами из первой группы (77 и 54 % соответственно,  $p = 0,003$ ). Как монотерапия, так и комбинированное применение препаратов переносились больными одинаково хорошо. Наиболее частым побочным эффектом была головная боль (у 11,7 % пациентов из первой группы и у 13,4 % пациентов из второй группы). Серьезных нежелательных реакций, ассоциированных с приемом препаратов, которые бы потребовали пересмотра или отмены терапии, зафиксировано не было.

J.M. Fitzpatrick и соавт. [18] изучили терапевтические тенденции, применяемые для лечения ОЗМ у пациентов с ДГПЖ, а также оценили предикторы и эффективность TWOC-терапии. В общей сложности были проанализированы данные 6074 пациентов, из которых у 4289 (70,6 %) была диагностирована спонтанная ОЗМ, а у 1785 (29,4 %) — спровоцированная ОЗМ. Постановка уретрального катетера была выполнена в 89,8 % случаев. Большинство пациентов (86 %) получали терапию альфа-адреноблокатором (преимущественно альфузозином) перед удалением катетера и продемонстрировали стабильно высокие показатели TWOC, независимо от возраста и типа ОЗМ. Многофакторный регрессионный анализ подтвердил, что применение альфа-адреноблокаторов до TWOC удваивает шансы на успех (отношение шансов 1,92; 95 % ДИ 1,52–2,42;  $p < 0,001$ ). С другой стороны, возраст пациентов старше 70 лет, размер простаты более 50 г, тяжелые симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, объем мочи более 1000 мл, полученный при катетеризации, и спонтанное развитие ОЗМ являются неблагоприятными прогностическими факторами неэффективности TWOC [18].

F. Desgrandchamps и соавт. [15] проанализировали результаты 2618 пациентов с ОЗМ на фоне ДГПЖ, из которых у 1875 (71,6 %)

возникла спонтанная задержка мочи, а у 743 (28,4 %) человек острая задержка мочи была спровоцирована преимущественно предшествующей анестезией или употреблением алкогольных напитков. С целью восстановления мочеиспускания TWC была проведена у 72,8 % пациентов. После трехдневной катетеризации восстановление мочеиспускания было отмечено в 50,2 % случаев. Пациентам, у которых самостоятельное мочеиспускание не возобновилось после трехдневного трансуретрального дренирования, была проведена повторная попытка, которая увенчалась успехом в 25,9 % случаев.

Показания к троакарной цистостомии: невозможность катетеризации МП; наличие противопоказаний к установке уретрального катетера (острая инфекция нижних отделов мочевых путей); парадоксальная ишурия.

Показаниями для проведения открытой цистостомии являются тампонада МП, не разрешающаяся консервативными методами, или отсутствие технической возможности выполнения троакарной цистостомии.

Согласно данным московского исследования, осложнения оперативного лечения зафиксированы у 17 (7,3 %) пациентов: инфекция мочевых путей — у 7 (3 %), флегмона передней брюшной стенки — у 1 (0,4 %), кровотечение — у 2 (0,9 %), макрогематурия — у 6 (2,6 %), ранение сигмовидной кишки — у 1 (0,4 %). На втором этапе оказания медицинской помощи пациенту с ОЗМ выявляют причины ОЗМ и назначают лечение основного заболевания [8].

При анализе отечественной и зарубежной литературы было выявлено, что основными подходами к терапии ОЗМ являются трансуретральное и надлобковое (троакарная цистостомия) дренирование мочевыводящих путей. Т.М. Ноотон и соавт. [20] выявили, что в течение 5 дней у половины трансуретрально катетеризированных пациентов возникает клинически значимая бактериурия в титре  $>10^5$  КОЕ/мл, требующая назначения антибиотикотерапии. Частота развития инфекции мочевыводящих путей значительно выше у тех пациентов, поступавших с ОЗМ, кому был установлен уретральный катетер (40 %), по сравнению с теми, у кого был выбран надлобковый вариант дренирования (18 %). Доля уросепсиса, вызванного инфекциями мочевыводящих путей, составляла 25 % всех зарегистрированных случаев сепсиса. При этом смертность от такого осложнения достигала 30–40 % [28, 39]. В соответствии с этим предметом обсуждения различных авторов, помимо способа дренирования мо-

чевыводящих путей при ОЗМ становится время удаления дренажной системы, а также материал, из которого сделаны дренажи [29]. При выборе трансуретрального дренажа необходимо учитывать материал, из которого он изготовлен. Наиболее часто в практике используются латексные катетеры, однако в связи с цитотоксическими свойствами латекса и отсутствием специального покрытия увеличивается вероятность развития бактериальной колонизации катетера, стриктур уретры [1]. Эта проблема решена путем разработки гидрофильного покрытия латексных, силиконовых и импрегнированных серебром катетеров [16]. Альтернативой трансуретральному дренированию мочевых путей может быть надлобковое дренирование. В обзоре Cochrane (2015) показано, что надлобковая катетеризация уменьшает риск развития бактериурии, инфекции мочевыводящих путей по сравнению с трансуретральным способом дренирования. Надлобковое дренирование считается безопасной процедурой, но не лишено осложнений, таких как инфекция мочевых путей, миграция, блок дренажной трубки, наиболее серьезные из которых — гематурия и повреждение, перфорация кишки. I. Naranji и соавт. [32] указывают, что гематурия встречается в 2–16 % случаев. По данным R.S. Ahuwalia и соавт. [10], повреждение кишки встречается от 2,4 до 2,7 % случаев. При этом наиболее часто повреждается тонкая кишка, также в литературе описан один случай повреждения прямой кишки [18]. Впоследствии, если катетер предназначен для долгосрочного использования, его можно менять ежемесячно, при необходимости увеличивая диаметр дренажа до 22 или 24 Fr. Стоит отметить, что катетер меньше 16 Fr подвержен высокому риску возникновения обструкции (осадок или слизь) с течением времени. Во время использования дренажа необходимо использовать катетеры с клапанами, которые будут воспроизводить физиологическое наполнение и сохранять емкость мочевого пузыря (300–500 мл). Несоблюдение рекомендаций приводит к потере резервуарной функции мочевого пузыря, прогрессирующему склерозу с возможным образованием у пациента микроцистиса, развитию инфекционно-воспалительных осложнений и инвалидизации. В среднем замену мочевого пузыря следует производить каждые 7–10 дней, при наличии повреждения или неисправности сливного клапана в более ранние сроки [25].

В общемировой практике установка простатического стента как способ дренирования используется у 1,5–2 % пациентов.

F. Desgrandchamps и соавт. [15] отметили возможность как первичной установки стента, так и после неудачной попытки трансуретрального дренирования. Основными осложнениями являются миграция стента и врастание простатической ткани в структуру стента, его инкрустация. Эта методика предназначена для мужчин с выраженной сердечно-сосудистой патологией, хронической сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, то есть тех, которым не может быть предложено хирургическое лечение предстательной железы в связи с имеющимися рисками [26].

При выборе способа дренирования мочевых путей стоит вопрос о необходимости определения ПСА. При выборе способа дренирования мочевых путей стоит вопрос о необходимости определения ПСА крови в условиях стационара на фоне развившейся острой задержки мочеиспускания. В работах S. Dutkiewicz и T.R. King показано, что при ОЗМ имеется достоверное увеличение уровня ПСА. Дополнительно на это влияет выбор трансуретрального способа дренирования мочевых путей. Эти же авторы считают, что диагностическая ценность самого исследования уровня ПСА для выявления рака предстательной железы крайне низка на фоне ОЗМ, и нет необходимости в его исследовании [17, 24]. Оптимальный срок определения ПСА у пациентов составляет 2 нед. после удаления уретрального катетера [30].

В литературе активно обсуждается возможность выполнения ТУРП у пациентов с возникшей ОЗМ. J.S. Chen и соавт. [13] сравнивали пациентов после ТУРП с предшествующим, первичным эпизодом ОЗМ и без нее. В группе с ОЗМ были выше риск кровотечений (8,1 и 7,4 %), количество гемотрансфузий (3,2 и 1,5 %), инфекций мочевыводящих путей (18,9 и 15,6 %), включая уросепсис (1,1 и 0 %), необходимость использования второй-третьей линии антибактериальной терапии (0,9 и 0,7 %), продолжительность пребывания в стационаре (6,4 и 4,6 сут). Авторы делают вывод, что выполнение оперативного вмешательства у пациентов на фоне развившейся ОЗМ имеет высокие риски послеоперационных осложнений [13]. Медикаментозная профилактика ОЗМ, а также временное дренирование мочевых путей позволяет снизить риск летальных исходов, особенно у пациентов пожилого возраста [5].

Самым распространенным источником нозокомиальной инфекции являются мочевыводящие пути, особенно в случае их дренирования уретральным катетером. Кате-

тер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей составляют 80 % всех осложненных инфекций мочевыводящих путей и остаются наиболее распространенным типом внутрибольничной инфекции. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей (КАИМВП) развиваются у пациентов с установленным катетером или у тех, кому проводилась катетеризация в течение 48 ч [20].

Инфекционно-воспалительные урологические осложнения и заболевания представляют сложную проблему как для диагностики, так и для лечения. Частота урогенитальной инфекции в амбулаторной практике (второе место по обращаемости после ОРВИ), а также нозокомиальная инфекция мочевых путей (первое место среди всех видов нозокомиальных инфекций) делают эту проблему постоянно актуальной. КАИМВП — основная причина вторичной нозокомиальной бактериемии, примерно 20 % случаев которой связаны с мочевыводящими путями. Смертность у таких больных составляет около 10 % [2, 19]. Встречаемость бактериурии, связанной с постоянными катетерами, достигает 3–8 % в день.

Длительность катетеризации, возможно, является наиболее важным фактором риска развития КАИМВП [36]. Катетеризация нарушает защитные механизмы и упрощает доступ уропатогенов в мочевой пузырь. Постоянный катетер облегчает колонизацию уропатогенами, обеспечивая поверхность для прикрепления клеток, связывающих рецепторы, распознаваемые бактериальными адгезинами, таким образом, усиливая адгезию микробов [6]. Нарушение целостности слизистой мочевыводящих путей создает новые места связывания для бактериальных адгезинов, а за счет скопления ниже уровня катетера увеличивается объем остаточной мочи [23]. КАИМВП часто имеют полимикробную этиологию и вызываются полирезистентными уропатогенами.

Отсутствие пиурии у пациентов с клиническими симптомами исключает диагноз КАИМВП [20]. Ведущая роль в патогенезе катетер-ассоциированных инфекций принадлежит собственной кишечной микрофлоре, тогда как среди факторов риска развития наиболее значимым считается длительность катетеризации. Микроорганизмы могут попадать в мочевыводящие пути гематогенным или лимфогенным путем, однако согласно многочисленным клиническим и экспериментальным данным, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) чаще всего развиваются при восходящем распространении из уретры

бактерий, особенно микроорганизмов кишечной группы (*Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*).

Установка катетера в мочевой пузырь способствует персистенции инфекции в виде биопленки. Однократная катетеризация мочевого пузыря у амбулаторных пациентов приводит к развитию ИМП в 12 % случаев. Постоянный катетер с открытой дренажной системой уже в течение первых 3–4 дней практически в 100 % случаев приводит к развитию бактериурии. Использование закрытой дренажной системы, в том числе с клапаном, предотвращающим обратный ток мочи, несколько замедляет, но, в конечном счете, не предотвращает развитие инфекции. Считается, что в этом случае бактерии проникают в мочевой пузырь через слизисто-гноное пространство между катетером и стенкой уретры, что приводит к развитию бактериурии практически у всех пациентов в течение первых 4 нед. Инфицированный уретральный катетер может стать источником инфекции в организме, приводя к системной воспалительной реакции, уросепсису, не только у больных с урологическими заболеваниями [7].

В настоящее время отмечается смещение акцентов с незамедлительного оперативного вмешательства при ОЗМ в сторону попыток самостоятельного восстановления мочеиспускания, так как проведение операции на предстательной железе на фоне ОЗМ сопровождается высоким риском развития как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений. Необходимость выбора метода дренирования мочевого пузыря в хирургической тактике лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы остается весьма важной проблемой.

## Литература

1. Вайнберг З.С. Неотложная урология. – М.: Московский рабочий, 1997. – 206 с. [Weinberg ZS. Neotlozhnaya urologiya. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskij rabochij; 1997, 206 p. (In Russ.)]
2. Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В. Катетер-ассоциированные инфекции мочевых путей // Справочник врача общей практики. – 2016. – № 3. – С. 34–38. [Kaprin AD, Kostin AA, Popov SV. Catheter-associated urinary tract infection. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2016;(3):34–38. (In Russ.)]
3. Клепиков Ф.А. Неотложная помощь в урологии. – Киев, Здоров'я, 1988. [Klepikov FA. Neotlozhnaya pomoshch' v urologii. Kiev: Zdorov'ya; 1988. (In Russ.)]
4. Лопаткин Н.А., Антипов Д.В., Симонов В.Я. Неотложная аденомэктомия и трансуретральная электрорезекция аденомы предстательной же-

лезы // Урология и нефрология. – 1982. – № 2. – С. 3–7. [Lopatkin NA, Antipov DV, Simonov VYa. Neotlozhnaya adenomekhtomiya i transuretral'naya ehlektrorezektsiya adenomy predstatel'noi zhelezy. *Urologiya i nefrologiya*. 1982;(2):3–7. (In Russ.)]

5. Павлов В.Н., Казихиуров А.А., Измаилов А.А. и др. Пути оптимизации медикаментозного лечения больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы I–II стадий // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 133–138. [Pavlov VN, Kazikhinurov AA, Izmaylov AA, et al. Results of application of a combination of Doksazozina and Indigala in therapy of men with prostate adenoma I-II stages. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(2):133–138. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-2-133-138>.
6. Павлов В.Н., Шакиров Ф.З., Юлдашев С.М. Лечение больных с заболеванием предстательной железы путем наложения новой постоянной эпицистостомы // Материалы X Российского съезда урологов; Октябрь 1–3, 2002; Москва. – М., 2002. – С. 154–155. [Pavlov VN, Shakirov FZ, Yuldashev SM. Lechenie bol'nykh s zabolevaniem predstatel'noi zhelezy putem nalozheniya novoi postoyannoi ehptsistostomy. Proceedings of the Materialy X Rossiiskogo s'ezda urologov; 2002 Oct 1–3; Moscow. – Moscow; 2002. P. 154–155. (In Russ.)]
7. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. – Москва: Прима-принт, 2017. [Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA. Antibacterial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. federal clinical guidelines. Moscow: Prima-print; 2017. (In Russ.)]
8. Пушкарь Д.Ю., Малхасян В.А., Ходырева Л.А. и др. Оказание экстренной стационарной помощи пациентам с острой задержкой мочеиспускания в г. Москве (состояние вопроса на 2015 год) // Вопросы урологии и андрологии. – 2016. – Т. 4. – № 1. – С. 66–70. [Pushkar' DYu, Malkhasyan VA, Khodyreva LA, et al. Okazanie ehkstretnoi statsionarnoi pomoshchi patsientam s ostroi zaderzhkoi mocheispuskaniya v g. Moskve (sostoyanie voprosa na 2015 god). *Urology and Andrology*. 2016;4(1):66–70. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2016-1-66-70>.
9. Соловьев Д.А., Белый Л.Е. Острая задержка мочи при аденоме простаты: современный взгляд на проблему // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 103. [Solovev DA, Belyy LE. Acute urinary retention at a benign prostatic hyperplasia: modern view on a problem. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012;(2):103. (In Russ.)]
10. Ahluwalia RS, Johal N, Kouriefs C, et al. The surgical risk of suprapubic catheter insertion and long-term

- sequelae. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88(2):210–213. <https://doi.org/10.1308/003588406X95101>.
11. Allardice JT, Standfield NJ, Wyatt AP. Acute urinary retention: which catheter? *Ann R Coll Surg Engl.* 1988;70(6):366–368.
  12. Alvaro R. Relative risk of urinary tract infection in hospitalized patients. *Eur Urol.* 1999;128:32.
  13. Chen S, Zhu L, Cai J, et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol.* 2014;66(2):284–291. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.010>.
  14. Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU Int.* 2000;85(2):186–201. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00409.x>.
  15. Desgrandchamps F, De La Taille A, Doublet JD. The management of acute urinary retention in France: a cross-sectional survey in 2618 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006;97(4):727–733. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.06109.x>.
  16. Djavan B, Chariat S, Omar M, et al. Does prolonged catheter drainage improve the chance of recovering voluntary voiding after acute urinary retention? *Eur Urol.* 1998;33(Suppl):110, A437.
  17. Dutkiewicz S, Stepien K, Witeska A. Bladder catheterization and a plasma prostate-specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and complete urine retention. *Mater Med Pol.* 1995;27(2):71–73.
  18. Fitzpatrick JM, Desgrandchamps F, Adjali K, et al. Management of acute urinary retention: a worldwide survey of 6074 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2012;109(1):88–95. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2011.10430.x>.
  19. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(4):319–326. <https://doi.org/10.1086/651091>.
  20. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):625–663. <https://doi.org/10.1086/650482>.
  21. Horgan AF, Prasad B, Waldron DJ, O'Sullivan DC. Acute urinary retention. Comparison of suprapubic and urethral catheterisation. *Br J Urol.* 1992;70(2):149–151. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1992.tb15693.x>
  22. Ichsan J, Hunt DR. Suprapubic catheters: a comparison of suprapubic versus urethral catheters in the treatment of acute urinary retention. *Aust N Z J Surg.* 1987;57(1):33–36. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1987.tb01236.x>
  23. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(1):26–59. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-07>.
  24. King TR, Sherwood BT, Kumar P, et al. The USE of PSA measurement in the setting of acute urinary retention. *Int J Sur.* 2010;(8):501–578.
  25. Kriegmair MC, Mandel P, Ritter M. SUPRAPUR: Safe and convenient suprapubic catheterisation in high-risk patient. *J Urol.* 2015;68(4):478–483. <https://doi.org/10.5173/cej.2015.632>.
  26. Lee G, Marathe S, Sabbagh S, Crisp J. Thermo-expandable intra-prostatic stent in the treatment of acute urinary retention in elderly patients with significant co-morbidities. *Int Urol Nephrol.* 2005;37:501–504. <https://doi.org/10.1007/s11255-005-2091-2>.
  27. Manikandan R, Srirangam SJ, O'Reilly PH, Collinset GN. Management of acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia in the UK: a national survey. *BJU International.* 2004;93(1):84–88. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2004.04562.x>.
  28. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(9):557–563. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802263380901>.
  29. Melzer M, Welch C. Does the presence of a urinary catheter predict severe sepsis in a bacteraemic cohort? *J Hosp Infect.* 2017;95(4):376–382. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.01.003>.
  30. Mohammad E J. The effect of acute urinary retention on the accuracy of serum prostate-specific antigen level measurements. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal.* 2012;11(1).
  31. Mozes B, Maor Y, Shmueli A. The competing effects of disease states on quality of life of the elderly: the case of urinary symptoms in men. *Qual Life Res.* 1999;8(1–2):93–99. <https://doi.org/10.1023/a:1026424911444>.
  32. Naranji I, Bolgeri M. Significant upper urinary tract hematuria as a rare complication of high-pressure chronic retention of urine following decompression: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:254. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-254>.
  33. Piergiovanni M, Tschantz P. Urinary catheterization: transurethral or suprapubic approach? *Helv Chir Acta.* 1991;58(1–2):201–205. (In French).
  34. Pritchard D, Petrilla A, Hallinan S, et al. What contributes most to high health care costs? Health care spending in high resource patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(2):102–109. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.2.102>.
  35. Ryan PC, Ryan ÉJ, Keenan RA, et al. Admission of patients with acute urinary retention leads to a definitive management decision. *Ir J Med Sci.* 2020;189(3):999–1003. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02164-8>.
  36. Saint S, Lipsky BA. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch Intern Med.* 1999;159(8):800–808. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.8.80>.

37. Shapiro J, Hoffmann J, Jersky J. A comparison of suprapubic and transurethral drainage for postoperative urinary retention in general surgical patients. *Acta Chir Scand.* 1982;148(4):323–327.
38. Thomas K, Chow K, Kirby RS. Acute urinary retention: a review of the aetiology and management. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(1):32–37. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500700>.
39. Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, et al. Diagnosis and management for urosepsis. *Int J Urol.* 2013;20(10):963–970. <https://doi.org/10.1111/iju.12200>.

#### ▪ Информация об авторах

*Александр Анатольевич Зимичев* — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: zimichew@mail.ru.

*Дмитрий Сергеевич Виноградов* — врач-уролог. ГБУЗ СО «Сызранская городская больница № 1», Сызрань. E-mail: dmitry.v94@gmail.com.

*Иван Валерьевич Тарасов* — врач-уролог. ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 8», Самара. E-mail: ivan\_fx50@mail.ru.

*Денис Олегович Гусев* — врач-уролог. ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 8», Самара. E-mail: gusevdo@rambler.ru.

*Алексей Сергеевич Почивалов* — врач-уролог. ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 8», Самара. E-mail: pochivalov95@icloud.com.

*Диловар Давронджонович Мирзоев* — врач-уролог. ООО «Лаборатория Гемотест», Самара. E-mail: dilovar.mirzoev.94@mail.ru.

#### ▪ Information about the authors

*Alexander A. Zimichev* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Urology. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: zimichew@mail.ru.

*Dmitry S. Vinogradov* — Urologist. Syzran City Clinical Hospital No. 1, Syzran, Russia. E-mail: dmitry.v94@gmail.com.

*Ivan V. Tarasov* — Urologist. Samara City Clinical Hospital No. 8, Samara, Russia. E-mail: ivan\_fx50@mail.ru.

*Denis O. Gusev* — Urologist. Samara City Clinical Hospital No. 8, Samara, Russia. E-mail: gusevdo@rambler.ru.

*Aleksey S. Pochivalov* — Urologist. Samara City Clinical Hospital No. 8, Samara, Russia. E-mail: pochivalov95@icloud.com.

*Dilovar D. Mirzoev* — Urologist. Laboratory “Gemotest”, Samara, Russia. E-mail: dilovar.mirzoev.94@mail.ru.

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, PHARMACOGNOSY (14.04.02)  
 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ (14.04.02)

UDC code: 614.272, 615.074

DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.151-156>

## THE METROLOGICAL PARAMETERS OF DIOSMIN QUANTITATION IN PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS

**A.V. Voronin, M.N. Kachalkin, A.V. Karpov**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Voronin AV, Kachalkin MN, Karpov AV. The metrological parameters of diosmin quantitation in pharmaceutical dosage forms. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):151–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.151-156>

Received: 22.05.2020

Revised: 16.07.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **Introduction.** Pharmaceutical dosage forms with diosmin are allowed for medical use in Russian Federation. Simple and informative methods of diosmin quantitation for drug quality control are needed.

**Aim:** determination of metrological parameters of diosmin quantitation in pharmaceutical dosage forms by UV-spectrophotometry.

**Materials and methods.** The study subjects Venarus<sup>®</sup>, Detralex<sup>®</sup> (tablets, suspension), Phlebopha<sup>®</sup>. Diosmin were quantified by UV-spectrophotometry. The reference-specific absorbance values of diosmin at wavelengths of 268 and 370 nm by the parameters of calibration were determined. Statistical data processing was carried out by the methods of variation statistics, correlation, one-way analysis of variance using computer programs ChemMetr 1.0, ChemMetr Evaluation 1.0, Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA).

**Results.** The range of diosmin quantitation by UV-spectrophotometry was revealed for the wavelength of 268 nm — 0,0001-0,001%, 370 nm — 0,0002-0,002%. The reference-specific absorbance values for diosmin at the wavelength of 268 and 370 nm in a sodium hydroxide solution 0,02M were  $463,0 \pm 24,6$  and  $259,0 \pm 9,9$  respectively. The mean errors of diosmin concentrations in pharmaceutical dosage forms were revealed for the wavelength of 268 nm — 8-12% and for 370 nm — 6-8%. Prognostic calculation of the sample preparation error (extraction) for diosmin was performed using the example of Detralex<sup>®</sup> tablets. The sample preparation error was 8%.

**Conclusion.** The values components of error for reference-specific absorbance value and sample preparation error for diosmin quantitation were determined (as exemplified by the study of Detralex<sup>®</sup> tablets). Calculation algorithms can be used for error estimation of sample preparation for other multicomponent samples in drug quality control.

▪ **Keywords:** diosmin; UV-spectrophotometry; metrological parameters; quantitation; reference-specific absorbance value.

## МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИОСМИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

**А.В. Воронин, М.Н. Качалкин, А.В. Карпов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Для цитирования: Воронин А.В., Качалкин М.Н., Карпов А.В. Метрологические характеристики методики количественного определения диосмина в лекарственных препаратах // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 151–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.151-156>

Поступила: 22.05.2020

Одобрена: 16.07.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Введение.** В РФ зарегистрировано ряд лекарственных препаратов на основе фармацевтической субстанции диосмина. Для контроля качества лекарственных препаратов необходимы простые и информативные методы анализа.

**Цель исследования** — определение метрологических характеристик методики количественного определения диосмина методом спектрофотометрии в некоторых лекарственных препаратах.

**Материалы и методы.** Объектами исследования были лекарственные препараты на основе фармацевтической субстанции диосмина: «Венарус», «Детралекс» (таблетки, суспензия), «Флебофа». Для количественного определения использовали метод спектрофотометрии в УФ-диапазоне. Значения удельных показателей поглощения диосмина при длинах волн 268 и 370 нм определяли по параметрам градуировочных зависимостей. Статистическую обработку аналитических данных осуществляли методами вариационной статистики, корреляционного, однофакторного дисперсионного анализа с применением компьютерных программ ChemMetr 1.0, ChemMetr Evaluation 1.0, Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA).

**Результаты.** Рабочий диапазон методики спектрофотометрического определения диосмина составил для аналитических длин волн: 268 нм — 0,0001–0,001 %, 370 нм — 0,0002–0,002 %. Значения удельных показателей поглощения диосмина при длинах волн 268 и 370 нм в растворе натрия гидроксида концентрации 0,02 моль/л составили  $463,0 \pm 24,6$  и  $259,0 \pm 9,9$  соответственно. Величина относительной ошибки при определении среднего значения содержания диосмина в лекарственных препаратах находилась в диапазонах: 8–12 % — для аналитической длины волны 268 нм и 6–8 % — для 370 нм. На примере анализа таблеток «Детралекс» нами был выполнен прогностический расчет относительной ошибки (погрешности) степени извлечения диосмина (пробоподготовки), она составила 8 %.

**Заключение.** Установлены величины вкладов в относительную ошибку методики количественного определения удельных показателей поглощения диосмина, а также степени извлечения диосмина из анализируемых лекарственных форм (на примере анализа таблеток «Детралекс»). Расчетные алгоритмы могут использоваться для теоретической оценки погрешности пробоподготовки для других многокомпонентных объектов анализа в контроле качества лекарственных средств.

■ **Ключевые слова:** диосмин; УФ-спектрофотометрия; метрологические характеристики; количественное определение; удельный показатель поглощения.

## Introduction

Several drugs based on the pharmaceutical substance diosmin (3',5,7-trihydroxy-4'-methoxy flavone-7-rutinoside) have been registered in the Russian Federation [1]. The corresponding pharmacopoeial monographs propose a quantitative determination of the main active ingredient and specific impurities using high-performance liquid chromatography to control their quality.

An urgent issue is the analytical method development using simple methods of analysis that are available in routine practice, with acceptable metrological characteristics [2]. Spectrophotometry is used as an alternative variant of the quantitative analysis of diosmin [3].

**This study aimed** to determine the metrological characteristics of the method for the quantitative determination of diosmin by spectrophotometry in some drugs.

## Materials and methods

The objects of the study were drugs based on the pharmaceutical substance diosmin, namely Venarus, Detralex (tablets and suspension), and Phlebopa.

A pharmacopoeial standard sample of diosmin (Hyderabad, India) was used as a comparison sample.

Sample preparation of the analyzed drugs was performed by extracting sodium hydroxide solu-

tion at a concentration of 0.02 mol/L. Ultraviolet spectrophotometry was used for the quantitative determination of diosmin. The values of specific absorption indices at wavelengths of 268 and 370 nm were determined based on the corresponding equation parameters of the calibration dependences.

Statistical processing of analytical data was performed using the methods of variation statistics, correlation, one-way analysis of variance using computer programs ChemMetr 1.0, ChemMetr Evaluation 1.0 [4, 5], and Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA) [6].

The theoretical value of the convergence limit  $RSD_r$  of the investigated quantitative determination methods was calculated according to the Horwitz equation [7]:

$$RSD_r = 0.67 \cdot RSD_R; \quad RSD_R = 2^{1 - 0.5 \cdot \log C}; \\ C = w/100;$$

where  $w$  is the concentration of the analyte in the sample, % (wt.);  $RSD_R$  is the reproducibility limit, %; and  $C$  is the concentration factor.

The theoretical value calculation of the standard deviation  $S_{av}$  and the relative error of the mean  $\varepsilon_{av}$ , based on the convergence limit  $RSD_r$  of the method was performed according to the equations:

$$S_{av} = (RSD_r \cdot x_{av}) \cdot 100; \\ \Delta x = S_{av} \cdot t(P, f); \\ \varepsilon_{av} = (\Delta x / x_{av}) \cdot 100,$$

where  $x_{av}$  is the average value of the analyte content in the sample;  $t(P, f)$  is the Student's  $t$ -test; and  $\Delta x$  is the half-width of the confidence interval of the analyte content mean value.

The calculation of the relative error  $\varepsilon_{av}$  of the method for quantitative analysis of diosmin was performed by the equation:

$$\varepsilon = \sqrt{\left(\frac{\sigma_{x1}}{x_1}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{x2}}{x_2}\right)^2 + \dots + \left(\frac{\sigma_{xn}}{x_n}\right)^2},$$

where  $\sigma_{x1}$ ,  $\sigma_{x2}$ , and  $\sigma_{xn}$  are the values of the absolute measurement errors of the individual stages of the quantitative determination procedure;  $x_1$ ,  $x_2$ , and  $x_n$  are the values of the measured quantities during the implementation of the quantitative determination method.

## Results and discussion

The choice of the extractant for sample preparation of the analyzed drugs was determined by the solubility of diosmin. Diosmin is practically insoluble in water and ethyl alcohol. The solubility of diosmin in sodium hydroxide solutions is due

to the ionization of phenolic hydroxyl groups (formation of phenolates). Therefore, a sodium hydroxide solution at a concentration of 0.02 mol/L was used for the preparation of standard sample solutions of diosmin and its extraction from the analyzed drugs.

The technique working range with the linear nature of the optical density depending on the diosmin concentration was 0.0001%–0.001% and 0.0002%–0.002% for analytical wavelengths of 268 and 370 nm, respectively.

The specific absorption indices values of diosmin at wavelengths of 268 and 370 nm in a sodium hydroxide solution at a concentration of 0.02 mol/L were  $463.0 \pm 24.6$  and  $259.0 \pm 9.9$ , respectively.

The relative errors of the above absorption indices, which were determined in five series of parallel determinations and affected the overall error of the determination results, were 5.3% and 3.8%.

The metrological characteristics of the method for the quantitative determination of diosmin by spectrophotometry are presented in Table 1.

Table 1 / Таблица 1

The metrological parameters of diosmin quantitation in pharmaceutical dosage form by means of UV-spectrophotometry  
Метрологические характеристики методики количественного определения диосмина методом спектрофотометрии в некоторых лекарственных препаратах

Drug/Wavelength	$\mu$ , mg%	$f$	$x_{av}$ , mg%	$S^2$	$S$	$P$	$t(P, f)$	$\Delta x$	$\varepsilon$ , %	$\varepsilon_{av}$ , %	$\delta$ , %
Detralex susp./268 nm	0.9	9	0.92	0.021	0.15	0.95	2.26	0.33	36.06	11.40	1.79
Detralex susp./370 nm	1.8	9	1.69	0.022	0.15	0.95	2.26	0.34	19.82	6.27	5.82
Venarus/268 nm	0.9	9	0.86	0.01	0.098	0.95	2.26	0.22	25.80	8.16	4.48
Venarus/370 nm	0.9	9	0.89	0.011	0.10	0.95	2.26	0.24	26.38	8.34	1.10
Detralex tabl./268 nm	0.9	9	0.92	0.015	0.12	0.95	2.26	0.28	30.06	9.51	2.09
Detralex tabl./370 nm	0.9	9	0.86	0.006	0.076	0.95	2.26	0.17	20.09	6.35	5.04
Phlebopha/268 nm	0.6	9	0.60	0.011	0.10	0.95	2.26	0.24	38.99	12.33	0.29
Phlebopha/370 nm	1.2	9	1.20	0.02	0.14	0.95	2.26	0.32	26.31	8.32	0.32

Note.  $\mu$ : true (accepted reference) level of diosmin concentration in the pharmaceutical dosage form;  $x_{av}$ : average diosmin concentration in pharmaceutical dosage form (experimental value);  $f$ : degrees of freedom;  $S^2$ : dispersion;  $S$ : standard deviation;  $P$ : confidence level;  $\Delta x$ : confidence interval half-width of the average diosmin concentration;  $\varepsilon$ : relative single measurement error, %;  $\varepsilon_{av}$ : relative average value measurement error;  $\delta$ : relative mean value bias of diosmin concentration in pharmaceutical dosage form from the true value of the concentration.

Примечание.  $\mu$  — истинное значение содержания диосмина в лекарственном препарате (принятое опорное значение);  $x_{ср}$  — среднее значение содержания диосмина в лекарственном препарате, определенное экспериментальным путем;  $f$  — число степеней свободы;  $S^2$  — дисперсия;  $S$  — стандартное отклонение;  $P$  — уровень доверительной вероятности;  $\Delta x$  — полуширина доверительного интервала среднего значения;  $\varepsilon$  — относительная ошибка (погрешность) единичного определения;  $\varepsilon_{ср}$  — относительная ошибка (погрешность) среднего значения;  $\delta$  — относительное отклонение среднего значения содержания диосмина в лекарственном препарате от истинного значения содержания (систематическая ошибка).

Table 2 / Таблица 2

**Findings of variance analysis for comparison of the relative mean error and bias to quantitate diosmin in the drugs by UV-spectrophotometry**

**Результаты дисперсионного анализа для сравнения относительной ошибки среднего значения и систематической ошибки при определении диосмина в лекарственных препаратах методом спектрофотометрии**

Parameters	Total sample variance $SS_{tot}$	Effect variance $MS_{ef}$	Intergroup variance $SS$	Error variance $MS_{err}$	F-criterion	Significance level $p$
$\epsilon_{av\ 268\ nm} / \epsilon_{av\ 370\ nm}$	18.36	18.36	14.60	2.43	7.54	0.033
$\delta_{268\ nm} / \delta_{370\ nm}$	1.65	1.65	31.91	5.32	0.31	0.60

Note.  $\epsilon_{av}$ : relative error of average value;  $\delta$ : relative deviation (bias) of diosmin average concentration in pharmaceutical dosage form from the true value of the concentration.

Примечание.  $\epsilon_{сред}$  — относительная ошибка (погрешность) среднего значения;  $\delta$  — относительное отклонение среднего значения содержания диосмина в лекарственном препарате от истинного значения содержания (систематическая ошибка).

A significant difference was noted in the relative error of the mean value at two analytical wavelengths for all analyzed drugs, so that the value of the determination error at a wavelength of 268 nm was statistically significantly greater than that of 370 nm, except for the Venarus.

The relative error in determining the average value of the diosmin concentration was within 8%–12% for the analytical wavelength of 268 nm and 6%–8% for 370 nm.

The results of one-way analysis of variance confirm the presence of statistically significant differences for the parameter “relative error of the mean value of the diosmin concentration in the

pharmaceutical dosage form,” and the significance level of the F-criterion was <0.05. The bias of determinations did not significantly differ at analytical wavelengths of 268 nm and 370 nm (Table 2).

The analysis of the correlation dependences “relative error of the mean” and “systematic error” in the sample of results combined for two analytical wavelengths show the presence of a high relationship, as the value of the correlation coefficient  $r$  is  $-0.73$ .

The above dependencies, calculated for analytical wavelengths of 268 nm and 370 nm, are characterized by a very high relationship, with the values of the correlation coefficients  $r$  of  $-0.94$

Table 3 / Таблица 3

**The error evaluation of diosmin quantitation in Detralex® tablets using UV-spectrophotometry**

**Метрологическая оценка ошибки методики количественного определения диосмина в таблетках «Детралекс» методом спектрофотометрии**

No.	Analysis stage	Absolute error $\sigma_x$	Relative error $(\sigma_x/x) \cdot 100, \%$
1	Taking an accurate sample of 1.0 g	0.0002 g	0.020
2	Measuring the volume of 250 ml (volumetric flask)	0.3 ml	0.12
3	Dispensing a 1 ml aliquot (pipette)	0.01 ml	1.00
4	Measuring the volume of 500 ml (volumetric flask)	0.5 ml	0.10
5	Measurement of optical density at 268 nm (spectrophotometer SF-2000)	0.004	0.93
6	Error of the specific absorption index value, 268 nm	–	5.30
7	Calculated diosmin recovery: ChemMetr Evaluation 1.0 program/Horwitz equation	–	7.95/16.60
Calculated relative error $\epsilon_{av}, \%$ (excluding the sample preparation relative error, ChemMetr Evaluation 1.0 program)			5.2
Calculated convergence limit $RSD_r, \%$ (Horwitz equation)			7.7
Calculated relative error $\epsilon_{av}, \%$ (Horwitz equation)			17.4
Relative error $\epsilon_{av}, \%$ , determined during the experiment			9.5

and  $-0.98$ , respectively. Therefore, an increased relative error of the diosmin content mean value in drugs is associated with an increased contribution of random errors, including errors in sample preparation (varying the degree of diosmin extraction). The magnitude of the systematic determination error does not depend on the wavelength used by the analyst.

A predictive calculation of the relative error of diosmin extraction degree (sample preparation) was performed using the example of the analysis of Detralex tablets, which was based on the following principles:

- considering the minimum levels of errors at each stage of the analysis, except for the extraction of diosmin from a weighed sample of tablets;
- availability of experimental data on the value of the total relative error in determining diosmin;
- square additivity of the relative errors of individual stages of the analysis (Table 3).

The relative sample preparation stage error, namely the degree of extraction of diosmin from Detralex tablets was 8%. The variant of calculating the total relative error of analysis according to the algorithm based on the Horwitz equation reached 17%.

Regardless of the used prognostic calculation variant, the stage of sample preparation makes the greatest contribution to the error of the method of spectrophotometric determination of diosmin in Detralex tablets.

## Conclusion

Therefore, as a research result, the metrological characteristics of the method for the quantitative determination of diosmin by spectrophotometry in a number of drugs were determined. The contribution values to the relative error of the specific absorption technique indices of diosmin at analytical wavelengths of 268 and 370 nm, as well as the extraction degree of diosmin from the analyzed dosage forms (for example, Detralex tablets analysis), have been established. The proposed computational algorithms can be implemented for the theoretical assessment of the sample preparation error for other multi-component objects of analysis in the quality control of medicines.

*The authors declare no conflict of interest.*

## References

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Дата обращения: 21.02.2020. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [Elektronnyj resurs]: Ministerstvo zdravoohraneniya RF. (In Russ.)]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 21.02.2020.
2. Вершинин В.И., Бриленок Н.С., Цюпко Т.Г. Методология спектрофотометрического анализа смесей органических соединений. Погрешность оценки суммарного содержания аналитов с учетом их коэффициентов чувствительности // Журнал аналитической химии. – 2012. – Т. 67. – № 7. – С. 715–721. [Vershinin VI, Brilenok NS, Syupko TG. Metodologiya spektrofotometricheskogo analiza smesey organicheskikh soedinenij. Pogreshnost' ocenki summnogo soderzhaniya analitov s uchetom ih koefficientov chuvstvitel'nosti. *Journal of Analytical Chemistry*. 2012;67(7):715–721. (In Russ.)]
3. Srilatha D, Nasare M, Nagasandhya B, et al. Development and validation of UV spectrophotometric method for simultaneous estimation of hesperidin and diosmin in the pharmaceutical dosage Form. *ISRN Spectroscopy*. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/534830>.
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2017663573/07.12.17. «ChemMetr 1.0». Воронин А.В., Воронин С.В., Малкова Т.Л., Ледяев М.Е. [Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM No. RU2017663573/07.12.17. Voronin AV, Voronin SV, Malkova TL, Ledyayev ME. "ChemMetr 1.0" [Internet]: Baza patentov Rossii. Available from: <https://patentinform.ru/programs/reg-2017663573.html>. Accessed: 21.02.2020. (In Russ.)]
5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2019617347/ 06.06.19. Воронин А.В., Сынбулатов И.В., Качалкин М.Н., Воронин С.В. "ChemMetr Evaluation 1.0." Режим доступа: <https://patentinform.ru/programs/reg-2019617347.html>. Дата обращения: 21.02.2020. [Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM No. RU2019617347/06.06.19. Voronin AV, Synbulatov IV, Kachalkin MN, Voronin SV. "ChemMetr Evaluation 1.0". Available from: <https://patentinform.ru/programs/reg-2019617347.html>. Accessed: 21.02.2020. (In Russ.)]
6. Халафян А.А. Статистический анализ данных. Statistica 6.0.: учебное пособие. – Краснодар: КубГУ, 2003. [Halafyan AA. Statisticheskij analiz dannyh. Statistica 6.0.: uchebnoe posobie. Krasnodar: KubGU; 2003. (In Russ.)]
7. Lisinger Thomas PJ, Josephs Ralf D. Limitations of the Application of the Horwitz Equation. *Trends in Analytical Chemistry*. 2006;25(11):1125–1130. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2006.11.002>.

## ▪ Information about the authors

*Alexander V. Voronin* — Candidate of Pharmaceuticals Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Chemistry of Pharmaceutical Faculty. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [dimmu2000@mail.ru](mailto:dimmu2000@mail.ru).

*Maksim N. Kachalkin* — Assistant of the Department of Chemistry of Pharmaceutical Faculty. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [maxroso@yandex.ru](mailto:maxroso@yandex.ru).

*Alexander V. Karpov* — Student of Pharmaceutical Faculty. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [karpov.sasha111@gmail.com](mailto:karpov.sasha111@gmail.com).

## ▪ Информация об авторах

*Александр Васильевич Воронин* — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой химии фармацевтического факультета. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [dimmu2000@mail.ru](mailto:dimmu2000@mail.ru).

*Максим Николаевич Качалкин* — ассистент кафедры химии фармацевтического факультета. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [maxroso@yandex.ru](mailto:maxroso@yandex.ru).

*Александр Вячеславович Карпов* — студент фармацевтического факультета. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: [karpov.sasha111@gmail.com](mailto:karpov.sasha111@gmail.com).

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ МЕТРОНИДАЗОЛА И ИТРАКОНАЗОЛА В КОМБИНИРОВАННОМ ПРЕПАРАТЕ, ПРИГОТОВЛЕННОМ НА ОСНОВЕ ГЕЛЯ «ТИЗОЛЬ»

**А.И. Замараева, Н.С. Бессонова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень

Для цитирования: Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Спектрофотометрический количественный анализ метронидазола и итраконазола в комбинированном препарате, приготовленном на основе геля «Тизоль» // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 157–163. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.157-163>

Поступила: 10.06.2020

Одобрена: 16.07.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Актуальность.** На сегодняшний день особо остро стоят проблемы эффективности и доступности дерматопротекторной терапии и профилактики дерматологических заболеваний. Комплексное применение метронидазола в сочетании с препаратами других фармакологических групп представляется особенно актуальным и перспективным. Лекарственная форма, состоящая из 0,1 г итраконазола, 0,1 г метронидазола и геля «Тизоль» до 10 г, названная нами «Метроитраконазол», может найти применение в дерматологии, офтальмологии и гинекологии, как бактерицидное и противогрибковое средство.

**Цель исследования** — разработка способа количественного спектрофотометрического определения метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе.

**Материалы и методы.** Для проведения анализа использовали субстанции, этанольные растворы метронидазола и итраконазола, мазь под условным наименованием «Метроитраконазол», содержащую по 1,0 % препаратов в геле «Тизоль». Исследование проводили методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, используя прибор марки СФ-2000.

**Результаты.** На основании изучения спектров поглощения и проведения статистической обработки результатов исследования установлено, что спектрофотометрическое определение итраконазола и метронидазола необходимо проводить при длинах волн 262 и 312 нм, с относительной погрешностью  $\pm 1,52$  и  $\pm 1,67$  % соответственно. В результате анализа мягкой лекарственной формы определено, что содержание метронидазола, рассчитанное по методу Фирордта и упрощенной системе уравнений, находится в пределе 0,0987–0,1057 г, итраконазола — 0,0925–0,1055 г, что соответствует допустимым нормам.

**Заключение.** Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ количественного определения итраконазола и метронидазола в мази «Метроитраконазол» спектрофотометрическим методом, позволяющий устанавливать содержание препаратов в лекарственной форме с ошибкой, не превышающей нормативные отклонения.

▪ **Ключевые слова:** итраконазол; метронидазол; гель «Тизоль»; количественный анализ; спектрофотометрия.

## SPECTROPHOTOMETRIC QUANTITATIVE ANALYSIS OF METRONIDAZOLE AND ITRACONAZOLE IN A COMBINED PREPARATION MADE ON THE BASIS OF TIZOL GEL

**A.I. Zamaraeva, N.S. Bessonova, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko**

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

For citation: Zamaraeva AI, Bessonova NS, Kobeleva TA, Sichko AI. Spectrophotometric quantitative analysis of metronidazole and itraconazole in a combined preparation made on the basis of Tizol gel. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(5-6):157–163. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.157-163>

Received: 10.06.2020

Revised: 16.07.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **Actuality.** Nowadays, the problems of effectiveness and accessibility of dermatoprotective therapy and prevention of dermatological diseases are urgent. The complex use of metronidazole in combination with drugs of other pharmacological groups is particularly relevant and promising. The dosage form consisting of 0.1 g of Itraconazole, 0.1 g of metronidazole and Tizol gel up to 10 g, termed by us “Metroitraconazole”, can be used in dermatology, ophthalmology and gynecology as a bactericidal and antifungal agent.

**The aim** of the study is to develop the method for the quantitative spectrophotometric determination of metronidazole and itraconazole in a soft dosage form on a titanium-containing base. Materials and methods. For the analysis, we used substances, ethanol solutions of Metronidazole and Itraconazole, an ointment with the conditional name "Metroitraconazole", containing 1.0% of the preparations in the Tizol gel. The study was carried out by spectrophotometry in the ultraviolet region, using spectrophotometer SF-2000 (Russia).

**Results.** The study of the absorption spectra and statistical processing of the finding demonstrated that spectrophotometric determination of Itraconazole and metronidazole demanded the wavelengths of 262 and 312 nm, with a relative error of  $\pm 1.52\%$  and  $\pm 1.67\%$ , respectively. As a result of the analysis of the soft dosage form, it was determined that the content of metronidazole calculated with the use of Firordt method and a simplified system of equations ranged 0.0987-0.1057 g, and Itraconazole ranged 0.0925-0.1055 g. These data conformed the acceptance criteria.

**Conclusion.** The conducted research allowed us to develop and propose a method for the quantitative determination of itraconazole and metronidazole in Metroitraconazole ointment by means of spectrophotometric method. It allowed us to determine the content of drugs in the dosage form with an error not exceeding the standard deviations.

▪ **Keywords:** itraconazole; metronidazole; Tizol gel; quantitative analysis; spectrophotometry.

## Введение

В настоящее время метронидазол активно используется в комбинированных препаратах для местного применения (вагинальные свечи, таблетки, капсулы) с миконазолом (Клион Д, Гинокапс, Метромикон НЕО), флуконазолом (Вагисепт), клотримазолом (Кломегель, Метрогил Плюс). Препараты оказывают противомикробное, антимикотическое, противопротозойное и противогрибковое действие [1, 8]. Кроме них применяется новый оригинальный гель с интерфероном и тербинафином (Микоферон) для лечения грибковых инфекций кожи микозов стоп [6].

Сочетание метронидазола с препаратами других фармакологических групп (антисептики, сульфаниламиды, противогрибковые, иммуномодулирующие) позволяет обеспечить потенцированный синергизм с оптимизацией фармакологического эффекта [2]. Следует отметить, что на терапевтическую эффективность мазей влияет выбор подходящей основы. Поэтому активно появляются новые малотоксичные основы, обладающие фармакологическими свойствами. К данным основам можно отнести титансодержащий гель «Тизоль» [3, 7].

Нами предложена мягкая лекарственная форма, состоящая из 0,1 г метронидазола, 0,1 г итраконазола и 9,8 г геля «Тизоль», условно названная «Метроитраконазол». Данная лекарственная форма может найти перспективное применение в дерматологии, офтальмологии и гинекологии, как бактерицидное и противогрибковое средство. При этом за счет включения в состав лекарственной формы геля «Тизоль» мазь также будет обладать противовоспалительным, местным анальгезирующим, антисептическим и противозудным действием. Гель, являющийся отличным проводником

лекарственных средств через кожу и слизистые, будет доводить метронидазол и итраконазол до очага поражения. При внедрении новых лекарственных средств в медицинскую практику необходимо разрабатывать методики анализа, позволяющие устанавливать качество их изготовления [4, 5].

**Цель исследования** — разработка способа количественного спектрофотометрического определения метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе.

## Материалы и методы

В работе применяли субстанции метронидазола и итраконазола, соответствующие по качеству нормативной документации. В качестве мазевой основы применяли гель «Тизоль», выпускаемый ООО «Олимп». Объектом исследования является мягкая лекарственная форма «Метроитраконазол», содержащая по 1,0 % метронидазола и итраконазола в геле «Тизоль». Экспериментальную работу осуществляли применяемым в фармацевтическом анализе методом спектрофотометрии с помощью спектрофотометра отечественного производства СФ-2000 в кварцевых кюветках.

Для разработки способа анализа метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме готовили эталонную спиртовую смесь с точной концентрацией ингредиентов мази. При получении эталонной смеси учитывали очень малую растворимость итраконазола в 96 % этиловом спирте. Исследование проводили следующим образом: точную массу итраконазола и метронидазола (по 0,1 г) переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли исследуемые вещества в этаноле и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки  $V_{\text{общ}}$ . К 1 мл полученной смеси

Таблица 1 / Table 1

Статистическая обработка результатов анализа итраконазола и метронидазола в эталонной смеси  
Statistical processing of the analysis findings of itraconazole and metronidazole in the reference mixture

Найдено				Метрологические характеристики
итраконазол		метронидазол		
C, моль/л	x, %	C, моль/л	x, %	
$1,16 \cdot 10^{-5}$	102,32	$4,71 \cdot 10^{-5}$	100,77	Итраконазол $\bar{x} = 100,11 \%$ ; $S = 1,825$ ; $S\bar{x} = 0,645$ ; $\varepsilon_{\alpha} = 1,52$ ; $A = \pm 1,52 \%$ ; $\Delta = \bar{x} \pm \varepsilon_{\alpha} = 100,11 \pm 1,52 \%$  Метронидазол $\bar{x} = 99,97 \%$ ; $S = 2,003$ ; $S\bar{x} = 0,708$ ; $\varepsilon_{\alpha} = 1,67$ ; $A = \pm 1,67 \%$ ; $\Delta = \bar{x} \pm \varepsilon_{\alpha} = 99,97 \pm 1,67 \%$
$1,13 \cdot 10^{-5}$	99,67	$4,70 \cdot 10^{-5}$	100,53	
$1,15 \cdot 10^{-5}$	101,43	$4,79 \cdot 10^{-5}$	102,48	
$1,12 \cdot 10^{-5}$	98,79	$4,60 \cdot 10^{-5}$	98,42	
$1,14 \cdot 10^{-5}$	100,55	$4,79 \cdot 10^{-5}$	102,48	
$1,11 \cdot 10^{-5}$	97,91	$4,61 \cdot 10^{-5}$	98,63	
$1,16 \cdot 10^{-5}$	102,32	$4,60 \cdot 10^{-5}$	98,42	
$1,11 \cdot 10^{-5}$	97,91	$4,58 \cdot 10^{-5}$	97,99	

в мерной колбе емкостью 25 мл добавляли этанол до метки и получали разбавленную смесь. Далее к 2 мл разбавления прибавляли 8 мл этанола и измеряли оптические плотности при длинах волн 262 и 312 нм с помощью спектрофотометра в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см по отношению к этанолу. Массовую долю и массу метронидазола и итраконазола рассчитывали по формулам:

$$W_{\text{п}} = \frac{C_{\text{п}} \cdot M_{\text{п}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot V_3 \cdot 100}{V \cdot V_1 \cdot 1000 \cdot a_{\text{п}}},$$

$$m_{\text{п}} = \frac{C_{\text{п}} \cdot M_{\text{п}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot V_3}{V \cdot V_1 \cdot 1000},$$

где  $W_{\text{п}}$  — массовая доля лекарственного препарата, %;  $m_{\text{п}}$  — масса лекарственного препарата, г;  $C_{\text{п}}$  — концентрация лекарственного препарата, моль/л;  $M_{\text{п}}$  — молярная масса метронидазола (171,16 г/моль) и итраконазола (705,64 г/моль);  $V_{\text{общ}}$  — объем мерной колбы, мл (100 мл);  $V$  — объем лекарственной смеси, взятый из мерной колбы емкостью 100 мл на анализ, мл (1 мл);  $V_1, V_2, V_3$  — фактор (кратность) разбавления, мл (2, 25 и 10 мл соответственно);  $a_{\text{п}}$  — навеска лекарственного препарата, г.

Для установления точности и воспроизводимости количественного анализа лекарственных препаратов провели восемь параллельных определений и полученные результаты опытов статистически обработали (табл. 1).

На основании проведенных опытов количественное определение препаратов в мази предложено проводить следующим образом: к навеске лекарственной формы около 0,1 г (точная масса) добавляют 50 мл 95 % этанола

и смесь перемешивают до получения дисперсной системы. После растворения лекарственных препаратов полученную смесь фильтруют через бумажный складчатый фильтр (синяя лента), отбрасывая первую порцию фильтра. Далее к 4,0 мл фильтрата прибавляют этанол до общего объема 10 мл и измеряют оптические плотности полученного раствора при длинах волн 262 и 312 нм по отношению к раствору сравнения (этанольная вытяжка геля «Тизоль», полученная в аналогичных условиях). Содержание лекарственных препаратов в граммах находят по формуле:

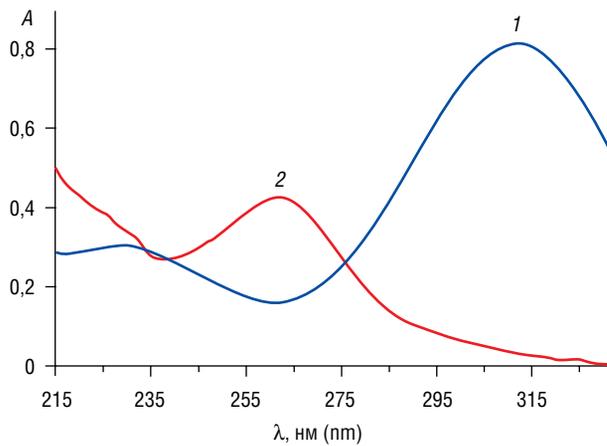
$$m_{\text{п}} = \frac{C_{\text{п}} \cdot M_{\text{п}} \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{1000 \cdot a_{\text{мази}} \cdot V_1},$$

где  $C_{\text{п}}$  — концентрация лекарственного препарата, найденная по методу Фирордта или упрощенной системе уравнений, моль/л;  $V_{\text{общ}}$  — объем этанола, в котором растворена навеска мази (50 мл);  $a_{\text{мази}}$  — навеска лекарственной формы, г;  $V_1, V_2$  — фактор разбавления (4 и 10 мл соответственно);  $P$  — масса лекарственной формы (10 г).

## Результаты и их обсуждение

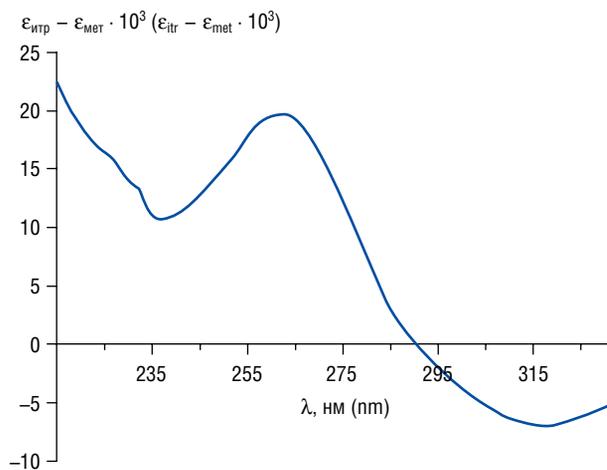
Для количественного определения двух соединений в лекарственной форме с гелем «Тизоль» изучили спектры поглощения в УФ-области. Для этого приготовили этанольные растворы метронидазола и итраконазола. Оба лекарственных препарата поглощают свет в пределах длин волн 215–340 нм (рис. 1).

Спектры поглощения двух соединений перекрываются, поэтому каждое из них в смеси количественно определять, применив основной



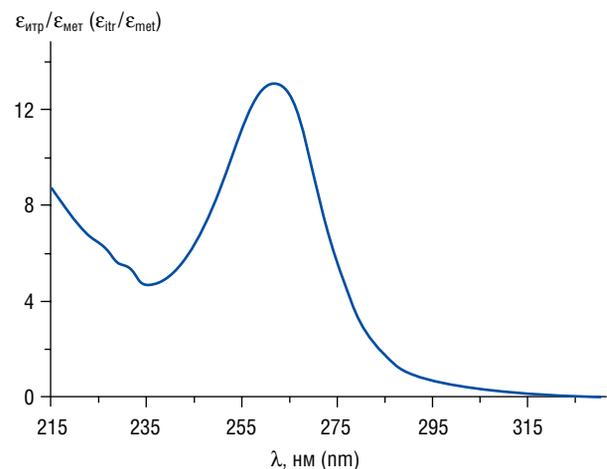
**Рис. 1.** УФ-спектры поглощения метронидазола (1 –  $C = 1,0 \cdot 10^{-4}$  моль/л) и итраконазола (2 –  $C = 2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л) в этаноле

**Fig. 1.** UV absorption spectra of metronidazole (1 –  $C = 1.0 \cdot 10^{-4}$  mol/l) and itraconazole (2 –  $C = 2.0 \cdot 10^{-5}$  mol/l) in ethanol



**Рис. 2.** График зависимости  $\epsilon_{итр} - \epsilon_{мет}$  от длины волны

**Fig. 2.** Graph of the dependence of  $\epsilon_{itr} - \epsilon_{met}$  on the wavelength



**Рис. 3.** График зависимости  $\epsilon_{итр}/\epsilon_{мет}$  от длины волны

**Fig. 3.** Graph of the dependence of  $\epsilon_{itr}/\epsilon_{met}$  on the wavelength

закон светопоглощения, невозможно. Как показали предварительные данные этанольные растворы метронидазола и итраконазола подчиняются основному закону светопоглощения ( $\epsilon = \text{const}$ ). Поэтому для аналитических целей нами использован метод К. Фирордта, основанный на законе аддитивности оптических плотностей.

При выполнении метода нами измерены оптические плотности растворов исследуемых веществ при двух аналитических длинах волн, рассчитаны молярные показатели поглощения и составлена система уравнений. Для выбора аналитических длин волн при количественном определении исследуемых лекарственных препаратов в смеси спектрофотометрическим методом строили кривую  $\epsilon_{итр} - \epsilon_{мет} = f(\lambda)$  (рис. 2). Максимум и минимум на кривой соответствует аналитическим длинам волн.

Из рис. 2 видно, что экстремальная точка на кривой (максимум) наблюдается при длине волны 262 нм, который соответствует максимуму светопоглощения итраконазола. На кривой зависимости  $\epsilon_{итр} - \epsilon_{мет}$  от длины волны резко выражен минимум при длине волны 316 нм, который находится вблизи второго максимума поглощения метронидазола ( $\lambda = 312$  нм). По полученным результатам опытов за оптимальные длины волн выбраны 262 и 312 нм.

В подтверждение результатов исследований, приведенных на рис. 2, нами построена кривая в координатах  $\epsilon_{итр}/\epsilon_{мет} - \lambda$  нм (рис. 3), где также имеется экстремальная точка при 261–262 нм. Поэтому для аналитических длин волн в спектрофотометрическом анализе метронидазола и итраконазола в смеси нами приняты  $\lambda = 262$  нм и  $\lambda = 312$  нм, соответствующие максимумам в спектрах итраконазола и метронидазола.

Обозначив молярные концентрации итраконазола через  $C_1$ , моль/л, молярные показатели поглощения  $\epsilon_1(262)$ ,  $\epsilon_1(312)$ , а метронидазола —  $C_2$ , моль/л,  $\epsilon_2(262)$ ,  $\epsilon_2(312)$ , систему уравнений К. Фирордта выразили:

$$\begin{aligned} A(260) &= \epsilon_1(262) \cdot C_1 + \epsilon_2(262) \cdot C_2; \\ A(312) &= \epsilon_1(312) \cdot C_1 + \epsilon_2(312) \cdot C_2. \end{aligned}$$

При решении системы представленных уравнений концентрации итраконазола и метронидазола в моль/л находили по формулам:

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{\epsilon_2(312) \cdot A(262) - \epsilon_2(262) \cdot A(312)}{\epsilon_1(262) \cdot \epsilon_2(312) - \epsilon_1(312) \cdot \epsilon_2(262)}, \\ C_2 &= \frac{\epsilon_1(262) \cdot A(312) - \epsilon_1(312) \cdot A(262)}{\epsilon_1(262) \cdot \epsilon_2(312) - \epsilon_1(312) \cdot \epsilon_2(262)}. \end{aligned}$$

Таблица 2 / Table 2

Молярные коэффициенты поглощения метронидазола и итраконазола  
Molar absorption coefficients of metronidazole and itraconazole

Лекарственный препарат	C, моль/л	A (262 нм)	ε (262 нм)	A (312 нм)	ε (312 нм)
Итраконазол	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,427	21350	0,029	1450
Метронидазол	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,163	1630	0,814	8140

Таблица 3 / Table 3

Результаты анализа лекарственных веществ в эталонной смеси  
Results of the analysis of medicinal substances in the reference mixture

A (262)	A (312)	Концентрация, моль/л		m <sub>1 итр</sub> , Г	m <sub>2 мет</sub> , Г
		C <sub>1 итр</sub>	C <sub>2 мет</sub>		
Метод Фирордта					
0,32	0,41	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$4,84 \cdot 10^{-5}$	0,0997	0,1036
0,32	0,42	$1,12 \cdot 10^{-5}$	$4,96 \cdot 10^{-5}$	0,0988	0,1061
0,31	0,41	$1,08 \cdot 10^{-5}$	$4,84 \cdot 10^{-5}$	0,0953	0,1036
0,32	0,40	$1,14 \cdot 10^{-5}$	$4,71 \cdot 10^{-5}$	0,1006	0,1008
0,33	0,40	$1,19 \cdot 10^{-5}$	$4,70 \cdot 10^{-5}$	0,1050	0,1006
Упрощенный метод Фирордта					
0,31	0,40	$1,08 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-5}$	0,0953	0,1051
0,30	0,41	$1,02 \cdot 10^{-5}$	$5,04 \cdot 10^{-5}$	0,0900	0,1078
0,33	0,40	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-5}$	0,1032	0,1051
0,33	0,39	$1,18 \cdot 10^{-5}$	$4,79 \cdot 10^{-5}$	0,1041	0,1025
0,32	0,39	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$4,79 \cdot 10^{-5}$	0,0997	0,1025

Таблица 4 / Table 4

Результаты анализа лекарственных веществ в мази  
Results of analysis of medicinal substances in the ointment

Взято		Найдено				Допустимые нормы	
m <sub>мази</sub> , Г	m <sub>тиз</sub> , Г	C <sub>1 итр</sub> , моль/л	C <sub>2 мет</sub> , моль/л	m <sub>1 итр</sub> , Г	m <sub>2 мет</sub> , Г	Г	%
Метод Фирордта							
0,1023	0,1019	$1,09 \cdot 10^{-5}$	$4,72 \cdot 10^{-5}$	0,0940	0,0987	0,085–0,115	±15,0
0,1023	0,1019	$1,12 \cdot 10^{-5}$	$4,96 \cdot 10^{-5}$	0,0966	0,1037		
0,1023	0,1019	$1,17 \cdot 10^{-5}$	$4,95 \cdot 10^{-5}$	0,1009	0,1035		
0,1023	0,1019	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$4,84 \cdot 10^{-5}$	0,0974	0,1012		
0,1023	0,1019	$1,18 \cdot 10^{-5}$	$4,83 \cdot 10^{-5}$	0,1017	0,1010		
Упрощенный метод Фирордта							
0,1020	0,1018	$1,08 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-5}$	0,0934	0,1029	0,085–0,115	±15,0
0,1020	0,1018	$1,07 \cdot 10^{-5}$	$5,04 \cdot 10^{-5}$	0,0925	0,1057		
0,1020	0,1018	$1,22 \cdot 10^{-5}$	$4,91 \cdot 10^{-5}$	0,1055	0,1029		
0,1020	0,1018	$1,13 \cdot 10^{-5}$	$4,79 \cdot 10^{-5}$	0,0977	0,1005		
0,1020	0,1018	$1,21 \cdot 10^{-5}$	$5,04 \cdot 10^{-5}$	0,1046	0,1057		

Значения молярных показателей поглощения для расчета концентраций  $C_1$  и  $C_2$  приведены в табл. 2.

Масса итраконазола в эталонной смеси, рассчитанная по системе уравнений, содержится в пределах 0,0953–0,1050 г, метронидазола — 0,1006–0,1061 г. Этанольные растворы итраконазола практически не поглощают свет при длине волны 312 нм при концентрациях меньших, чем  $2,0 \cdot 10^{-5}$  моль/л. Поэтому метронидазол количественно определяли в присутствии итраконазола. Предлагаемую выше систему уравнений при  $\epsilon_1(312) = 0$  выразили в следующем виде:

$$A(262) = \epsilon_1(262) \cdot C_1 + \epsilon_2(262) \cdot C_2;$$

$$A(312) = \epsilon_2(312) \cdot C_2.$$

После решения системы уравнений концентрации  $C_1$  и  $C_2$  равны:

$$C_1 = \frac{A(260) - \epsilon_2(260) \cdot C_2}{\epsilon_1(260)} \cdot C_2 = \frac{A(312)}{\epsilon_2(260)}.$$

Результаты параллельных опытов количественного определения лекарственных веществ в эталонной смеси приведены в табл. 3.

Масса метронидазола, найденная по методу К. Фирордта и упрощенной системе уравнений (табл. 3), находится в пределах от 0,1025 до 0,1078 г, итраконазола от 0,0900 до 0,1041 г при допустимой норме 0,085–0,115 г.

Проведенные исследования позволили разработать и предложить способ количественного определения итраконазола и метронидазола в мази «Метроитраконазол» спектрофотометрическим методом. Согласно полученным результатам (табл. 4) установлено, что масса итраконазола, найденная по методу Фирордта и упрощенной системе уравнений, находится в пределе 0,0925–0,1055 г, метронидазола — 0,0987–0,1057 г. Это соответствует допустимым отклонениям в граммах и процентах, предусмотренных нормативной документацией по фармацевтическому анализу мягких лекарственных форм.

## Выводы

По результатам изучения оптических свойств этанольных растворов метронидазола и итраконазола установлено, что их спектры поглощения перекрываются.

Определены оптимальные условия проведения анализа и выбраны аналитические длины волн 262 нм и 312 нм для количественного спектрофотометрического определения лекарственных средств в прописи с использованием приема К. Фирордта.

Проведены исследования по анализу эталонной смеси и разработан способ, позволяющий количественно определять изучаемые соединения с относительной ошибкой  $\pm 1,52$ – $1,67$  %.

Предложена методика спектрофотометрического анализа метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе с ошибкой, не превышающей нормативные отклонения.

Разработанный способ анализа метронидазола и итраконазола в мягкой лекарственной форме «Метроитраконазол» может быть рекомендован для включения в нормативную документацию по установлению качества изготовления мази.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Автина Н.В. Микробиологические аспекты исследования разрабатываемых мазей с метронидазолом // Материалы 69-й межвузовской научной конференции студентов и молодых ученых: в 2 ч. – Курск, 2004. – Ч. 2. – С. 103. [Avtina NV. Microbiological aspects of research of developed ointments with metronidazole. Proceedings of the materials of the 69<sup>th</sup> Inter-University scientific conference of students and young scientists. Kursk; 2004. Part 2. P. 103. (In Russ.)]
2. Гусева О.В. Методы фармакоэкономического анализа использования метронидазола в дерматологии // Экология и здоровье: сб. научных трудов. – Ессентуки: Асоц. мед. центров ЮНЕСКО, 2007. – Вып. 11. – С. 151–158. [Guseva OV. Methods of pharmacoeconomical analysis of metronidazole use in dermatology. In: Ecology and health. Collection of scientific papers. Essentuki: ASSOC. med. centers of UNESCO, 2007. Issue 11. P. 151–158. (In Russ.)]
3. Дьячкова Л.В., Трухачева Т.В., Жебентяев А.И. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ // Вестник фармации. – 2012. – № 3(57). – С. 23–28. [Dyachkova LV, Trukhacheva TV, Zhebentyaev AI. Study of structural and mechanical properties of ointment bases. *Bulletin of pharmacy*. 2012;(3):23–28. (In Russ.)]
4. Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрии в анализе нового лекарственного препарата «Метатетразол» // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 12. – С. 55–59. [Evstafieva TG, Bessonova NS, Kobeleva TA, Sichko AI. Application of spectrophotometry in the analysis of the new drug “Metatetrazol”. *The journal of scientific articles health and education millennium*. 2018;20(12):55–59. (In Russ.)]
5. Евстафьева Т.Г., Бачева Н.Н., Бессонова Н.С. и др. Применение спектрофотометрического анализа

- для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метамииозоль» и «Фенилбутазол» // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19. – № 3(95). – С. 56–62. [Evstafieva TG, Bacheva NN, Bessonova NS, et al. Application of spectrophotometric analysis to establish osmotic and transcutaneous activity of new medicinal forms “Metamiosol” and “Phenylbutazol”. *Medical science and education in the Urals*. 2018;19(3):56–62. (In Russ.)]
6. Кочеровец В.И. Актуальные вопросы теории и практики применения топических препаратов метронидазола в дерматологии // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64. – № 7-8. – С. 38–43. [Kocherovets VI. Topical issues of theory and practice of the use of topical preparations of metronidazole in dermatology. *Antibiotics and chemotherapy*. 2019;64(7-8):38–43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-10043>.
  7. Насыбулина Н.М. Создание лекарственных форм противовоспалительных и антимикотических средств на основе липосом для наружного применения // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 370. [Nasybullina N.M. Creation of medicinal forms of anti-inflammatory and antimicrobial agents based on liposomes for external use. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2010;5(1):370. (In Russ.)]
  8. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – № 10-2(129). – С. 31–35. [Sabirzhan RR, Egorova SN. Pharmacy production of dosage forms for medical and preventive institutions: study of modern nomenclature. *Scientific Bulletin of the Belgorod state University*. 2012;(10-2):31–35. (In Russ.)]

#### ■ Информация об авторах

Анна Игоревна Замараева — аспирант кафедры химии. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень. E-mail: anyuta.zamaraeva@yandex.ru.

Наталья Сергеевна Бессонова — кандидат биологических наук, доцент кафедры химии. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень. E-mail: Bessonova@tyumsmu.ru.

Татьяна Алексеевна Кобелева — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой химии. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

Алик Иванович Сичко — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры химии. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень. E-mail: sichko@tyumsmu.ru.

#### ■ Information about the authors

Anna I. Zamaraeva — Post-graduate Student of the Department of Chemistry. Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: anyuta.zamaraeva@yandex.ru.

Natalya S. Bessonova — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry. Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: Bessonova@tyumsmu.ru.

Tatyana A. Kobeleva — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Chemistry. Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

Alik I. Sichko — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Chemistry. Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia. E-mail: sichko@tyumsmu.ru.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО И ИМПОРТНОГО СЫРЬЯ СТЕВИИ ПО СОДЕРЖАНИЮ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ

**Е.Е. Курдюков, Е.Ф. Семенова, А.В. Митишев, Я.П. Моисеев, А.В. Кузнецова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза

Для цитирования: Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф., Митишев А.В., Моисеев Я.П., Кузнецова А.В. Сравнительный анализ отечественного и импортного сырья стевии по содержанию суммы флавоноидов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 164–169. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.164-169>

Поступила: 25.06.2020

Одобрена: 06.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Актуальность.** Проблема стандартизации растительного сырья на основе стевии является достаточно актуальной, так как это растение (*Stevia rebaudiana* Bertoni) содержит сладкие дитерпеновые гликозиды и используется как натуральный заменитель сахара. Кроме этого, стевия содержит флавоноиды — биологически активные соединения, обладающие антиоксидантными, противовоспалительными и капилляроукрепляющими свойствами. В настоящее время для идентификации и количественного определения флавоноидов в лекарственных растениях используют спектрофотометрические методы. Они быстры, удобны и не требуют сложного оборудования.

**Цель** — сравнительное фитохимическое исследование содержания суммы флавоноидов в сырье стевии различного происхождения.

**Материалы и методы.** Материалом исследования служили высушенные листья стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni), выращенные в условиях Пензенской области, Республики Крым, Краснодарского края, и импортное сырье из Парагвая и Индии. Содержание суммы флавоноидов оценивали методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на цинарозид.

**Результаты.** Проведено исследование содержания суммы флавоноидов в сырье стевии различного происхождения. В присутствии хлорида алюминия флавоноиды стевии образуют комплексное соединение с максимумом поглощения  $400 \pm 2$  нм. Выявлено, что содержание флавоноидов в различных сортах стевии варьирует в интервале 1,13–1,74 %.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать листья стевии как источник флавоноидов наряду с известными лекарственными растениями. Целесообразно отнесение комплекса флавоноидов ко второй группе биологически активных соединений листьев стевии.

▪ **Ключевые слова:** *Stevia rebaudiana* Bertoni; листья; флавоноиды; спектрофотометрия; количественное определение; цинарозид.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE TOTAL QUANTITY OF FLAVONOIDS IN DOMESTIC AND IMPORTED RAW MATERIAL OF STEVIA

**E.E. Kurdyukov, E.F. Semenova, A.V. Mitishev, Ya.P. Moiseev, A.V. Kuznetsova**

Penza State University, Penza, Russia

For citation: Kurdyukov EE, Semenova EF, Mitishev AV, Moiseev YaP, Kuznetsova AV. Comparative analysis of the total quantity of flavonoids in domestic and imported raw material of stevia. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):164–169. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.164-169>

Received: 25.06.2020

Revised: 06.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **Relevance.** Standardization of plant raw material derived from stevia is a topical issue, since this plant (*Stevia rebaudiana* Bertoni) contains sweet diterpene glycosides and is used as a natural sugar substitute. In addition, stevia contains flavonoids which are biologically active compounds that exert antioxidant, anti-inflammatory and capillary-strengthening properties. Currently, spectrophotometric methods are used to identify and quantify flavonoids in medicinal plants. They are fast, convenient and do not require sophisticated equipment.

**The aim** of our paper is comparative phytochemical study of the content of the total flavonoids in stevia raw material of different origin.

**Materials and methods.** The study material was dried stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni), grown in the Penza Region, the Republic of Crimea, the Krasnodar territory, and raw materials imported from Paraguay and India. The content of the total flavonoids was estimated by differential spectrophotometry calculated with reference to cynaroside.

**Results.** The study of the quantity of flavonoids in the raw material of stevia of different origin was carried out. In the presence of aluminum chloride stevia flavonoids form a complex compound at the absorption maximum of  $408 \pm 2$  nm. The content of flavonoids in different species of stevia are found to range from 1.13% to 1.74%.

**Conclusion.** The obtained results allow to recommend stevia leaves as a source of flavonoids along with other available medicinal plants. It is advisable to classify the complex of flavonoids as the second group of biologically active compounds of stevia leaves.

■ **Keywords:** *Stevia rebaudiana* Bertoni; leaves; flavonoids; spectrophotometry; quantitative determination; cynaroside.

## Введение

Стевия (*Stevia rebaudiana* Bertoni, сем. Астровые — *Asteraceae*) получила широкое распространение на территории Российской Федерации [2, 3, 11, 19]. Проблема стандартизации растительного сырья на основе стевии является достаточно актуальной, так как это растение (*Stevia rebaudiana* Bertoni) содержит сладкие дитерпеновые гликозиды и используется как натуральный заменитель сахара. Кроме этого, стевия содержит ряд других биологически активных соединений: флавоноиды, сапонины, органические кислоты, каротиноиды [9, 10, 13, 18]. Разработка методов стандартизации лекарственного сырья отражена в работах известных отечественных авторов [8, 14–17].

Листья стевии, являясь источником биологически активных соединений, применяются в составе комплексной терапии для профилактики заболеваний эндокринной системы, также показана фармакологическая активность при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, иммунной, центральной нервной системы, ротовой полости, патологий суставов. Благодаря уникальному свойству не повышать уровень глюкозы в крови ее применяют лица, больные сахарным диабетом. Отмечается, что стевия стимулирует секрецию инсулина и снижает уровень глюкозы в крови. Однако стевия является малоизученным лекарственным растением [2, 15, 19].

**Цель работы** — проведение сравнительного фитохимического исследования содержания суммы флавоноидов в сырье стевии различного происхождения.

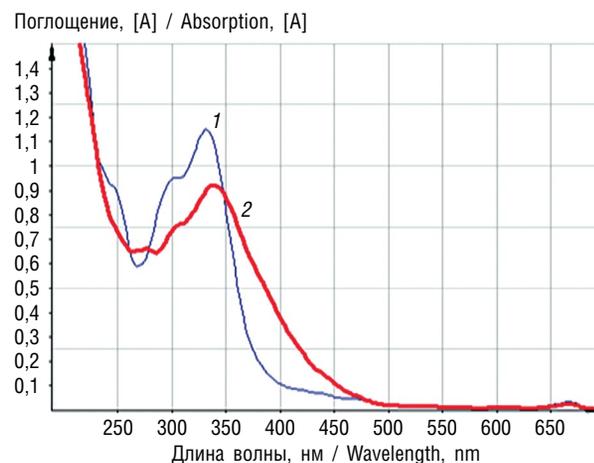
## Материалы и методы

Материалом исследования служили высушенные листья стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni), выращенные в условиях Пензенской области, Республики Крым, Краснодарского

края, импортное сырье из Парагвая и Индии. Содержание суммы флавоноидов оценивали методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на цинарозид по методике, разработанной нами ранее для сырья стевии [9].

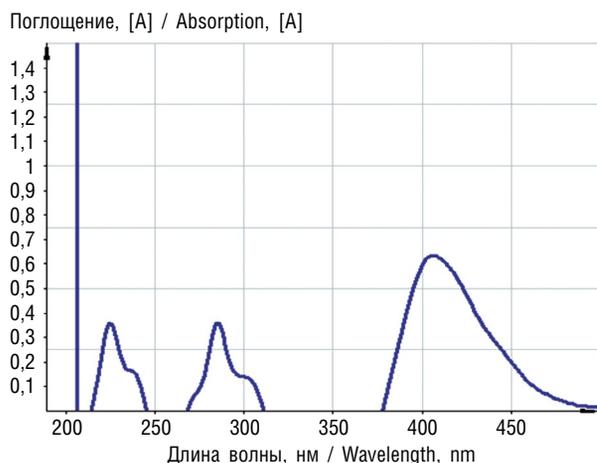
## Результаты и обсуждение

Одним из наиболее распространенных методов определения флавоноидов является дифференциальная спектрофотометрия. В условиях комплексообразования флавоноидов с хлоридом алюминия наблюдается bathochromный сдвиг полосы поглощения флавоноидов, в частности флавонов и флавонолов, который обнаруживается в УФ-спектре в виде максимума поглощения в области 380–412 нм [1, 4–8, 20]. Эта область спектра относительно удалена от максимумов поглощения сопутствующих фенольных и других соединений, что позволяет сделать количественное определение более селективным.



**Рис. 1.** Электронные спектры водно-спиртового извлечения стевии листьев: 1 — исходный раствор (1 : 5000); 2 — раствор в присутствии  $AlCl_3$

**Fig. 1.** Electronic spectra of water-alcohol extraction of stevia leaves: 1 — primary solution (1 : 5000); 2 — solution in the presence of  $AlCl_3$



**Рис. 2.** Электронные спектры раствора цинарозида в присутствии  $AlCl_3$

**Fig. 2.** Electronic spectra of a cynaroside solution in the presence of  $AlCl_3$

В результате проведенного исследования в стевии листьях изучены УФ-спектры их комплексных соединений с хлоридом алюминия. Было установлено, что в присутствии алюминия хлорида максимум поглощения комплексного соединения флавоноидов стевии находится в области  $400 \pm 2$  нм (рис. 1–3).

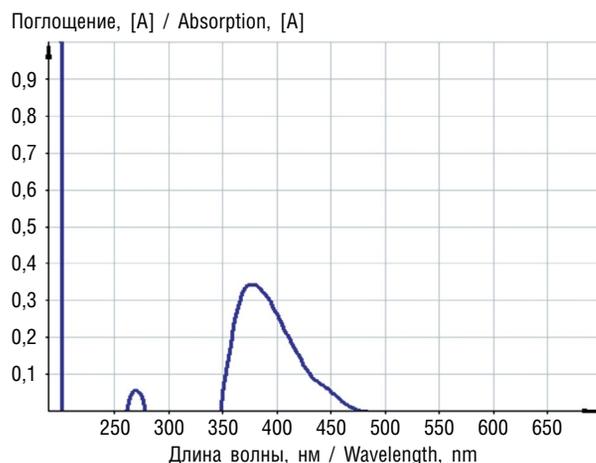
Следует отметить, что положение максимумов не меняется при использовании разных концентраций этанола и листьев стевии различного происхождения. Таким образом, при реакции с хлоридом алюминия флавоноиды стевии образуют комплексное соединение с максимумом поглощения 400 нм.

Для количественного спектрофотометрического анализа необходим стандарт или величина удельного показателя поглощения флавоноидов. В фармакопейных анализах классическим стандартом флавоноидов является рутин. Но он имеет максимум  $412 \pm 2$  нм [6–8, 12]. В нашей работе в качестве стандарта был использован цинарозид, который

*Таблица 1 / Table 1*

**Количественное содержание суммы флавоноидов в высушенных стевии листьях, % (среднее значение)**  
**Quantity of the total flavonoids in dried stevia leaves, % (average value)**

Сорт стевии, место произрастания	Спирт, %	Содержание флавоноидов, % (по СО цинарозида)	Содержание флавоноидов, % (по удельному показателю поглощения цинарозида при $\lambda = 400$ нм)
Рамонская сладстена (Россия, Краснодар)	70	$1,74 \pm 0,02$	$1,71 \pm 0,02$
Рамонская сладстена (Россия, Пенза)	70	$1,59 \pm 0,05$	$1,57 \pm 0,05$
Стевия (Парагвай)	70	$1,42 \pm 0,03$	$1,40 \pm 0,03$
Стевия (Индия)	70	$1,13 \pm 0,04$	$1,09 \pm 0,04$
Рамонская сладстена (Россия, Крым)	70	$1,52 \pm 0,05$	$1,49 \pm 0,05$



**Рис. 3.** Электронные спектры извлечения из стевии листьев (1 : 1250) в присутствии  $AlCl_3$

**Fig. 3.** Electronic spectra of extraction from stevia leaves (1 : 1250) in the presence of  $AlCl_3$

с хлоридом алюминия имеет максимум при  $400 \pm 2$  нм (рис. 2) и также используется в методиках анализа сырья, содержащего флавоноиды. Следовательно, цинарозид по спектральным характеристикам близок к флавоноидам стевии листьев и может быть использован в методике количественного анализа в качестве стандартного образца (СО).

С целью пересчета содержания суммы флавоноидов в извлечении из листьев стевии на цинарозид, нами был использован удельный показатель поглощения цинарозида при  $\lambda = 400$  нм [6–8]. Значение  $E_{1\text{см}}^{1\%} = 350$  было включено в формулу расчета, что позволило не использовать СО цинарозида в последующих определениях.

В результате проведенного исследования были проанализированы образцы стевии различного региона произрастания. Полученные данные представлены в табл. 1.

Установлено, что содержание флавоноидов в стевии листьях (по СО цинарозида) варьирует от 1,13 до 1,74 %.

Таблица 2 / Table 2

**Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях стевии**  
**Metrological characteristics of methods for quantifying the total flavonoids in stevia leaves**

Лекарственное растительное сырье	<i>N</i>	<i>F</i>	$\bar{X}$ , %	<i>S</i> <sup>2</sup>	<i>S</i>	<i>P</i> , %	<i>t(P, f)</i>	$\Delta\bar{X}$	<i>E</i> , %
Рамонская сладлена (Краснодар)	5	4	1,74	0,00032	0,017889	95	2,776	±0,016	±0,50

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в сырье стевии методом дифференциальной спектрофотометрии приведены в табл. 2. Результаты статистической обработки полученных результатов свидетельствуют, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95 % составляет не более ±1,0 % при определении суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на цинарозид.

### Заключение

Выявлено, что содержание флавоноидов в листьях стевии варьирует в интервале 1,13–1,74 %. Отечественное сырье содержит большее количество суммы флавоноидов по сравнению с импортными образцами. Наибольшее содержание суммы флавоноидов отмечено в сырье стевии, выращенной в условиях Краснодарского края (1,74 %). При этом в образцах сырья стевии, интродуцированной в климатических условиях Пензенской области (1,59 %) и Республики Крым (1,52 %), содержание флавоноидов выше по сравнению с сырьем, выращенным в зарубежных странах — Индии (1,13 %), Парагвае (1,42 %).

Полученные результаты позволяют поставить листья стевии по содержанию флавоноидов в один ряд с известными лекарственными растениями — источниками флавоноидов. Целесообразными представляются дальнейшие исследования по изучению сырья стевии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Беляков К.В. Методологические подходы к определению биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье спектрофотометрическим методом. — М., 2004. — 325 с. [Beljakov KV. Metodologicheskie podhody k opredeleniju biologicheski aktivnyh veshhestv v lekarstvennom rastitel'nom syr'e spektrofotometricheskim metodom. Moscow; 2004. 325 p. (In Russ.)]
2. Горбатенко Л.Е., Дзюба О.О. Стевия — ценное пищевое и лекарственное растение // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: материалы V Международного симпозиума; Июнь 20–24, 2001; Москва–Пушино. — М., 2003. — Т. 3. — С. 317–319. [Gorbatenko LE, Dzubina OO. Stevia — ценное pishhevoe i lekarstvennoe rastenie. Proceedings of Novye i netradicionnye rastenija i perspektivy ih ispol'zovaniya: materialy V Mezhdunarodnogo simpoziuma. Moscow; 2003;(3):317–319. (In Russ.)]
3. Жужжалова Т.П., Подпоронова Г.К., Зимин М.В. Изменение химического состава стевии при возделывании в ЦЧР // Интродукция нетрадиционных и редких растений: материалы VI Международной научно-практической конференции; Май 24–27, 2006; Белгород. — Белгород, 2006. — С. 41–43. [Zhuzhhalova TP, Podporinova GK, Zimin MV. Izmenenie himicheskogo sostava stevii pri vozdel'vanii v CChR. Proceedings of VI Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya Introdukciya netradicionnyh i redkih rastenij; 2006 May 24–27; Belgorod. Belgorod; 2006. P. 41–43. (In Russ.)]
4. Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р., Мещерякова С.А. Фитохимический анализ: учебное пособие. — Уфа, 2007. — 281 с. [Kudashkina NV, Hasanova SR, Meshherjakova SA. Fitohimicheskij analiz: uchebnoe posobie. Ufa; 2007. 281 p. (In Russ.)]
5. Куркин В.А., Буланкин Д.Г., Даева Е.Д., Каденцев В.И. Флавоноиды листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) // Химия растительного сырья. — 2012. — № 2. — С. 85–88. [Kurkin VA, Bulankin DG, Daeva ED, Kadentsev VI. Flavonoidy list'ev Ginkgo dvulopastnogo (*Ginkgo biloba* L.). *Himija rastitel'nogo syr'ja*. 2012;(2):85–88. (In Russ.)]
6. Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств: монография. Самара: 2008. — 127 с. [Kurkin VA, Pravdivceva OE. Zverboj: itogi i perspektivy sozdaniya lekarstvennyh sredstv: monografija. Samara; 2008. 127 p. (In Russ.)]
7. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. — Самара: Офорт, 2012. — 290 с. [Kurkina AV. Flavonoidy farmakopejnykh rastenij: monograph. Samara: Ofort; 2012. 290 p. (In Russ.)]
8. Куркина А.В. Экспериментально-теоретическое обоснование подходов к стандартизации сырья и препаратов фармакопейных растений, содержащих флавоноиды: автореф. ... д-ра фарм. наук. — Самара, 2013. — 48 с. [Kurkina AV. Jeksperimental'no-teoreticheskoe obosnovanie podhodov k standartizacii

- syr'ja i preparatov farmakopejnyh rastenij, sodержashhih flavonoidy: avtoref. ... d-ra farm. nauk. Samara; 2013. 48 p. (In Russ.)]
9. Курдюков Е.Е., Кузнецова А.В., Семенова Е.Ф., Моисеева И.Я. К вопросу стандартизации по содержанию флавоноидов листьев стевии как перспективного вида лекарственного растительного сырья // Химия растительного сырья. – 2019. – № 1. – С. 217–224. [Kurdjukov EE, Kuznecova AV, Semenova EF, Moiseeva IYa. K voprosu standartizacii po sodержaniju flavonoidov list'ev stevii kak novogo vida lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja *Himija rastitel'nogo syr'ja*. 2019;(1):217–224. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14258/jcprpm.2019014067>.
  10. Курдюков Е.Е. Количественное определение суммы дитерпеновых гликозидов в сырье стевии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 3 (47). – С. 43–49. [Kurdjukov EE. Quantitative determination of the amount of diterpene glycosides in the raw stevia. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2018;(3):43–49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2018-3-5>.
  11. Курдюков Е.Е., Семенова Е.Ф. Макро- и микроморфологические особенности листьев стевии Ребо *Stevia rebaudiana* Bertoni при интродукции в Среднем Поволжье // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина и фармация. – 2017. – № 26(275). – С. 137–145. [Kurdjukov EE, Semenova EF. Makro- i mikromorfologicheskie osobennosti list'ev stevii Rebo *Stevia rebaudiana* Bertoni pri introdukcii v Srednem Povolzh'e. *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina i farmacija*. 2017;(26):137–145. (In Russ.)]
  12. Морозова Т.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Содержание суммы флавоноидов в сырье боярышника полумягкого // Материалы V научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине»; Март 15, 2017; Москва. – М., 2017. – С. 151–152. [Morozova TV, Kurkin VA, Pravdivtseva OE. Soderzhanie summy flavonoidov v syr'e boyaryshnika polumyagkogo. Proceedings of the Materialy V nauchno-prakticheskoj konferentsii "Sovremennye aspekty ispol'zovaniya rastitel'nogo syr'ya i syr'ya prirodnogo proiskhozhdeniya v meditsine"; 2017 March 15; Moscow. Moscow; 2017. P. 151–152. (In Russ.)]
  13. Подпоронова Г.К., Верзилина Н.Д., Полянский К.К. Химический состав растительного сырья стевии // Известия вузов. Пищевая технология. – 2005. – № 4(287). – С. 74–75. [Podporinova GK, Verzilina ND, Poljanskij KK. Himicheskij sostav rastitel'nogo syr'ja stevii. *Food Technology*. 2005;(4):74–75. (In Russ.)]
  14. Саканян Е.И., Ковалева Е.Л., Фролова Л.Н., Шелестова В.В. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения // Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 170–178. [Sakanyan EI, Kovaleva EL, Frolova LN, Shelestova VV. Current requirements for the quality of herbal medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):170–178. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-170-178>.
  15. Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы 1-го Международного научного конгресса. – М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ, 1994. – С. 203. [Samylina IA. Problemy standartizacii lekarstvennogorastitel'nogo syr'ja i lekarstvennyh rastitel'nyh sredstv. Proceedings of Tradicionnaja medicina i pitanie: teoreticheskie i prakticheskie aspekty. Materialy 1-go Mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa. Moscow: Institut tradicionnyh metodov lecheniya MZ RF; 1994. P. 203. (In Russ.)]
  16. Самылина И.А., Баландина И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация // Фармация. – 2004. – № 52(2). – С. 39–41. [Samylina IA, Balandina IA. Ways of the use of medicinal plant raw materials and its standardization. *Farmatsiya*. 2004;(52):39–41. (In Russ.)]
  17. Самылина И.А., Куркин В.А., Яковлев Г.П. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – № 1. – С. 41–44. [Samylina IA, Kurkin VA, Yakovlev GP. Scientific basis of the development and standardization of herbal medicines. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(1):41–44. (In Russ.)]
  18. Семенова Е.Ф., Курдюков Е.Е., Шпичка А.И. Анти-микробная активность извлечений из сырья стевии // Актуальные проблемы медицинской науки и образования АПМНО-2017: сборник статей VI Международной научной конференции; Сентябрь 14–15, Пенза. – Пенза: Изд-во ПГУ, 2017. – С. 144–146. [Semenova EF, Kurdjukov EE, Shpichka AI. Proceedings of VI Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya "Aktual'nye problemy medicinskoj nauki i obrazovaniya"; Sep 14–15, 2017; Penza. Penza: Izd-vo PGU; 2017. P. 144–146. (In Russ.)]
  19. Семенова Н.А. Стевия – растение XXI века. – М.; СПб.: Диля, 2005. – 160 с. [Semenova NA. *Stevija – rastenie XXI veka*. Moscow; Saint Petersburg: Dlija; 2005. 160 p. (In Russ.)]
  20. Сливкин А.И., Селеменов В.Ф., Суховерхова Е.А. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств / под ред. В.Г. Артюхова, А.И. Сливкина. – Воронеж, 1999. – 368 с. [Slivkin AI, Selemenov VF, Sukhoverkhova EA. *Fiziko-himicheskie i biologicheskie metody ocenki kachestva lekarstvennyh sredstv*. Ed. by V.G. Artjuhov, A.I. Slivkin. Voronezh; 1999. 368 p. (In Russ.)]

**▪ Информация об авторах**

*Евгений Евгеньевич Курдюков* — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии». ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза. E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru.

*Елена Федоровна Семенова* — кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии». ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза. E-mail: sef1957@mail.ru.

*Александр Владимирович Митишев* — старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза. E-mail: smitishev@mail.ru.

*Яков Петрович Моисеев* — студент 4-го курса специальности «Лечебное дело». ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза. E-mail: Moiseev-yaha@mail.ru.

*Анна Викторовна Кузнецова* — кандидат химических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет». E-mail: kuznetanna1@hotmail.com

**▪ Information about the authors**

*Evgeny E. Kurdyukov* — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the General and Clinical Pharmacology Chair. Penza State University, Penza, Russia. E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru.

*Elena F. Semenova* — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the General and Clinical Pharmacology Chair. Penza State University, Penza, Russia. E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru.

*Aleksandr V. Mitishev* — Assistant Professor of the General and Clinical Pharmacology Chair. Penza State University, Penza, Russia. E-mail: smitishev@mail.ru.

*Yakov P. Moiseev* — 4<sup>th</sup> year student of specialty General Medicine. Penza State University, Penza, Russia. E-mail: Moiseev-yaha@mail.ru.

*Anna V. Kuznetsova* — Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the General and Clinical Pharmacology Chair. Penza State University, Penza, Russia. E-mail: kuznetanna1@hotmail.com.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ВОЛОДУШКИ МНОГОЖИЛКОВОЙ ТРАВЕ

**С.А. Петухова, А.А. Посохина, В.М. Минович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск

Для цитирования: Петухова С.А., Посохина А.А., Минович В.М. Разработка методики спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в володушки многожилковой траве // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 170–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.170-174>

Поступила: 16.07.2020

Одобрена: 21.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ Предложена методика количественного определения флавоноидов для анализа травы володушки многожилковой (*Bupleurum multinerve*) на основе метода дифференциальной спектрофотометрии. Определены оптимальные условия анализа: экстрагент 40 % спирт этиловый, соотношение сырья и экстрагента 1 : 100, время экстракции 60 мин на кипящей водяной бане, комплексообразователь 1 мл 2 % алюминия хлорида. Экспериментально обосновано применение рутина в качестве стандарта, аналитическая длина волны 412 нм. Относительная ошибка среднего результата (при  $n = 9$ ) составила  $\pm 3,20$  %. Исследования по валидации методики показали ее соответствие критериям: линейность ( $r = 0,99988$ ), правильность, специфичность, прецизионность. Аналитическая область методики 8,67–26,08 мкг/мл. Методика рекомендована для включения в новую редакцию фармакопейной статьи на данный вид сырья.

▪ **Ключевые слова:** *Bupleurum multinerve*; трава; дифференциальная спектрофотометрия; количественное определение; флавоноиды.

## DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR SPECTROPHOTOMETRIC QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE TOTAL FLAVONOIDS IN *BUPLEURUM MULTINERVE* HERB

**S.A. Petukhova, A.A. Posokhina, V.M. Mirovich**

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

For citation: Petukhova SA, Posokhina AA, Mirovich VM. Development of the method for spectrophotometric quantitative determination of the total flavonoids in *Bupleurum multinerve* herb. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(5-6):170–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.170-174>

Received: 16.07.2020

Revised: 21.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ The article presents the method for the quantitative determination of flavonoids for the analysis of *Bupleurum multinerve* herb based on the method of differential spectrophotometry. The optimal conditions for analysis have been determined. They include extractant 40% ethyl alcohol, ratio of raw materials and extractant 1 : 100, extraction time of 60 minutes in the boiling water bath, complexing agent of 1 ml of 2% aluminum chloride. The use of rutin as a standard has been experimentally validated, analytical wavelength is 412 nm. The relative error of the mean result (for  $n = 9$ ) was  $\pm 3.20\%$ . Validation studies of the method have shown that it meets the criteria: linearity ( $r = 0.99988$ ), correctness, specificity, and precision. The analytical range of the method is 8.67–26.08  $\mu\text{g/ml}$ . The method is recommended for the inclusion into the new edition of the Pharmacopoeia Monograph for this type of plant material.

▪ **Keywords:** *Bupleurum multinerve*; herb; differential spectrophotometry; quantitative determination; flavonoids.

### Введение

Володушка многожилковая (в. многожилчатая) — *Bupleurum multinerve* DC. семейства сельдерейных *Ariaceae* — многолетнее травянистое растение высотой 15–90 см. Листья

прикорневые удлинено ланцетные, стеблевые сидячие яйцевидные, у основания расширенные, стеблеобъемлющие. Цветки пятимерные с желтым венчиком мелкие, собраны в сложные зонтики, у зонтичков обертки крупные

лимонно-желтого цвета с заостренной верхушкой, плоды — вислоплодники [1].

*B. multinerve* имеет дизъюнктивный ареал. Встречается на опушках лесов, в степных и высокогорных лугах в Европейской части России, южных районах Сибири, Монголии [1, 5].

В надземных органах *B. multinerve*, произрастающей в Западной Сибири и Бурятии, установлено содержание флавоноидов изорамнетина, кверцетина, рутина, нарциссина, кемпферола, изокверцитрина, изорамнетин-3-О-глюкозида [3, 5]. В надземных органах *B. multinerve* флоры Бурятии исследовались фенилпропаноиды. Установлено содержание 3-О-кофеилхинной кислоты 0,97 мг/г, 1,3-ди-О-кофеилглицерина 0,08 мг/г 5-О-кофеилхинной кислоты 0,57 мг/г, в стеблях содержалась 4-О-кофеилхинная кислота 0,41 мг/г и 1,3-ди-О-кофеилхинная кислота 0,17 мг/г [6].

Биологически активные вещества, преимущественно флавоноиды, *B. multinerve* обладают Р-витаминной активностью и растение применяется при отеках сосудистого происхождения, капилляротоксикозах, а также как желчегонное, противовоспалительное [4].

Качество сырья *B. multinervis herba* регламентируется нормативным документом ВФС 42-580-76. Документ не соответствует современным требованиям к фармакопейным статьям. Во вводной части статьи указывается, что сырье предназначено для получения препарата Буплерина (в настоящее время препарат не выпускается). В раздел «Количественное определение» включен хроматоспектрофотометрический метод, предусматривающий экстракцию сырья 95 % этиловым спиртом при настаивании в течении 24 ч с последующей исчерпывающей экстракцией этим же растворителем. Далее после концентрирования извлечения проводят количественно разделение флавоноидов методом бумажной хроматографии в системе уксусная кислота 85 % – муравьиная кислота – вода (10 : 2 : 3) (время разделения 24 ч). Хроматограмма после высушивания обрабатывается 10 % спиртовым раствором алюминия хлорида. Пятна флавоноидов вырезают и элюируют 95 % этиловым спиртом, измеряют оптическую плотность при 420 нм. Расчет процентного содержания проводят по калибровочному графику, построенному по рутину. Недостатки методики: длительность исполнения, измерение оптической плотности при 420 нм флавоноидов в комплексе с хлоридом алюминия. Расчет процентного содержания проводят по рутину без добавления хлорида алюминия.

Приведенные данные указывают на необходимость совершенствования методики

количественного определения флавоноидов в сырье *B. multinerve* для включения в фармакопейную статью.

**Целью работы** является разработка и валидация методики количественного анализа суммы флавоноидов в сырье *Bupleurum multinerve herba*.

## Материалы и методы

Исследования проведены на образцах сырья *B. multinerve*, собранных в период массового цветения в южных районах Прибайкалья в 2018–2019 гг. Надземные органы *B. multinerve* срезали и сушили воздушно-теневым способом. Абсолютная влажность сырья составляла 9,8 %. Спектральные исследования проводили на спектрофотометрах LEKI SS 1207 и СФ-2000 в кварцевых кюветах (1 см). Стандартный образец рутин соответствовал ФС 42-2508-87. Статистический анализ проводили при доверительной вероятности  $p = 95 \%$  по ГФ XIV [2].

## Результаты и обсуждение

Спиртовое извлечение из *B. multinerve* травы имеет в электронном спектре основные максимумы поглощения при 350 и 264 нм. В дифференциальном спектре спиртового извлечения в присутствии алюминия хлорида максимум поглощения длинноволновой части спектра смещается до 412 нм. Дифференциальный спектр извлечения *B. multinerve* совпадает с дифференциальным спектром рутин, который выбран нами в качестве стандартного образца (СО).

Экспериментальные данные показали, что оптимальным экстрагентом является 40–60 % этиловый спирт. Для полноты экстракции достаточно использование 40 % этилового спирта (табл. 1).

Степень измельченности сырья влияет на процесс экстракции биологически активных веществ, максимальное количество флавоноидов *B. multinerve* извлекается при размере частиц 1–2 мм. Однократная экстракция в течение 60 мин на кипящей водяной бане при соотношении сырье – экстрагент 1 : 100 соответствует исчерпывающей экстракции.

При аликвоте извлечения в количестве 2 мл оптимальное количество 2 % хлорида алюминия, необходимое для образования комплекса 1 мл. Стабилизация комплекса наблюдается через 45 мин и сохраняется до 1,5 ч.

**Методика количественного определения суммы флавоноидов.** Точную навеску сырья около 1,0000 г, измельченного до частиц размером

Таблица 1 / Table 1

Содержание суммы флавоноидов в зависимости от условий экстракции сырья *B. multinerve*

The content of the total flavonoids depending on the conditions of extraction of raw material of *B. multinerve*

Условия эксперимента	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое сырье, %
Экстрагент	
Спирт этиловый 20 %	2,25 ± 0,05
» » 30 %	3,23 ± 0,08
» » 40 %	<b>3,37 ± 0,09</b>
» » 50 %	<b>3,36 ± 0,05</b>
» » 60 %	<b>3,37 ± 0,03</b>
» » 70 %	3,10 ± 0,05
» » 80 %	2,84 ± 0,03
» » 90 %	1,53 ± 0,01
» » 96 %	1,24 ± 0,01
Размер частиц сырья, мм	
5	1,34 ± 0,03
3	2,88 ± 0,04
2	<b>3,37 ± 0,05</b>
1	<b>3,38 ± 0,08</b>
0,5	3,25 ± 0,05
Соотношение сырье : экстрагент	
1 : 25	1,77 ± 0,02
1 : 30	1,92 ± 0,02
1 : 50	2,74 ± 0,06
1 : 100	<b>3,38 ± 0,05</b>
1 : 150	<b>3,36 ± 0,09</b>
Время экстракции (однократная экстракция), мин	
45	2,64 ± 0,03
60	<b>3,35 ± 0,06</b>
90	<b>3,36 ± 0,05</b>
Кратность экстракции	
2 раза 1 : 50	3,25 ± 0,08
3 раза 1 : 50	<b>3,35 ± 0,06</b>

Примечание. Жирным шрифтом выделена максимальная экстракция флавоноидов при соответствующих условиях экстракции.

Note. The maximum extraction of flavanoids under the appropriate extraction conditions is highlighted in bold.

1 мм, помещают в колбу объемом 250 мл и прибавляют 100 мл 40 % этилового спирта, колбу присоединяют к обратному холодильнику. Экстракцию проводят на кипящей водяной бане в течение 1 ч, извлечение охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр, при этом отбрасывают первые 10 мл фильтрата.

В 2 мерные колбы объемом 25 мл помещают по 2 мл фильтрата. В первую колбу добавляют 1 мл 2 % спиртового раствора хлорида алюминия и доводят до метки 96 % этиловым спиртом. Во вторую колбу (раствор сравнения) добавляют 0,1 мл 30 % раствора уксусной кислоты и доводят до метки 96 % этиловым спиртом. Измерение оптической плотности проводят через 45 мин на спектрофотометре при длине волны 412 нм.

Приготовление раствора СО рутина. Испытуемый раствор: 1 мл СО рутина помещают в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 1 мл 2 % спиртового раствора хлорида алюминия и доводят колбу до метки 96 % этиловым спиртом. Раствор сравнения: 1 мл СО рутина помещают в мерную колбу на 25 мл, прибавляют 0,1 мл 30 % раствора уксусной кислоты и доводят до метки 96 % этиловым спиртом. Оптическую плотность измеряют через 45 мин при длине волны 412 нм.

Содержание суммы флавоноидов рассчитывают по формуле (1):

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot V_3 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot V_4 \cdot V_5 \cdot V_6 \cdot (100 - W)} = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot (100 - W)}, \quad (1)$$

где  $V_1$  — объем извлечения, 100 мл;  $V_2$  — объем разведения извлечения, 25 мл;  $V_3$  — аликвота раствора СО рутина, 1 мл;  $V_4$  — аликвота извлечения, 2 мл;  $V_5$  — объем разведения СО рутина, 25 мл;  $V_6$  — объем СО рутина, 50 мл;  $m$  — масса сырья, г;  $m_0$  — масса рутина, г;  $W$  — абсолютная влажность сырья, %.

Примечание. Приготовление СО рутина. Около 0,0250 г рутина помещают в мерную колбу объемом 50 мл и добавляют 30 мл 96 % этилового спирта, нагревают на водяной бане до растворения и охлаждают. Далее раствор доводят до метки 96 % этиловым спиртом.

Допускается в расчетах использование удельного показателя поглощения комплекса рутина с хлоридом алюминия по формуле (2):

$$X = \frac{D \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot m \cdot 2 \cdot (100 - W)}, \quad (2)$$

где  $D$  — оптическая плотность извлечения;  $E_{1\text{см}}^{1\%}$  — удельный показатель поглощения

Таблица 2 / Table 2

Метрологические характеристики метода анализа флавоноидов в сырье *B. multinerve*  
 Metrological characteristics of the method of analysis of flavonoids in raw material of *B. multinerve*

$f$	$\bar{X}$ , %	$S$	$\bar{S}\bar{X}$	$P$ , %	$t(P, f)$	$\Delta\bar{X}$	$\bar{E}$ , %
8	3,39	0,14111	0,04704	95	2,31	$\pm 0,11$	$\pm 3,20$

Таблица 3 / Table 3

Результаты опытов с добавками рутина к извлечению из *B. multinerve*  
 Results of experiments with the addition of rutin to the extraction from *B. multinerve*

Содержание суммы флавоноидов в аликвоте, мкг	Количество стандартных образцов рутина, добавленных к аликвоте, мкг	Рассчитанное количество суммы флавоноидов, мкг	Найдено суммы флавоноидов, мкг	Ошибка	
				абс., мкг	отн., %
339,11	20	359,11	362,70	+3,59	1,00
339,11	20	359,11	348,12	-10,99	3,06
339,11	20	359,11	364,85	+5,74	1,60
339,11	40	379,11	384,10	+4,99	1,32
339,11	40	379,11	386,15	+7,04	1,86
339,11	40	379,11	375,28	-3,83	1,01
339,11	80	419,11	425,80	+6,69	1,60
339,11	80	419,11	402,44	-12,67	3,02
339,11	80	419,11	402,15	+6,96	1,66

рутина с  $AlCl_3$  при  $\lambda = 412$  нм в 96 % этиловом спирте, равный 258;  $m$  — навеска сырья, г;  $W$  — абсолютная влажность сырья, %.

Статистический анализ результатов количественного определения показал, что относительная ошибка среднего результата составляет  $\pm 3,20$  % (табл. 2).

Опыты с добавками СО рутина в трех концентрациях показали, что относительная ошибка находится в пределах относительной ошибки методики, что указывает на отсутствие систематической ошибки предлагаемой методики (табл. 3).

Разработанной методикой проанализировано 5 партий сырья *B. multinerve*, содержание суммы флавоноидов составляло от  $2,65 \pm 0,08$  до  $3,38 \pm 0,05$  %. Предложена норма содержания суммы флавоноидов «не менее 2 %».

Исследование линейности методики проводили с использованием СО рутина в концентрациях от нормируемого значения 100 %, а также 50, 75, 125, 150, 175 %.

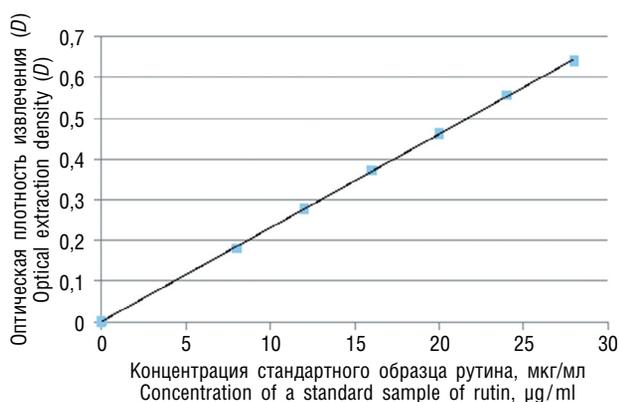
Аналитическая область методики находится в пределах концентрации рутина (в измеряемом объеме) 8,67–26,08 мкг/мл.

Линейность методики подтверждается графиком зависимости оптической плотности от концентрации рутина (см. рисунок). Коэффициент корреляции составляет 0,99988 (допускается  $|r| \geq 0,98$ ) [2], график описывается уравнением  $y = 0,0230 \cdot x + 0,0002$ .

Правильность методики подтверждена в опытах с рутином в концентрациях 75, 100,

125 и 150 % нормируемого значения. Средний процент восстановления при 3-кратной повторности для каждой концентрации составил 102,39 %.

Прецизионность методики оценивали по величине RSD (относительное стандартное отклонение) и критерию Стьюдента ( $t$ ). Величина RSD в опытах в разные дни не превышала 2,32 %, в двух разных лабораториях была не более 2,76 %. При этом экспериментально найденный коэффициент Стьюдента меньше табличного. Изучение электронного



**Рисунок.** График линейной зависимости оптической плотности рутина от его концентрации в измеряемом растворе

**Figure.** Graph of the linear dependence of the optical density of rutin on its concentration in the measured solution

спектра измеряемого раствора *B. multinerve* и СО рутина показало их совпадение при длине волны 412 нм, что свидетельствовало о специфичности методики.

### Заклучение

Разработана методика спектрофотометрического количественного определения суммы флавоноидов в сырье *Bupleuri multinerve herba* для включения в новую редакцию фармакопейной статьи на данный вид сырья. Валидационная оценка показала соответствие предлагаемой методики критериям: правильность, линейность, прецизионность, специфичность. Рекомендуемая норма содержания суммы флавоноидов — не менее 2 %.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Асташенков А.Ю., Черемушкина В.А. Состояние ценопопуляций *Bupleurum multinerve* DC. в различных условиях Хакасии и Алтая // Растительный мир Азиатской России. — 2009. — Т. 1. — № 1. — С. 94–99. [Astashenkov A Ju, Cheremushkina VA. Sostojanie cenopopuljacij Bupleurum multinerve DC. v razlichnyh uslovijah Hakasii i Altaja. *Rastitel'nyj mir Aziatskoj Rossii*. 2009;1(1):94–99. (In Russ.)]
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Дата обращения: 10.09.2020. [Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izdanie [Internet]. Available from: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Accessed: 10.09.2020. (In Russ.)]
3. Минаева В.Г., Волхонская Т.А., Валуцкая А.Г. Сравнительное изучение флавоноидного состава некоторых сибирских видов володушки // Растительные ресурсы. — 1985. — Т. 21. — № 2. — С. 233–235. [Minaeva VG, Volhonskaja TA, Valuckaja AG. Sravnitel'noe izuchenie flavonoidnogo sostava nekotoryh sibirskih vidov volodushki. *Rastitel'nye resursy*. 1985;21(2):233–235. (In Russ.)]
4. Саратиков А.С., Минаева В.Г., Лившиц Н.С. и др. Новые фармакологические свойства препарата буплерина из надземной части *Bupleurum multinerve* DC // Растительные ресурсы. — 1990. — Т. 26. — № 1. — С. 88–90. [Saratikov AS, Minaeva VG, Livshic NS, et al. Novye farmakologicheskie svojstva preparata buplelina iz nadzemnoj chasti *Bupleurum multinerve* DC. *Rastitel'nye resursy*. 1990;26(1):88–90. (In Russ.)]
5. Altantsetseg S, Shatar S, Javzmaa N. Comparative study of essential oil constituents of *Bupleurum* species from Mongolia. *Mongolian Journal of Chemistry*. 2012;13(39):28–30. <https://doi.org/10.5564/mjcv13i0.156>.
6. Olennikov DN, Partilkaev VV. Flavonoids and phenylpropanoids from several species of *Bupleurum* growing in Buryatia. *Chem Nat Compd*. 2013;48(6):1078–1082. <https://doi.org/10.1007/s10600-013-0471-x>.

#### ■ Информация об авторах

Светлана Андреевна Петухова — кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии. ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск. E-mail: [lanapetukhova@gmail.com](mailto:lanapetukhova@gmail.com).

Алина Алексеевна Посохина — соискатель кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии. ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск. E-mail: [alinapos@yandex.ru](mailto:alinapos@yandex.ru).

Вера Михайловна Минович — доктор фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии. ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск. E-mail: [mirko02@yandex.ru](mailto:mirko02@yandex.ru).

#### ■ Information about the authors

Svetlana A. Petukhova — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer, Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. E-mail: [lanapetukhova@gmail.com](mailto:lanapetukhova@gmail.com).

Alina A. Posokhina — Applicant of the Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology. Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. E-mail: [alinapos@yandex.ru](mailto:alinapos@yandex.ru).

Vera M. Mirovich — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology. Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. E-mail: [mirko02@yandex.ru](mailto:mirko02@yandex.ru).

## ОЦЕНКА ПРИМЕНИМОСТИ ПРИРОДНЫХ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ АЗОВСКОГО И ЧЕРНОГО МОРЕЙ, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ

**С.Л. Сафронюк, В.В. Самолук, А.М. Милова, Ю.Ю. Гавриченко, А.М. Кацев**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение)  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования  
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь

Для цитирования: Сафронюк С.Л., Самолук В.В., Милова А.М., Гавриченко Ю.Ю., Кацев А.М. Оценка применимости природных люминесцентных бактерий, выделенных из Азовского и Черного морей, для определения антимикробной активности антибиотиков // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 175–183. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.175-183>

Поступила: 07.07.2020

Одобрена: 11.08.2020

Принята: 14.09.2020

В работе проведено исследование пяти изолятов светящихся бактерий, выделенных из гидробионтов Азовского и Черного морей. По результатам изучения морфо-культуральных и физиолого-биохимических свойств установили, что изоляты М1 и М4 являются представителями вида *Aliivibrio harveyi*, а изоляты Fb, Sh1 и B — представителями вида *Photobacterium leiognathi*. При изучении действия цинка сульфата на люминесцентной бактерии установили, что наиболее чувствительным оказался штамм *P. leiognathi* Sh1. Эффективная концентрация, снижающая биoluminesцентный индекс (БЛИ), на 50 % ( $ЭК_{50}$ ) для цинка сульфата при воздействии на тест-штамм составила  $4,0 \pm 0,1$  мкг/мл. На основании полученных экспериментальных данных штамм *P. leiognathi* Sh1 был выбран в качестве тест-объекта для определения антимикробной активности бензилпенициллина, гентамицина, стрептомицина, тетрациклина и цефтриаксона. По результатам оценки действия антибиотиков на тест-объект установили, что через 15 мин инкубации значения БЛИ снизились на 50 % в образцах, содержащих бензилпенициллин, гентамицин и тетрациклин.  $ЭК_{50}$  данных препаратов составили 500, 283,0 и 28,5 мкг/мл соответственно. При оценке 18-часового действия антибактериальных препаратов установили, что для тест-штамма при контакте со всеми антибактериальными агентами происходило снижение БЛИ на 100 % от контрольных значений. На основании проведенных исследований установили, что штамм *P. leiognathi* Sh1 может использоваться в качестве тест-объекта для определения антимикробной активности антибиотиков.

**Ключевые слова:** антибиотики; люминесцентные бактерии; *Photobacterium leiognathi*; *Aliivibrio harveyi*.

## ASSESSMENT OF THE APPLICABILITY OF PRIMARILY IDENTIFIED NATURAL LUMINESCENT BACTERIA, ISOLATED FROM THE AZOV AND THE BLACK SEAS, TO DETERMINE THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTICS

**S.L. Safronyuk, V.V. Samolyuk, A.M. Milova, Yu.Yu. Havrichenko, A.M. Katsev**

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

For citation: Safronyuk SL, Samolyuk VV, Milova AM, Havrichenko YuYu, Katsev AM. Assessment of the applicability of primarily identified natural luminescent bacteria, isolated from the Azov and the Black seas, to determine the antimicrobial activity of antibiotics. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):175–183. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.175-183>

Received: 07.07.2020

Revised: 11.08.2020

Accepted: 14.09.2020

Five isolates of luminous bacteria from aquatic organisms of the Azov and the Black Seas were isolated. The study of morphological, cultural, physiological and biochemical properties showed that isolates M1 and M4 were the representatives of the species *A. harveyi*, and isolates Fb, Sh1, and B were the representatives of the species *P. leiognathi*. It was found that the strain *P. leiognathi* Sh1 was the most sensitive to zinc sulfate when studying its effect on allocated luminescent bacteria. The effective concentration that reduced the bioluminescent index (BLI) by 50% ( $EC_{50}$ ) for zinc sulfate, when exposed to the test strain, was  $4,0 \pm 0,1$  µg/ml. Experimental data allowed to consider the strain *P. leiognathi* Sh1 to be the test-object for determining the antimicrobial activity of benzylpenicillin, gentamicin, streptomycin,

tetracycline and ceftriaxone. The results of evaluating the effect of antibiotics on the test object, revealed that after 15 minutes of incubation, the BLI values decreased by 50% only in samples containing benzylpenicillin, gentamicin, and tetracycline. Their  $EC_{50}$  were 500.0, 283.0 and 28.5  $\mu\text{g/ml}$  respectively. It was found that the exposure of test-strain to all antibacterial agents demonstrated resulted in decrease in BLI by 100% as compared to the control values. Strain *P. leiognathi* Sh1 can be used as a test-object for determining the antimicrobial activity of antibiotics.

■ **Keywords:** antibiotics; luminescent bacteria; *Photobacterium leiognathi*; *Vibrio harveyi*.

## Введение

Биолюминесценция — одно из самых захватывающих и уникальных явлений живой природы. Способность живых организмов излучать видимый свет появилась в процессе эволюции [1]. Биолюминесценция широко распространена в морской среде, ее можно наблюдать у бактерий, беспозвоночных, рыб и пр. У бактерий данное явление проявляется в виде непрерывного свечения в присутствии кислорода при концентрации клеток, превышающих кворум-чувствительный уровень [2]. Интенсивность люминесценции зависит от большого количества внешних факторов, в частности, температуры, pH, степени аэрации, гидростатического давления, состава среды, воздействующих на метаболизм клеток и в целом на их структуру. Светящиеся бактерии — это самые маленькие источники биолюминесценции, способные излучать  $10^3$ – $10^4$  квант/с · клетку [3–5]. Спектр эмиссии большинства люминесцентных бактерий характеризуется отдельной широкой полосой с пиком 490–495 нм. Благодаря таким особенностям биолюминесцентные бактерии являются перспективными тест-объектами в современных аналитических технологиях.

Высокая чувствительность и быстрая реакция на действие различных агентов делают биолюминесценцию бактерий эффективным инструментом для определения микроколичеств различных ингибиторов биологической активности [1]. В настоящее время, люминесцентные бактерии уже выступают во многих исследованиях в качестве биотестов, например, в токсикологии при мониторинге окружающей среды и в фармации для определения биологической активности и оценки антибиотических эффектов различных лекарственных препаратов [6–11]. Известно о различных биосенсорах на основе целых клеток, где в качестве биоматериала для сенсора применяют бактерии. Такой вид биосенсоров может предоставлять информацию, связанную с физиологией клеток, биологической и токсикологической активностью образца, что не позволяют определить биосенсоры на основе молекул.

В целом, бактериальное тестирование обладает рядом преимуществ: простота использования, высокая чувствительность, быстрота реакции, относительная стабильность при изменении температур, низкие материальные затраты [12].

**Цель исследования** — провести первичную идентификацию и оценить применимость люминесцентных изолятов, выделенных из акваторий Азовского и Черного морей, в качестве биотестов для определения антимикробной активности антибиотиков.

## Материалы и методы

В качестве объектов для выделения люминесцентных бактерий выступали гидробионты Азовского и Черного морей: европейский сарган (*Belone belone*), креветка обыкновенная (*Crangon crangon*), черноморская мидия (*Mytilus galloprovincialis*), каменный краб (*Eriphia verrucosa*), которые измельчали механическим путем. Образовавшиеся частицы, размером около 1 см<sup>3</sup>, помещали на поверхность плотных питательных сред (Nutrientagar, HiMedia M001, India) с 3 % натрия хлоридом (НПФ «Невский химик», Россия). Полученные системы термостатировали при 25 °С в термостате (ТСО-1/80 СПУ, Россия). Наблюдения за ростом посева проводили в темной комнате, через каждый час, до выявления сияющих зон в сине-зеленой области видимого спектра. Очистку светящихся микроорганизмов осуществляли с применением стандартных микробиологических методов [13]. Выделение чистых колоний люминесцентных изолятов проводили на основании однородности цвета, формы и размеров колоний, а также интенсивности их свечения.

Первичную идентификацию изолятов проводили по морфологическим и физиолого-биохимическим признакам. Морфологические признаки оценивали макроскопическими и микроскопическими методами. При этом изучали размер, цвет, форму, консистенцию, характер поверхности колоний, подвижность и окраску клеток по методу Грама, а также интенсивность их свечения.

Физиологические характеристики, такие как люминесценция, определяли, культивируя

изоляты при 4, 25 и 37 °С в 1 мл жидкой питательной среды (Nutrientbroth, HiMedia M001, Индия), содержащей 3 % хлорида натрия, в течение 24 ч. Интенсивность люминесценции (I) измеряли на портативном люминометре Lumishot<sup>+</sup> (ООО «НПП «Прикладные биосистемы», Красноярск, Россия).

Определение бактериальной цитохром-оксидазы проводили при помощи готового коммерческого теста MICROLATEST Oxitest (Erba Lachema s.r.o., Чехия). Каталазную активность изолятов оценивали путем нанесения на чистую колонию, культивированную в течение суток, раствора 3 % перекиси водорода (ЮжФарм, Россия). Способность бактерий ферментировать различные субстраты, такие как глицерин, маннит, сахарозу, D-(+)-глюкозу, D-(+)-мальтозу, D-(+)-маннозу, D-(+)-лактозу (AppliChem, Германия) проводили с использованием рядов Гисса, где в качестве индикатора выступал бромтимоловый синий (АО «ЛенРеактив», Россия). Методика проведения исследований и интерпретации результатов описана в работе [14].

В качестве дополнительного параметра, при идентификации выделенных изолятов, использовали тип кинетики люциферазной реакции, характерный дифференциальный признак люминесцентных бактерий [15, 16]. Для этого проводили накопление биомассы клеток изолятов путем их культивирования в жидкой питательной среде в течение 24 ч. Полученную через сутки суспензию, центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин с применением высокоскоростной центрифуги (Microspin-12, Biosan, Латвия). Далее удаляли супернатант, а осадок суспендировали с 5 мл натрий-фосфатного буфера с pH 7,2 ± 0,1. После этого проводили разрушение клеток на ультразвуковом дезинтеграторе (Ultrasonic disintegrator, type UD-11, automatic, Techrap, Польша) и получали ферментный препарат, содержащий люциферазу выделенных изолятов. Оценка активности люцифераз проводили путем регистрации изменения светового сигнала системы, состоящей из 440 мкл натрий-фосфатного буфера с нейтральным значением pH, 10 мкл 0,1 % водно-спиртового раствора додеканала (Fluka, Швейцария), 50 мкл полученного ферментного препарата и 500 мкл фотовосстановленного флавиномононуклеотида (AppliChem, Германия), в кювете люминометра LumiShot<sup>+</sup> [17].

Кинетические характеристики реакции окисления восстановленного флавиномононуклеотида при участии длинноцепочечного альдегида и полученных ферментных препа-

ратов оценивали по константе скорости полузатухания люциферазной реакции ( $K_{LR}$ ) (1).

$$K_{LR} = (\ln(I_{\max}) - \ln(I_{1/2})) / (T_{\max} - T_{1/2}), \quad (1)$$

где  $I_{\max}$  — максимальное значение интенсивности люминесценции,  $I_{1/2}$  — снижение интенсивности люминесценции в 2 раза от максимального ее значения,  $T_{\max}$  — время достижения максимального значения интенсивности люминесценции,  $T_{1/2}$  — время достижения снижения интенсивности люминесценции в 2 раза.

Выбор наиболее перспективного штамма для дальнейших исследований проводили по оценке их чувствительности к цинку сернокислому (АО «ЛенРеактив», Россия). Изучение действия цинка сульфата на тест-объекты проводили по методике ПНД Ф Т 14.1.2:3:4.11-04. Для этого готовили исходный раствор, содержащий 0,175 мг/мл цинка сернокислого в дистиллированной воде. После, в кювету люминометра вносили от 850 до 899 мкл 3 % натрия хлорида, 50 мкл натрий-фосфатного буфера и от 1 до 50 мкл исходного раствора сульфата цинка. Далее систему выдерживали, в течение 15 мин при постоянном перемешивании, для оптимального распределения всех компонентов смеси. Затем вносили по 50 мкл бактериальной суспензии с концентрацией  $1 \cdot 10^7$  клеток/мл. Контрольный образец состоял из тех же компонентов, кроме раствора сульфата цинка, который заменили соответствующими объемами 3 % натрия хлорида. Результаты измерений выражали в виде биолюминесцентного индекса (БЛИ) в процентах, рассчитанного по формуле (2) [15]:

$$\text{БЛИ} = I_o / I_k \cdot 100 \%, \quad (2)$$

где  $I_o$  — интенсивность люминесценции образца, содержащего антибиотик,  $I_k$  — интенсивность люминесценции контрольного образца.

Изучение применимости отобранного тест-штамма люминесцентных бактерий для определения антимикробной активности антибиотиков определяли путем оценки его чувствительности к бензилпенициллину (порошок для приготовления раствора для инъекций, ОАО «Киевмедпрепарат», Украина), гентамицину (раствор для инъекций, 40 мг/мл, ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина), стрептомицину (порошок для приготовления раствора для инъекций, ОАО «Киевмедпрепарат», Украина), тетрациклину (порошок для приготовления раствора для инъекций, ЗАО «Агрофарм Научно-производственное предприятие», Россия) и цефтриаксону (порошок для приготовления раствора для инъекций, «Алембик Лимитед»,

Таблица 1 / Table 1

Данные о выделенных изолятах бактерий  
Data on isolated bacterial isolates

Кодировка штамма	Объект и место выделения	Размер колоний, мм
Fb	<i>Belone belone</i> , Черное море	1
Sh1	<i>Crangon crangon</i> , Азовское море	1,3
M1	<i>Mytilus galloprovincialis</i> , Черное море	2
M4	<i>Mytilus galloprovincialis</i> , Черное море	0,5
B	<i>Eriphia verrucosa</i> , Азовское море	0,7

Индия). Изучение действия антибиотиков на тест-объекты проводили по модифицированной методике ПНД Ф Т 14.1.2:3.4.11-04. Для этого в кювету люминометра вносили 3 % раствор хлорида натрия в объеме от 750 до 845 мкл, 50 мкл натрий-фосфатного буфера ( $pH = 7,2 \pm 0,1$ ), 50 мкл жидкой питательной среды и от 5 до 100 мкл раствора антибиотика. Препараты бензилпенициллина, стрептомицина, тетрациклина гидрохлорида и цефтриаксона заранее разводили в дистиллированной воде для приготовления раствора с концентрацией 10 мг/мл. Гентамицин вносили без предварительного разведения дистиллированной водой. После чего полученную систему перемешивали на орбитальном шейкере OS-20 (Biosan, Латвия) в течение 10 мин. Затем к системе добавляли по 50 мкл бактериальной суспензии, которую готовили путем разведения ночной культуры 3 % раствором натрия хлорида до концентрации  $1 \cdot 10^7$  клеток/мл. Контрольный образец состоял из тех же компонентов, кроме растворов антибиотиков, которые заменили соответствующими объемами 3 % натрия хлорида. В качестве положительного контроля, ответственного за подтверждение нормального функционирования тест-объекта, выступала система, содержащая вместо антибиотика — цинк серноокислый 7-водный. Регистрацию светового потока проводили с применением биохемилюминометра БХЛ-06 (Нижний Новгород, Россия). Значение БЛИ рассчитывали по формуле (2).

Действие антибактериальных препаратов на люминесценцию бактерий оценивали путем определения эффективной концентрации антибиотика, снижающей БЛИ на 50 % ( $ЭК_{50}$ ) через 15 мин и через 18 ч инкубации.

Обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel.

## Результаты и обсуждение

В результате полевых испытаний, из акваторий Азовского и Черного морей, удалось выделить пять изолятов со стабильным свече-

нием, которым присвоили кодовые названия (табл. 1).

В результате изучения морфологических свойств изолятов, установили, что их колонии характеризуются круглой формой, белым цветом, слизистой консистенцией, гладкой и выпуклой поверхностью с ровными краями. Изоляты M4 и B, в отличие от остальных выделенных бактерий, образовывали более мелкие (точечные) колонии с диаметром 0,5–0,7 мм (табл. 1) [18].

Микроскопия препаратов «висячая капля» показала, что все изоляты являются подвижными палочками. Изучение фиксированных мазков, окрашенных по Граму, позволило определить их принадлежность к грамотрицательным бактериям.

На основании критериев дифференцировки микроорганизмов семейства *Vibrionaceae*, удалось исключить принадлежность изолятов к видам *Aliivibriofischeri*, *Aliivibrioloei* и *Photobacterium phosphoreum*, поскольку ни один из них не светился при  $+4^\circ C$  и не обладал желтым пигментом [19].

По результатам изучения биохимических свойств, которые представлены в табл. 2, установили, что только изолят M1 характеризовался наличием каталазной активности. Оксидазную активность проявляли изоляты M1 и M4. Изолят M1 ферментировал все субстраты, кроме сахарозы и D-(+)-лактозы, а M4 не ферментировал только D-(+)-лактозу. Изолят B окислял четыре субстрата — глицерин, D-(+)-глюкозу, D-(+)-мальтозу и D-(+)-маннозу. Fb ферментировал три субстрата — глицерин, D-(+)-глюкозу и D-(+)-маннозу, а Sh1 — два сахара — D-(+)-глюкозу и D-(+)-маннозу.

Оценка активности ферментативных препаратов, содержащих люциферазу показала, что изоляты M1 и M4 имели медленный тип ферментативной кинетики с  $K_{LR}$  равными 0,06 и 0,03  $c^{-1}$  соответственно. Изоляты B, Fb и Sh1 обладали быстрым типом люциферазной кинетики с константами 0,34, 0,55 и 0,53  $c^{-1}$  соответственно, результаты представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Таблица 2 / Table 2

**Физиологические и биохимические характеристики люминесцентных изолятов**  
**Physiological and biochemical characteristics of luminescent isolates**

Штамм		Fb	Sh1	M1	M4	B
Каталазная активность		–	–	+	–	–
Оксидазная активность		–	–	+	+	–
Глицерин		+	–	+	+	+
Маннит		–	–	+	+	–
Сахароза		–	–	–	+	–
D-(+)-глюкоза		+	+	+	+	+
D-(+)-мальтоза		–	–	+	+	+
D-(+)-манноза		+	+	+	+	+
D-(+)-лактоза		–	–	–	–	–
Свечение при	4 °C	–	–	–	–	–
	25 °C	+	+	+	+	+
	37 °C	–	–	–	–	–
Интенсивность люминесценции (I) клеток, RLU		$6,2 \cdot 10^4$	$1,1 \cdot 10^6$	$5,7 \cdot 10^4$	$2,5 \cdot 10^5$	$1,0 \cdot 10^6$
Скорость полузатухания люциферазной реакции ( $K_{LR}$ ), $c^{-1}$		$0,55 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,03$

Примечание. «+» — наличие признака или ферментов, окисляющих субстрат; «–» — отсутствие признака или ферментов, позволяющих окислять субстрат.

Note. “+” presence of the feature or the enzyme which oxidize the substrate; “–” lack of the feature or the enzyme which oxidize the substrate.

Анализируя все полученные данные, была определена видовая принадлежность каждого изученного изолята. Так, M1 и M4 отнесли к виду *Vibrio harveyi*, а штаммы Fb, Sh1 и B — к виду *Photobacterium leiognathi*.

На следующем этапе работы, для оценки чувствительности люминесцентных бактерий к ингибиторам биологической активности, использовали водный раствор сульфата цинка в качестве стандартного токсического агента.

Результаты проведенных исследований представлены на рис. 2.

При расчете эффективных концентраций цинка сульфата, снижающих интенсивность свечения исследуемых тест-объектов на 50 %, установили, что ЭК<sub>50</sub> для штамма *V. harveyi* M1 составила  $4,58 \pm 0,1$  мкг/мл, *P. leiognathi* Fb —  $5,0 \pm 0,3$  мкг/мл, *P. leiognathi* Sh1 —  $4,0 \pm 0,1$  мкг/мл, *V. harveyi* M4 —  $5,1 \pm 0,2$  мкг/мл и *P. leiognathi* B —  $5,3 \pm 0,2$  мкг/мл (рис. 2).

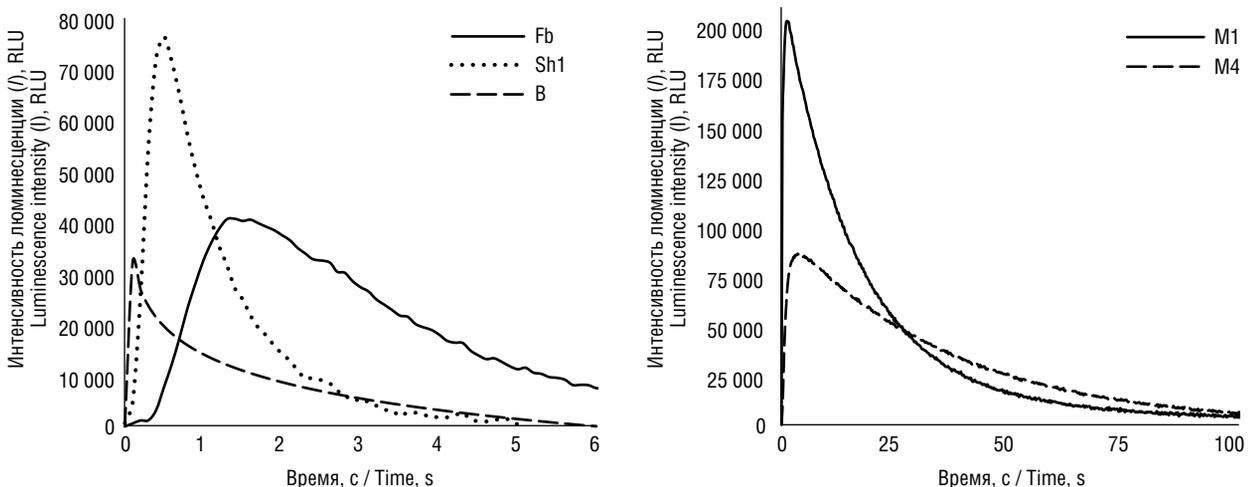
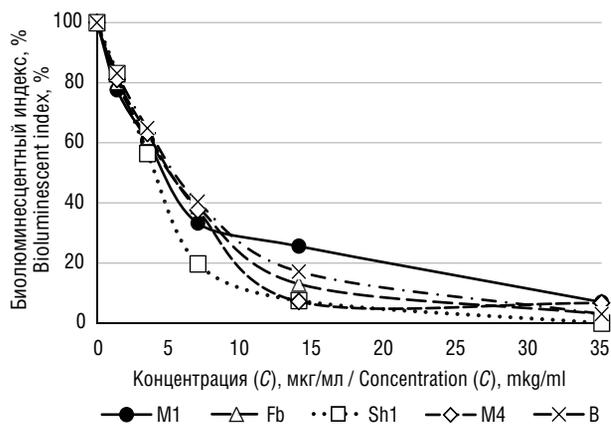


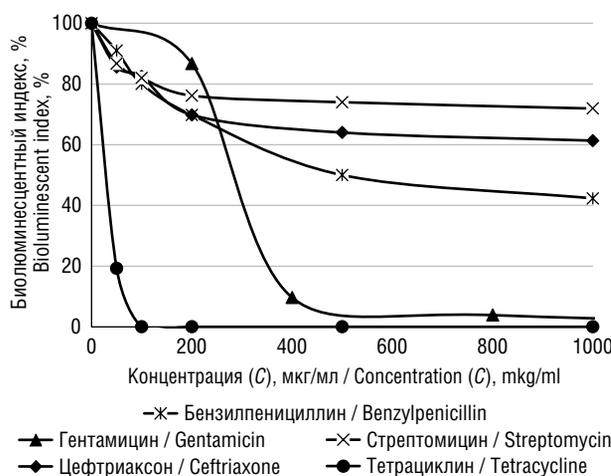
Рис. 1. Кинетика люциферазной реакции выделенных изолятов

Fig. 1. Kinetics of the luciferase reaction of isolates



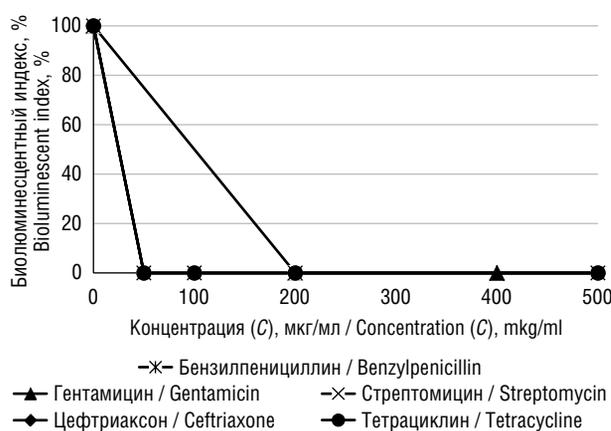
**Рис. 2.** Влияние различных концентраций цинка сульфата на люминесценцию природных светящихся бактерий

**Fig. 2.** The effect of various concentrations of zinc sulfate on the luminescence of natural luminous bacteria



**Рис. 3.** Действие растворов антибиотиков на тест-штамм *P. leiognathi* Sh1 через 15 мин инкубации

**Fig. 3.** The effect of antibiotic solutions on the test-strain *P. leiognathi* Sh1 after 15 minutes of incubation



**Рис. 4.** Действие растворов антибиотиков на тест-штамм *P. leiognathi* Sh1 через 18 ч инкубации

**Fig. 4.** The effect of antibiotic solutions on the test strain *P. leiognathid* Sh1 after 18 hours of incubation

Таким образом, из пяти изучаемых тест-объектов наиболее чувствительными оказались бактерии штамма *P. leiognathi* Sh1, это также подтверждают проведенные ранее исследования [10]. На основании вышеизложенных данных, оценку антибактериальных свойств лекарственных препаратов из группы антибиотиков проводили с использованием тест-штамма *P. leiognathi* Sh1.

В результате исследования действия растворов антибиотиков на *P. leiognathi* Sh1 через 15 мин установили, что ЭК<sub>50</sub> для бензилпенициллина, гентамицина и тетрациклина составили 500, 283,0 и 28,5 мкг/мл соответственно (рис. 3). Для стрептомицина и цефтриаксона, за данный промежуток времени ЭК<sub>50</sub> установить не удалось, поскольку они вызывали снижение биоломнессценции на 28,08 и 38,65 % соответственно, при концентрации антибиотика в пробе равной 1000 мкг/мл. В свою очередь, полученные результаты находят свое подтверждение в ранее проведенных исследованиях по оценке влияния антибиотиков на светящиеся бактерии [20].

Полученные результаты могут быть опосредованно или напрямую связаны с механизмом действия антибиотиков. Так, бензилпенициллин и цефтриаксон нарушают синтез пептидогликанов клеточной стенки и вызывает лизис микроорганизмов, что проявлялось в виде снижения БЛИ не более чем на 57,69 и 38,65 % соответственно через 15 мин биотестирования [21]. Гентамицин связывается с 30S субъединицей рибосом и нарушает синтез белка, а в больших концентрациях способен нарушать барьерную функцию цитоплазматической мембраны клетки, что сопровождалось снижением БЛИ на 96,15 % [21]. Снижение интенсивности биоломнессценции на 100 % при действии тетрациклина на тест-штамм может быть обусловлено механизмом действия, связанным с нарушением образования комплекса между транспортной РНК и рибосомой, что приводит к нарушению синтеза белка, а также высокой токсичностью препарата [21, 22].

Механизм действия стрептомицина заключается в том, что антибиотик проникает внутрь микробной клетки и нарушает образование иницирующего комплекса между матричной РНК и 30S субъединицей рибосомы [21]. В данном исследовании, при действии стрептомицина на бактериальную клетку, наблюдалось снижение значений БЛИ на 28,08 % от контрольных значений.

Затем провели оценку действия выбранных антибиотиков через 18 ч инкубации с тест-штаммом, поскольку такой подход обладает

более высокой чувствительностью к биологическим эффектам исследуемых веществ [15]. В результате исследования действия растворов антибиотиков на *P. leiognathi* Sh1 через 18 ч установили, что все антибиотики снижали значения БЛИ на 100 % контрольных значений, данные представлены на рис. 4.

Таким образом, результаты исследований показывают чувствительность штамма *P. leiognathi* Sh1 к антибактериальным веществам, что проявляется в виде снижения БЛИ для тест-штамма при контакте со всеми антибактериальными агентами как через 15 мин, так и через 18 ч.

Учитывая низкие действующие концентрации антибиотиков, описанные в Государственной фармакопее РФ XIV издания [23], точные значения ЭК<sub>50</sub> рассчитать не удалось. Однако при сравнении аппроксимированных значений ЭК<sub>50</sub> для данных антибактериальных субстанций через 18 ч и их ЭК<sub>50</sub> через 15 мин установили, что для бензилпенициллина, гентамицина, тетрациклина, стрептомицина и цефтриаксона произошло снижение ЭК<sub>50</sub> от 2 до 40 раз.

В свою очередь, результаты проведенных исследований показывают чувствительность штамма *P. leiognathi* Sh1 к антибактериальным веществам, что проявляется в виде снижения БЛИ для тест-штамма при контакте со всеми антибактериальными агентами как через 15 мин, так и через 18 ч.

По результатам проведенных исследований показано, что морские природные биолюминесцентные бактерии идентифицированного штамма *P. leiognathi* Sh1 чувствительны к действию антибактериальных веществ и могут быть использованы в качестве биосенсора для оценки антимикробных свойств лекарственных препаратов, содержащих антибиотики.

## Выводы

Из гидробионтов Азовского и Черного морей было выделено пять люминесцентных изолятов бактерий. По результатам оценки морфо-культуральных и биохимических свойств изолятов их удалось дифференцировать следующим образом: изоляты М1 и М4 были первично идентифицированы как представители вида *V. harveyi*, а Fb, Sh1 и B — представители вида *P. leiognathi*.

По результатам оценки чувствительности первично идентифицированных штаммов люминесцентных бактерий к действию цинка сульфата установили, что минимальное значение ЭК<sub>50</sub> = 4,0 ± 0,1 мкг/мл позволяет

определить тест-штамм *P. leiognathi* Sh1 как наиболее чувствительный к действию «эталонного» токсиканта — цинка серноокислого. Полученные значения и анализ литературных данных позволили выбрать данный штамм в качестве тест-объекта для определения антимикробной активности антибиотиков.

При оценке действия антибиотиков на выбранный тест-штамм через 15 мин установили, что ЭК<sub>50</sub> для бензилпенициллина, гентамицина и тетрациклина составили 500, 283,0 и 28,5 мкг/мл, соответственно. А через 18 ч установили, что все антибактериальные препараты, при данных концентрациях, снижали значения БЛИ на 100 %.

Полученные данные способствуют расширению знаний в области бактериальной биолюминесценции и возможности использования природных светящихся бактерий в качестве тест-объектов при проведении биологических анализов лекарственных препаратов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках поддержанного программой развития ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» гранта № ВГ19/2018 и проекта № И/2018/16.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Medvedeva SE, Tyulkova NA, Kuznetsov AM, Rodicheva EK. Bioluminescent bioassays based on luminous bacteria. *Journal of Siberian Federal University*. 2009;2(4):418–452.
2. Zarubin M, Belkin S, Ionescu M, Genin A. Bacterial bioluminescence as a lure for marine zooplankton and fish. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(3):853–857. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116683109>.
3. Baumann P, Baumann L, Bang SS, Woolkalis MJ. Reevaluation of the taxonomy of *Vibrio*, *Beneckeia* and *Photobacterium*: abolition of the genus *Beneckeia*. *Curr Microbiol*. 1980;4(3):127–132. <https://doi.org/10.1007/BF02602814>.
4. Baumann P, Baumann L. The marine gram-negative eubacteria: Genera *Photobacterium*, *Beneckeia*, *Alteromonas*, *Pseudomonas* and *Alcaligenes*. In: *The procarriotes*. Berlin: Springer; 1981;1302–1331.
5. Baumann P, Baumann L, Woolkalis MJ, Bang SS. Evolutionary relationships in *Vibrio* and *Photobacterium*. A basis for a natural classification. *Annu Rev Microbiol*. 1983;37:363–398. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.37.100183.002101>.
6. Futra D, Heng LY, Surif S, et al. Microencapsulated *Aliivibrio fischeri* in alginate microspheres for monitoring heavy metal toxicity in environmental waters. *Sen-*

- sors (Basel). 2014;14(12):23248–23268. <https://doi.org/10.1010.3390/s141223248>.
7. Jarque S, Masner P, Klánová J, et al. Bioluminescent *Vibrio fischeri* assays in the assessment of seasonal and spatial patterns in toxicity of contaminated river sediments. *Front Microbiol.* 2016;7:1738. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01738>.
  8. Kurvet I, Juganson K, Vija H, et al. Toxicity of nine (Doped) rare earth metal oxides and respective individual metals to aquatic microorganisms *Vibrio fischeri* and *Tetrahymena thermophila*. *Materials (Basel).* 2017;10(7):754. <https://doi.org/10.3390/ma10070754>.
  9. Shao Y, Wu LL, Gao HW, Wang F. Effect of soluble sulfide on the activity of luminescent bacteria. *Molecules.* 2012;17(5):6046–6055. <https://doi.org/10.3390/molecules17056046>.
  10. Сафронюк С.Л., Гавриченко Ю.Ю., Кацев А.М. Использование биолюминесцентных бактерий для оценки антибиотических эффектов лекарственных препаратов // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – № 1. – С. 194–203. [Safronyuk SL, Gavrichenko YuYu, Katsev AM. Applying of the bioluminescent bacteria for estimation of antibiotic effects of medicinal preparations. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2018;(1):194–203. (In Russ.)]
  11. Wang D, Gu Y, Zheng M, et al. Mechanism-based QSTR model for acute to chronic toxicity extrapolation: A case study of antibiotics on luminous bacteria. *Scientific Reports.* 2017;7:6022. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06384-9>.
  12. Gui Q, Lawson T, Shan S, et al. The application of whole cell-based biosensors for use in environmental analysis and in medical diagnostics. *Sensors (Basel).* 2017;17(7):1623. <https://doi.org/10.3390/s17071623>.
  13. Зверев В.В. Микробиология, вирусология. Руководство к практическим занятиям / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: Геотар-Медиа, 2017. [Zverev VV. Mikrobiologiya, virusologiya. Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam. Ed. by V.V. Zverev, M.N. Vojchenko. Moscow: Geotar-Media; 2017. (In Russ.)]
  14. Сафронюк С.Л., Шарипов Э.Т., Кацев А.М. Идентификация светящихся бактерий, выделенных из акватории Черного и Азовского морей // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – № 5-6. – С. 19–23. [Safronyuk SL, Sharipov ET, Katsev AM. Identification of luminous bacteria isolated from the Black and the Azov seas. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya.* 2017;(5-6):19–23. (In Russ.)]
  15. Дерябин Д.Г. Бактериальная биолюминесценция: фундаментальные и прикладные аспекты. – Новосибирск: Наука, 2009. [Deryabin DG. Bakterial'naya biolyuminescenciya: fundamental'nye i prikladnye aspekty. Novosibirsk: Nauka; 2009. (In Russ.)]
  16. Makemson JC, Fulayfil NR, Landry W, et al. *Shewanella woodyi* sp. nov., an exclusively respiratory luminous bacterium isolated from the Alboran Sea. *Int J Syst Bacteriol.* 1997;47(4):1034–1039. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.11.6938-6942.2003>.
  17. Кацев А.М. Ферментативная активность светящихся бактерий Черного и Азовского морей и их антиоксидантная защита // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. – 2014. – Т. 27(66). – № 3. – С. 184–193. [Katsev AM. Enzyme activity of bioluminescent bacteria from Black and Azov seas and their antioxidant defense. *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Seriya: biologiya, himiya.* 2014;27(3):184–193. (In Russ.)]
  18. Концевая И.И. Микробиология: культивирование и рост бактерий. Практическое руководство для студ. биологич. спец. вузов. – Чернигов: Десна-Полиграф, 2017. [Koncevaya II. Microbiology: the cultivation and growth of bacteria. A practical guide for students of biological specialized universities. Chernigov: Desna Poligraf; 2017. (In Russ.)]
  19. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology. Volume Two: The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria.* Ed. by G. Garrity. Springer US; 2005. <https://doi.org/10.1007/0-387-28022-7>.
  20. Jiang L, Lin Z, Hu X, Yin D. Toxicity prediction of antibiotics on luminescent bacteria, *Photobacterium phosphoreum*, based on their quantitative structure-activity relationship models. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2010;85(6):550–555. <https://doi.org/10.1007/s00128-010-0157-z>.
  21. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. – Москва, РЛС, 2009. [Registr lekarstvennyh sredstv Rossii: Enciklopediya lekarstv. – Moscow: RLS; 2009. (In Russ.)]
  22. Long S, Yang Y, Pavlostathis SG, et al. Toxicity of tetracycline and its transformation products to a phosphorus removing *Shewanella* strain. *Chemosphere.* 2020;246:125681. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125681>.
  23. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. – М., 2018. – Т. 1. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIV izdanie. Moscow; 2018. Vol. 1. (In Russ.)]

▪ **Информация об авторах**

Сергей Леонидович Сафронюк — старший преподаватель кафедры медицинской и фармацевтической химии. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь. E-mail: [pharmalab01@mail.ru](mailto:pharmalab01@mail.ru).

▪ **Information about the authors**

Sergey L. Safronyuk — Senior Lecturer, Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. E-mail: [pharmalab01@mail.ru](mailto:pharmalab01@mail.ru).

**▪ Информация об авторах**

*Влада Владимировна Самолук* — аспирант кафедры медицинской и фармацевтической химии. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь.  
E-mail: vlada.samolyuk.98@mail.ru.

*Алена Михайловна Милова* — студентка 3-го курса 2-го медицинского факультета. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь.  
E-mail: MilovaAM21@gmail.com.

*Юлия Юрьевна Гавриченко* — ассистент кафедры медицинской и фармацевтической химии. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь.  
E-mail: shkered.jolie@gmail.com.

*Андрей Моисеевич Кацев* — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской и фармацевтической химии. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь.  
E-mail: katsev@mail.ru.

**▪ Information about the authors**

*Vlada V. Samolyuk* — Postgraduate student, Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.  
E-mail: vlada.samolyuk.98@mail.ru.

*Alena M. Milova* — 3<sup>rd</sup> year student of the 2<sup>nd</sup> Medical Faculty. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.  
E-mail: MilovaAM21@gmail.com.

*Yuliia Yu. Havrichenko* — Assistant of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.  
E-mail: shkered.jolie@gmail.com.

*Andrey M. Katsev* — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, , Simferopol, Russia.  
E-mail: katsev@mail.ru.

## ИЗУЧЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КОРНЕЙ ОДУВАНЧИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*TARAXACUM OFFICINALE* F.H. WIGG.), ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ

**А.О. Сущенко, Е.В. Компанцева**

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск

Для цитирования: Сущенко А.О., Компанцева Е.В. Изучение аминокислотного состава корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.), произрастающего на Северном Кавказе // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 184–190. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.184-190>

Поступила: 19.06.2020

Одобрена: 11.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Цель.** Аминокислоты как составная часть белков участвуют во всех физиологических процессах человеческого организма. В связи с тем, что растения являются доступным источником биологически активных веществ, существует необходимость изучения лекарственного растительного сырья, содержащего заменимые и незаменимые для человеческого организма аминокислоты.

**Материалы и методы.** Объектами исследования служили отмытые от следов грунта, воздушно-сухие корни одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.), собранные на склонах г. Машук (Пятигорск) в апреле и сентябре 2018 г. Подготовку сырья для определения связанных форм аминокислот проводили методом гидролиза при нагревании. Информацию о составе и количестве аминокислот в анализируемых образцах корней одуванчика получали на системе капиллярного электрофореза «Капель-105». Полученные в результате исследования данные были проанализированы с помощью программного обеспечения МультиХром для Windows.

**Результаты и обсуждение.** В процессе исследования в корнях одуванчика обнаружено 13 свободных аминокислот, из которых 7 заменимых ( $\alpha$ -аланин, глицин, серин, тирозин, глутаминовая кислота, аргинин, пролин) и 6 незаменимых аминокислот (валин, изолейцин, лейцин, метионин, треонин,  $\beta$ -фенилаланин). Среди связанных аминокислот обнаружено 8 заменимых ( $\alpha$ -аланин, глицин, серин, тирозин, аргинин, пролин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты) и 6 незаменимых аминокислот (валин, изолейцин, лейцин, метионин, треонин,  $\beta$ -фенилаланин). Сумма свободных и связанных аминокислот в корнях одуванчика лекарственного, собранного в апреле, составляет около 1,4 % массы сырья и достигает 3,5 % в корнях, собранных в сентябре.

**Заключение.** Изучен качественный и количественный состав аминокислот корней одуванчика лекарственного, произрастающего на Северном Кавказе. Обнаруженные аминокислоты могут вносить определенный вклад в суммарный фармакологический эффект данного вида лекарственного растительного сырья.

▪ **Ключевые слова:** корни одуванчика лекарственного; аминокислоты; капиллярный электрофорез.

## THE STUDY OF AMINO ACID COMPOSITION OF ROOTS OF DANDLION (*TARAXACUM OFFICINALE* F.H. WIGG.) GROWING IN THE NORTH CAUCASUS

**A.O. Sushchenko, E.V. Kompantseva**

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

For citation: Sushchenko AO, Kompantseva EV. The study of amino acid composition of roots of dandelion (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.) growing in the North Caucasus. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):184–190. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.184-190>

Received: 19.06.2020

Revised: 11.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **Aim.** Being an integral part of proteins, amino acids are involved in all physiological processes in the human body. Plants being an accessible source of biologically active substances, there is a need to study medicinal plant raw material containing amino acids that are interchangeable and essential for the human body.

**Materials and methods.** Air-dry roots of dandelion (*Taraxacum officinale* Wigg.) collected on the slopes of mount Mashuk (Pyatigorsk) in April and September 2018 were studied. They were cleared of traces of soil. To determine the

bound forms of amino acids the raw material was prepared by hydrolysis during heating. Data about the composition and amount of amino acids in the analyzed samples of dandelion roots were obtained by means of the system of capillary electrophoresis "Drops-105". Processing of the data was carried out with the use of the computer program Multichrom for Windows.

**Results and discussion.** 13 free amino acids were found in the roots of dandelion, of which 7 were nonessential ( $\alpha$ -alanine, glycine, serine, tyrosine, glutamic acid, arginine, proline) and 6 were essential amino acids (valine, isoleucine, leucine, methionine, threonine,  $\beta$ -phenylalanine). Bound amino acids were found to include 8 nonessential amino acids ( $\alpha$ -alanine, glycine, serine, tyrosine, arginine, Proline, glutamic and aspartic acid) and 6 essential ones (valine, isoleucine, leucine, methionine, threonine,  $\beta$ -phenylalanine). The amount of free and bound amino acids in the roots of dandelion collected in April is about 1.4% by weight of the raw material and reaches 3.5% in the roots collected in September.

**Conclusion.** The qualitative and quantitative composition of amino acids in dandelion roots growing in the North Caucasus has been studied. The detected amino acids make a certain contribution to the total pharmacological effect of this type of medicinal plant raw material.

■ **Keywords:** roots of dandelion; amino acids; capillary electrophoresis.

## Введение

Организму необходимо около 20 различных аминокислот для поддержания здоровья и нормального функционирования. Классификация аминокислот основана или на их химической структуре, или на их способности синтезироваться в организме человека и животных [3]. Люди должны получать 9 из этих аминокислот, называемых незаменимыми аминокислотами, через пищу. Заменяемые же аминокислоты вырабатываются человеческим организмом либо из незаменимых аминокислот, либо из продуктов белковых распадов [1, 2].

Каждая аминокислота выполняет ряд специфических функций, участвуя в процессах связывания, транспорта и выведения из организма биологически активных форм азота, способствуя поддержанию азотистого баланса (глутаминовая и аспарагиновая кислоты), обладая иммуноактивными свойствами (глицин), стимулируя сердечную деятельность (метионин) [4].  $\alpha$ -Аланин участвует в сахарном и кислотном обмене веществ, а также повышает иммунитет и обеспечивает энергией головной мозг и центральную нервную систему, не говоря уже о мышечной ткани. Пролин является компонентом коллагена. Из коллагена же производятся прочные, эластичные ткани на поверхности шрамов; он является главным строительным материалом организма — кости, сухожилия, связки и кожа содержат коллаген. Кроме того, эта аминокислота помогает поддерживать и укреплять сердечную мышцу. Аргинин обладает антиатерогенными свойствами, ингибирует окисление липопротеидов низкой плотности. Лейцин необходим для построения и развития мышечной ткани, синтеза протеина организмом, для укрепления иммунной системы.

Аминокислота валин повышает мышечную координацию и понижает чувствительность организма к боли, холоду и жаре [5].

Актуальная задача современной фармацевтической науки — поиск растительных источников биологически активных веществ для создания на их основе препаратов различного фармакологического действия [6].

Наличие и количественное содержание аминокислот в растительном сырье определяют различными методами. Качественно аминокислоты можно определить по красно-фиолетовому окрашиванию при реакции со спиртовым раствором нингидрина 0,2 % [4]. Для предварительной оценки содержания аминокислот в надземной части живучки женеваской (*Ajuga genevensis* L.) использовали метод тонкослойной хроматографии, в надземной части различных видов герани (*Geranium pratense* L., *Geranium sylvaticum* L., *Geranium palustre*) — бумажную хроматографию. Проявителем при этом служил раствор нингидрина [4, 6].

Для количественной оценки состава аминокислот в лекарственном растительном сырье в литературе описаны методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и капиллярного электрофореза. Так, для определения аминокислот в корнях валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.s.l.) использовали метод капиллярного электрофореза [12]. Количественное определение аминокислот в надземной части различных видов герани (*Geranium pratense* L., *Geranium sylvaticum* L., *Geranium palustre*) проводили методом ВЭЖХ с предварительной дериватизацией извлечений фенилизотионатом [6].

Для определения аминокислот в корнях голубики (*Vaccinium uliginosum* L.) и плодах вересковых (голубике болотной, *Vaccinium uliginosum* L.), чернике обыкновенной (*Vaccinium*

*myrtillus* L.), хамедафне прицветничковой (*Chamaedaphne calyculata* L.), а также в корнях валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.s.l.) использовали аминокислотный анализатор фирмы Hitachi (Япония) [10, 11, 13].

Исходя из данных ученых Болгарии, существует ряд вопросов по содержанию биологически активных веществ (БАВ) корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.), проявляющих антиоксидантную активность, относительно сезона сбора сырья. Так, сырье, собранное весной, по их мнению, возможно, проявляет большую антиоксидантную активность, в связи с отличающимся качественным и количественным химическим составом БАВ [14].

Одуванчик лекарственный широко используется в медицинской практике поскольку обладает широким спектром БАВ и имеет достаточную ресурсоведческую базу. Несмотря на повсеместное распространение данного вида лекарственного сырья, информация об аминокислотном составе его практически отсутствует. По данным С.Н. Евстафьева, в корнях одуванчика лекарственного, произрастающего в Иркутской области, при экстракции 80 % этиловым спиртом, выход аминокислот составил 0,04 % [8]. В то же время, при исследовании химического состава корней одуванчика в Украине обнаружено 1,22 % аминокислот [7]. Несмотря на имеющиеся данные об аминокислотном составе растений, подобные сведения об одуванчике лекарственном, произрастающем на Северном Кавказе, отсутствуют. Следовательно, существует необходимость проведения подробного анализа аминокислотного состава данного вида лекарственного растительного сырья в зависимости от периода вегетации.

**Цель исследования** — определить качественный и количественный аминокислотный состав сырья «одуванчика лекарственного корни», произрастающего на Северном Кавказе, для выяснения возможности рассмотрения данного вида сырья в качестве источника заменимых и незаменимых аминокислот, а также сравнить колебания значений содержания аминокислот в зависимости сбора сырья от времени года.

## Материалы и методы

Объектами исследования служили отмытые от грунта, воздушно-сухие корни одуванчика лекарственного, собранные у подножья г. Машук (Пятигорск) в апреле и сентябре 2018 г. Сырье выкапывали лопатами, отряхивали от грунта, срезали надземную часть.

Корни затем сразу отмывали в холодной воде и провяливали на воздухе несколько дней (до прекращения выделения млечного сока). Сушили под навесом с хорошей вентиляцией. Высушенное сырье измельчали при помощи дисковой дробилки. Непосредственно перед анализом сырье измельчали до размера частиц 0,5 мм вручную в ступке. Определение аминокислот проведено на оборудовании ЦКП «Приборно-аналитический» ФГБНУ СКФНЦ садоводства, виноградарства и виноделия, Краснодар.

Информацию о составе и количестве аминокислот в анализируемых образцах корней одуванчика получали на системе капиллярного электрофореза «Капель-105». Проведение анализа базируется на разделении ионов продуктов взаимодействия аминокислот с N-фенилтиокарбамил-производными. Регистрацию результатов разделения проводят при длине волны 254 нм [9].

*Раствор ведущего электролита.* В мерную колбу вместимостью 25 мл вносят 3 мл 0,2 М раствора гидрофосфата натрия и 0,75 мл 0,2 М дигидрофосфата натрия, доводят до метки 4,54 % раствором β-циклодекстрина и тщательно перемешивают. *Реакционный раствор.* 10 % водный раствор натрия карбоната. *Реактив для дериватизации аминокислот.* 16 % объемных фенилизотиоцианата в изопропиловом спирте [9].

*Условия проведения методики:*

- длина волны спектрофотометрического или фотометрического детектора — 254 нм;
- положительное напряжение 9–11 кВ;
- дозирование пробы — пневматическое при 30 мБар в течение 5 с при напряжении 0 кВ;
- время анализа до 40 мин;
- рекомендуется термостатирование капилляра при температуре 20 °С.

*Градуировка прибора и подготовка градуировочных смесей для анализа* были проведены по методике, описанной в статье [9].

*Пробоподготовка сырья.* Для определения свободных форм аминокислот навеску сырья (1,000 г), измельченного до размера частиц 0,5 мм, помещали в колбу из термостойкого стекла, добавляли в качестве экстрагента 25 мл спирта этилового 40 %. Готовили извлечение методом 3-кратной мацерации при соотношении сырья и экстрагента 1 : 25 при комнатной температуре в течение 48 ч.

Для анализа образцов на содержание суммы свободных и связанных аминокислот проводили предварительное измельчение сырья ручной растиркой, затем проводили кислотный гидролиз. Сухое сырье, измельченное до размера частиц 0,5 мм в количестве 0,100 г,

помещали в стеклянный сосуд с завинчивающейся крышкой, вносили 10 мл 20 % раствора кислоты хлористоводородной и нагревали при температуре 105 °С в течение 16 ч. 0,10 мл гидролизата помещали в микробюкс объемом 5 мл и подсушивали в естественных условиях в вытяжном шкафу.

Затем к сухому содержимому микробюкса прибавляли 0,1 мл 10 % водного раствора карбоната натрия и 0,3 мл раствора фенилизотиоцианата в изопропиловом спирте. После перемешивания раствор выдерживали 35 мин при температуре 22–25 °С. После этого содержимое сушили досуха в потоке теплого воздуха (либо в естественных условиях), добавляли 1,0 мл дистиллированной воды, тщательно перемешивали, переносили

в пробирку Эппендорфа объемом 1,5 мл, центрифугировали при 6000 об<sup>-1</sup> в течение 5 мин, помещали в систему капиллярного электрофореза и проводили анализ. Анализируемую пробу дозировали в прибор не менее двух раз и регистрировали электрофореграммы для каждого ввода. Условия регистрации электрофореграмм проб соответствовали условиям регистрации электрофореграмм градуировочных растворов.

## Результаты и обсуждения

Наличие и количественное содержание свободных аминокислот в исследуемых образцах корней одуванчика лекарственного представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

### Состав свободных аминокислот корней одуванчика лекарственного The composition of the free amino acids in the roots of dandelion

Наименование	Апрель		Сентябрь	
	Относительное содержание в сумме, %	Содержание в сухом сырье, %	Относительное содержание в сумме, %	Содержание в сухом сырье, %
Моноаминомонокарбоновые кислоты				
α-Аланин	1,04	0,0021	19,31	0,1536
Валин*	1,73	0,0036	9,10	0,0724
Глицин	2,12	0,0044	2,10	0,0167
Изолейцин*	0,15	0,0003	0,73	0,0058
Лейцин*	2,17	0,0045	1,05	0,0084
Метионин*	1,51	0,0031	0,80	0,0064
Серин	1,80	0,0037	3,36	0,0267
Тирозин	0,58	0,0012	0,85	0,0068
Треонин*	2,52	0,0052	4,70	0,0371
β-Фенилаланин*	0,21	0,0004	0,47	0,0037
Сумма	13,83	0,0285	42,43	0,3376
Моноаминодикарбоновые кислоты				
Глютаминовая	–	–	1,62	0,0129
Диаминомонокарбоновые кислоты				
Аргинин	1,25	0,0026	1,72	0,0137
Гетероциклические кислоты				
Пролин	84,94	0,177	54,22	0,4314
Сумма	84,94	0,177	54,22	0,4314
Сумма незаменимых аминокислот, %	8,22	0,017	16,85	0,2117
Общая сумма аминокислот, %	100	0,208	100	0,7956

\* незаменимые аминокислоты.

\* essential amino acids.

В корнях одуванчика лекарственного идентифицировано 13 свободных аминокислот, из которых 7 заменимых ( $\alpha$ -аланин, глицин, серин, тирозин, глутаминовая кислота, аргинин, пролин) и 6 незаменимых аминокислот (валин, изолейцин, лейцин, метионин, треонин,  $\beta$ -фенилаланин). Содержание аминокислот в корнях, собранных в осенний период, практически в четыре раза превышает содержание в весенних, и составляет 0,8 и 0,2 % в пересчете на сухое сырье соответственно. В сырье найдены 10 моноаминокарбоновых кислот ( $\alpha$ -аланин, валин, изолейцин, глицин, лейцин, метионин, серин, тирозин, треонин), 1 диаминомонокарбоновая кислота (аргинин),

1 гетероциклическая кислота (пролин), кроме того в осеннем сырье обнаружено небольшое количество кислоты глутаминовой (относительное содержание 1,62 %). Относительное количество незаменимых свободных аминокислот составляет около 17 %. Наибольшее количество из найденных аминокислот приходится на гетероциклическую аминокислоту пролин, содержание которой в корнях, собранных в апреле, достигает 85 % общей суммы аминокислот.

В табл. 2 представлены результаты определения содержания связанных аминокислот и свободных аминокислот после проведенного гидролиза.

Таблица 2 / Table 2

**Состав свободных и связанных аминокислот корней одуванчика лекарственного (после гидролиза)**  
**Composition of free and bound amino acids in dandelion roots (after hydrolysis)**

Наименование	Апрель		Сентябрь	
	Относительное содержание в сумме, %	Содержание в сухом сырье, %	Относительное содержание в сумме, %	Содержание в сухом сырье, %
Моноаминомонокарбоновые кислоты				
Аланин	10,74	0,1553	7,26	0,2545
Валин*	2,84	0,0410	7,21	0,2527
Глицин	0,32	0,0046	10,36	0,3630
Изолейцин*	–	–	0,24	0,0086
Лейцин*	4,27	0,0618	3,66	0,1285
Метионин*	9,41	0,1361	2,98	0,1044
Серин	18,39	0,2661	10,69	0,3747
Тирозин	–	–	0,08	0,0028
Треонин*	10,91	0,1578	5,99	0,2099
Фенилаланин*	0,66	0,0095	0,16	0,0054
Сумма	57,54	0,8332	48,63	0,1705
Моноаминодикарбоновые кислоты				
Аспарагиновая	–	–	0,52	0,0181
Глутаминовая	–	–	0,69	0,0241
Сумма	–	–	1,21	0,0422
Диаминомонокарбоновые кислоты				
Аргинин	–	–	9,40	0,3295
Гетероциклические кислоты				
Пролин	42,46	0,6143	40,77	1,4290
Сумма	42,46	0,6143	40,77	1,4290
Сумма незаменимых аминокислот, %	28,09	0,4062	20,24	2,7960
Общая сумма аминокислот, %	100	1,4465	100	3,5052

\* незаменимые аминокислоты.

\* essential amino acids.

В образцах корней одуванчика найдено 14 наименований в сумме свободных и связанных аминокислот, из которых 8 заменимых, отличающихся от свободных аминокислот наличием следов аспарагиновой кислоты. После гидролиза найдены те же незаменимые аминокислоты, которые представлены в табл. 1. Относительное количество незаменимых связанных и свободных аминокислот достигает 28 % в весеннем сырье, а в осеннем — 20 % суммы аминокислот. Содержание связанных форм аминокислот в корнях, собранных в осенний период, превышает содержание в весенних в 2,4 раза и составляет 3,5 и 1,4 % в пересчете на сухое сырье соответственно. Наибольшее количество из найденных аминокислот приходится на гетероциклическую аминокислоту пролин, содержание которой в корнях составляет около 40 % независимо от сезона. В значимых количествах, относительно общего содержания аминокислот в сырье, найдены такие аминокислоты, как глицин, серин, аргинин,  $\alpha$ -аланин, валин, треонин, лейцин и метионин. Такие аминокислоты, как изолейцин, тирозин,  $\beta$ -фенилаланин, аспарагиновая и глютаминовая кислоты обнаружены в сырье в минорных количествах.

Несмотря на то, что в целом в весеннем сырье содержание аминокислот ниже, есть такие аминокислоты, количество которых превосходит. Так, аланин, лейцин, метионин, серин, треонин, фенилаланин, пролин обнаруживаются в большем количестве в весенних корнях, а валин, глицина больше в корнях, собранных в сентябре. Такие аминокислоты, как изолейцин, тирозин, аргинин, аспарагиновая и глютаминовая кислоты по данным испытания после проведенного гидролиза в весеннем сырье вовсе отсутствовали или находились в незначительных количествах.

Результаты проведенных исследований сопоставимы с ранее проведенными исследованиями химического состава и количества аминокислот, проведенными в Украине [7]. При этом доминирующими кислотами также являются пролин, аргинин и серин.

## Заключение

Изучен качественный и количественный состав аминокислот корней одуванчика лекарственного, произрастающего на Северном Кавказе. Найдено 14 аминокислот. Установлено, что содержание аминокислот в корнях одуванчика в целом выше в сырье, собранном в сентябре. Максимальное содержание аминокислот обнаруживается в корнях, собранных осенью, при проведении методики

с предварительным гидролизом сырья и достигает 3,5 %. Обнаруженные аминокислоты могут вносить определенный вклад в суммарный фармакологический эффект данного вида лекарственного растительного сырья.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Санникова Е.Г. Изучение аминокислотного состава и некоторых числовых показателей побегов ивы трехтычинковой (*Salix triandra* L.) // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – Пятигорск, 2015. – С. 186–189. [Sannikova EG. Study of the amino acid composition and some numerical indicators of willow shoots of the three-plant (*Salix triandra* L.). *Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii*. Pyatigorsk; 2015. P. 186–189. (In Russ.)]
2. Санникова Е.Г., Агузарова З.З. Количественное определения суммы свободных аминокислот в побегах ивы трехтычинковой (*Salix triandra* L.) // Беликовские чтения: материалы V Всероссийской научно-практической конференции. Пятигорск, 6–7 декабря 2016 г. – Пятигорск, 2017. – С. 230–232. [Sannikova EG, Aguzarova ZZ. Quantitative determination of the amount of free amino acids in the willow shoots of the *Salix triandra* L.). *Belikovskiy chteniya: materialy V Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Pyatigorsk, December 6-7, 2016. Pyatigorsk; 2017. P. 230–232. (In Russ.)]
3. Майстер А. Биохимия аминокислот / пер. с англ. Г.Я. Виленкиной; под ред. А.Е. Браунштейна. – М., 1961. [Mayster A. *Biokhimiya aminokislot*: per. s angl. A.Y. Vilenkinoi. Ed. by A.Y. Braunshteyn. Moscow; 1961. (In Russ.)]
4. Лозовицкая-Щербинина Е.Ф. Изучение аминокислотного состава надземной части живучки жеванской, произрастающей на Северном Кавказе // Разработка, исследование и маркетинговой фармацевтической продукции. – Пятигорск, 2012. – С. 68–70. [Lozovitskaya-Shcherbinina EF. Study of the amino acid composition of the aerial part of the Geneva *zhivuchkagrowing* in the North Caucasus. *Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii*. Pyatigorsk; 2012. P. 68–70. (In Russ.)]
5. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов: монография в 2 т. / А.О. Сырвая, Л.Г. Шаповал, В.А. Макаров и др. – Харьков, 2015. – 268 с. [Aminokisloty glazami khimikov, farmatsevtov, biologov. Authors: A.O. Syrovaya, L.G. Shapoval, V.A. Makarov, et al. Khar'kov; 2015. 268 p. (In Russ.)]
6. Разаренова К.Н., Захарова А.М., Протасова И.Д., Жохова Е.В. Аминокислотный состав надземной части *Geranium pratense* L., *Geranium sylvaticum* L., *Geranium palustre* L. // Бултеровские сообщения. –

2012. – Т. 31. – № 8. – С. 73–78. [Razarenova KN, Zakharova AM, Protasova ID, Zhokhova YeV. Amino acid composition of the aerial part of *Geranium pratense* L., *Geranium sylvaticum* L., *Geranium palustre* L. *Butlerov Communications*. 2012;31(8);73–78. (In Russ.)]
7. Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гудзенко А.В. Визначення амінокислот врослинній сировині звикористанням методу ВЕРХ // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – № 11(2/2). – С. 815. [Tsurkan OO, Kovalchuk TV, Gudzenko AV. Vznachennya of aminokislot in roslinn\_ysirovin\_ from vikristannya to the TOP method. *Bulletin of the Vinnitsa National Medical University*. 2007;11(2/2);815.(In Russ.)]
  8. Евстафьев С.Н., Тигунцева Н.П. Биологически активные вещества одуванчика лекарственного *Taraxacum officinale* Wigg. (обзор) // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2014. – № 1(6). – С. 18–29. [Evstafev SN, Tiguntseva NP. Biologically active substances dandelion medicinal *Taraxacum officinale* Wigg. (Review). *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2014;1(6):18–29. (In Russ.)]
  9. Якуба Ю.Ф., Сула Р.А., Ушакова Я.В., Филимонов М.В. Методические подходы к определению различных форм азота в сырье // Плодоводство и виноградоводство Юга России. – 2013. – № 24(6). – С. 38–50. [Yakuba YuF, Sula RA, Ushakova IV, Filimonov MV. Methodical approaches to the determination of various forms of nitrogen in raw materials. *Plodovodstvo i vinogradovodstvo Yuga Rossii*. 2013;(24):38–50. (In Russ.)]
  10. Таланов А.А., Тяпова Е.А., Фурса Н.С. Определение аминокислотного состава различных органов голубики // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2010. – С. 128–129. [Talanov AA, Tyapova EA, Fursa NS. Determination of the amino acid composition of various organs of blueberry. *Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii*. 2010:128–129. (In Russ.)]
  11. Горькова А.С., Мишанина А.Н., Таланов А.А. и др. Анализ аминокислотного состава плодов 4 видов вересковых // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2014. – С. 24–25. [Gorkova AS, Mishanina AN, Talanov AA, et al. Analysis of the amino acid composition of the fruits of 4 species of heather. *Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii*. 2014:24–25.(In Russ.)]
  12. Фурса Н.С., Колосова О.А., Коренская И.М. Изучение аминокислотного состава подземных и надземных органов валерианы волжской и валерианы сомнительной, произрастающих в Воронежской области // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2015. – № 3. – С. 135–139. [Fursa NS, Kolosova OA, Korenskaya IM. The study of the amino acid composition of the underground and above-ground organs of Volga valerian and valerian of dubious growing in the Voronezh region. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;(3):135–139. (In Russ.)]
  13. Караванова Е.Н., Шкороботко П.Ю., Доля В.С., Фурса Н.С. Сравнительное определение аминокислот в различных органах валерианы лекарственной // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2011. – С. 105–106. [Karavanova EN, Shkorobotko PYu, Dole VS, Fursa NS. Comparative definition of amino acids in various organs of drug valerian. *Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii*. 2011:105–106. (In Russ.)]
  14. Petkova N, Ivanov I, Topchiev S, Denev P, Pavlov A. Biologically active substances and in vitro antioxidant activity of different extracts from dandelion (*Taraxacum officinale*) roots. *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*. 2015;19:190–197. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2500.6563>.

#### ■ Информация об авторах

Анастасия Олеговна Сущенко — аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии. Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск. E-mail: sushhenko88@mail.ru.

Евгения Владимировна Компанцева — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии. Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск. E-mail: dskompanceva@mail.ru.

#### ■ Information about the authors

Anastasia O. Suschenko — Postgraduate student, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: sushhenko88@mail.ru.

Evgenia V. Kompantseva — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: dskompanceva@mail.ru.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *POTENTILLA ANSERINA* L.

Е.С. Тютрина<sup>1</sup>, Е.Е. Савельева<sup>1</sup>, В.И. Курбатский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск;

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск

Для цитирования: Тютрина Е.С., Савельева Е.Е., Курбатский В.И. Количественное определение водорастворимых полисахаридов в надземной части *Potentilla anserina* L. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 191–196. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.191-196>

Поступила: 03.08.2020

Одобрена: 27.08.2020

Принята: 14.09.2020

■ В статье представлены результаты разработки гравиметрической методики количественного определения водорастворимых полисахаридов в надземной части лапчатки гусиной (*Potentilla anserina* L.).

**Цель работы** — разработка методики количественного определения водорастворимых полисахаридов и определение их содержания в надземной части *Potentilla anserina* L., собранной в различных регионах Сибирского федерального округа.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служила надземная часть *Potentilla anserina* L., собранная во время цветения в июне месяце. Для разработки методики количественного определения водорастворимых полисахаридов были использованы сборы 2016 г. из с. Верхнеусинского Ермаковского района, Красноярского края. Количественное определение водорастворимых полисахаридов проводили в надземной части *Potentilla anserina* L., собранной во время цветения в июне 2017 г. на территории Красноярского края (с. Слизнево), Томской области (Томский район), Республики Бурятия (Заиграевский район, с. Старая Брянь). Сушка надземной части производилась воздушно-теньевым способом. Определение водорастворимых полисахаридов проводилось гравиметрически, для определения оптимальных условий, при которых происходит максимальный выход водорастворимых полисахаридов, варьировали такими параметрами, как степень измельчения сырья, соотношение «сырье : экстрагент», кратность экстракции, соотношение «извлечение : спирт этиловый 95 %».

**Результаты.** Наибольшее количество водорастворимых полисахаридов извлекалось при соблюдении следующих параметров: степень измельчения сырья 0,5–1,0 мм; соотношение «сырье : экстрагент» 1 : 10; кратность экстракции равна 5; соотношение «извлечение : спирт этиловый 95 %» 1 : 4. Содержание водорастворимых полисахаридов составило  $7,55 \pm 0,36$  %, ошибка анализа не превышала 5 %.

**Заключение.** Разработана гравиметрическая методика количественного определения водорастворимых полисахаридов в надземной части *P. anserina* L. Содержание водорастворимых полисахаридов в надземной части *P. anserina* L., собранной в различных регионах Сибирского федерального округа колеблется от 5,95 % (Красноярский край) до 10,25 % (Республика Бурятия), ошибка анализа не превышает 5 %.

■ **Ключевые слова:** лапчатка гусиная; *Potentilla anserina* L.; надземная часть; полисахариды; стандартизация.

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF WATER-SOLUBLE POLYSACCHARIDES IN THE AERIAL PART OF *POTENTILLA ANSERINA* L.

Е.С. Tyutrina<sup>1</sup>, Е.Е. Savelieva<sup>1</sup>, V.I. Kurbatsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

For citation: Tyutrina ES, Savelieva EE, Kurbatsky VI. Quantitative determination of water-soluble polysaccharides in the aerial part of *Potentilla anserina* L. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2020;(5-6):191–196. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.191-196>

Received: 03.08.2020

Revised: 27.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ The article presents the gravimetric technique which was developed for the quantitative determination of water-soluble polysaccharides (WSPS) in the aerial part of *Potentilla anserina* L.).

**The purpose** of the work was to develop the method of the quantitative determination of WSPS and the determination of their content in the aerial part of *Potentilla anserina* L., collected in various regions of Siberian federal district.

**Materials and methods.** The object of the study was the aerial part of *Potentilla anserina* L., collected in June during flowering. To develop the method for the quantitative determination of the WSPS, herb mixtures collected in 2016 in vil. Verkhneussinskoe of Ermakovsky district, Krasnoyarsk Territory were studied. The amount of WSPS was determined in the above-ground part of *Potentilla anserina* L., collected during flowering in June 2017 in the Krasnoyarsk Territory (vil. Sliznevo), Tomsk Region (Tomsk Region), and the Republic of Buryatia (Zaigraevsky District, vil. Staraya Bryan). The above-ground parts were air dried in the shade. Determination of water-soluble polysaccharides was carried out gravimetrically in order to determine the optimal conditions for the maximum yield of water-soluble polysaccharides. There was some variety in the degree of grinding of raw material, raw material / extractant index, extraction ratio, the ratio of "extraction and ethyl alcohol 95%."

**Results.** The greatest amount of water-soluble polysaccharides was extracted in the following conditions: the degree of grinding of raw material of 0.5-1.0 mm; the ratio of "raw material and extractant" was 1 : 10; the extraction rate was 5; the ratio of "extraction and ethyl alcohol 95%" was 1 : 4. The content of water-soluble polysaccharides was  $7.55 \pm 0.36\%$ , the analysis error did not exceed 5%.

**Conclusion.** A gravimetric technique for the quantitative determination of water-soluble polysaccharides in the aerial part of *P. anserina* L. has been developed. The content of water-soluble polysaccharides in the aerial part of *P. anserina* L. collected in various regions of the Siberian Federal District ranges from 5.95% (Krasnoyarsk Region) to 10.25% (Republic of Buryatia), the analysis error does not exceed 5%.

▪ **Keywords:** cinquefoil goose; *Potentilla anserina* L.; aerial parts; polysaccharides; standartization.

## Введение

В медицинской практике широко используются биологически активные вещества растительного происхождения, в связи с чем актуальной задачей фармации и фармакогнозии является поиск новых природных лекарственных средств [10, 11]. Внимание ученых привлекает род лапчатка (*Potentilla* L.) семейства розоцветные (*Rosaceae* L.), который насчитывает более 420 видов, из них около 150 видов произрастает на территории России [12, 16]. Лапчатка гусиная (*Potentilla anserina* L.) широко распространена по всему северному полушарию Земли и применяется в народной медицине многих стран как противовоспалительное средство при воспалении слизистых оболочек ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, диареи, при камнях в почках, спастических болях [7–9]. Указанные фармакологические эффекты обусловлены комплексом фенольных соединений: дубильные вещества (эллаготанины), флавоноиды (рутин, изокверцитрин, кверцитрин), фенолкарбоновые кислоты [13, 14]. Значительный интерес представляет исследование водорастворимых полисахаридов (ВРПС), выделенных из лапчатки гусиной и их фармакологических эффектов. Обычно водорастворимые полисахариды растений проявляют обволакивающее свойство и применяются при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Последние же исследования показали, что ВРПС могут проявлять

и другие фармакологические эффекты: иммуномодулирующие, противоопухолевые, противодиабетические, антиоксидантные, противовирусные, гепатопротекторные [17–19]. В литературе подробно описано изучение состава и фармакологических свойств ВРПС, выделенных из корней лапчатки гусиной, которые представляют собой гетерополисахариды, состоящие из ксилозы, арабинозы, глюкозы, рамнозы, маннозы, фукозы, галактозы, глюкуроновой и галактуруновой кислот [5]. Для них установлена дозозависимая противоопухолевая активность в отношении саркомы мышей, а также усиление активности Т-лимфоцитов и фагоцитов [1, 3], антиоксидантная активность [4, 6], противокашлевое и отхаркивающее действие [2]. Наличие ВРПС установлено нами и в надземной части растения.

**Целью** данной работы явилась разработка методики количественного определения ВРПС и определение их содержания в надземной части *Potentilla anserina* L., собранной в различных регионах Сибирского федерального округа.

## Материалы и методы

Объектом исследования служила надземная часть *Potentilla anserina* L., собранная во время цветения в июне месяце. Для разработки методики количественного определения ВРПС были использованы сборы 2016 г. из с. Верхнеусинского Ермаковского района,

Красноярского края. Количественное определение ВРПС проводили в надземной части *Potentilla anserina* L., собранной во время цветения в июне 2017 г. на территории Красноярского края (с. Слизнево), Томской области (Томский район), Республики Бурятия (Заиграевский район, с. Старая Брянь). Сушка надземной части производилась воздушно-теневым способом.

Определение полисахаридов в надземной части лапчатки гусиной проводили гравиметрически [15]. При разработке методики количественного определения ВРПС варьировали следующими параметрами:

- 1) степень измельчения сырья;
- 2) соотношение «сырье : экстрагент»;
- 3) кратность экстракции;
- 4) соотношение «извлечение : спирт этиловый 95 %».

На основании полученных данных была разработана методика количественного определения ВРПС в надземной части *P. anserina* L.

**Методика.** Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1,0 мм. Около 10 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу со шлифом вместимостью 500 мл, прибавляют 100 мл воды очищенной. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и кипятят на электрической плитке в течение 30 мин. Экстракцию повторяют еще 4 раза при вышеуказанных условиях. Водные извлечения центрифугируют

с частотой вращения 2500 об/мин в течение 20 мин и декантируют в мерную колбу вместимостью 500 мл через воронку с 5 слоями марли, предварительно смоченной водой. Фильтр промывают водой и доводят объем раствора водой до метки (раствор А).

Раствора А в количестве 25,0 мл помещают в стакан вместимостью 200–250 мл, прибавляют небольшими порциями 100 мл 95 % этилового спирта при постоянном перемешивании и нагревают на водяной бане при 60 °С в течение 5 мин. Через 30 мин извлечение центрифугируют с частотой вращения 2500 об/мин в течение 20 мин. Надосадочную жидкость фильтруют под вакуумом через стеклянный фильтр ПОР 16 диаметром 40 мм, высушенный до постоянной массы при температуре 100–105 °С. Затем осадок количественно переносят на тот же фильтр и промывают 15 мл смеси спирта этилового 95 % и воды (3 : 1) и 10 мл смеси этилацетата и спирта этилового 95 % (1 : 1). Фильтр с осадком сушат сначала на воздухе, затем при температуре 100–105 °С до постоянной массы.

Содержание суммы полисахаридов в абсолютно сухом сырье в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 500 \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где  $m_1$  — масса фильтра, г;  $m_2$  — масса фильтра с осадком, г;  $a$  — навеска сырья, г;  $W$  — влажность сырья, %.

Таблица 1 / Table 1

**Влияние изменения параметров на полноту экстракции водорастворимых полисахаридов из надземной части лапчатки гусиной**

**The way the change in parameters influence the volume of extraction of WSPS from the aerial part of cinquefoil goose**

Степень измельчения сырья, мм	Соотношение «сырье : экстрагент»	Кратность экстракции	Соотношение «извлечение : спирт этиловый 95 %»	Количество водорастворимых полисахаридов, %
3,0	10 : 200	3	1 : 3	4,68 4,15 3,78
	10 : 100	5	1 : 3	6,67 6,20 6,32
2,0	10 : 300	3	1 : 3	4,37 3,98 4,20
	10 : 200	3	1 : 3	6,76 5,74 7,26
	10 : 100	5	1 : 3	5,65 5,21 6,35

Степень измельчения сырья, мм	Соотношение «сырье : экстрагент»	Кратность экстракции	Соотношение «извлечение : спирт этиловый 95 %»	Количество водорастворимых полисахаридов, %
1,0	10 : 200	3	1 : 3	4,81 4,03 5,10
	10 : 100	5	1 : 3	7,13 7,16 6,96
	10 : 100	5	1 : 4	7,60 7,68 7,60

### Результаты и обсуждение

Изучение влияния различных факторов на выход ВРПС из надземной части лапчатки гусиной представлены в табл. 1. Наибольшее количество ВРПС извлекалось при соблюдении следующих параметров: степень измельчения сырья 0,5–1,0 мм; соотношение «сырье : экстрагент» 1 : 10; кратность экстракции равна 5; соотношение «извлечение : спирт этиловый 95 %» 1 : 4.

В результате исследования по подбору оптимальных условий и разработке методики количественного определения ВРПС было выявлено, что максимальный выход ВРПС составляет  $7,55 \pm 0,36$  %, ошибка анализа не превышает 5 % (табл. 2).

Содержание водорастворимых полисахаридов в лапчатке гусиной, собранной в различных регионах, определяли гравиметрически по разработанной методике (табл. 3).

Таблица 2 / Table 2

#### Метрологическая характеристика разработанной методики Metrological characteristics of the developed technique

Степень измельчения сырья	Соотношение «сырье : экстрагент»	Соотношение «извлечение : спирт этиловый 95 %»	Кратность экстракции	Количество водорастворимых полисахаридов, %	Метрологическая характеристика
1,0	10 : 100	1 : 4	5	7,60 7,68 7,60 7,30 7,57	$\bar{X} = 7,55$ $S_2 = 0,2912$ $\Delta X = 0,36$ $E = \pm 4,80$ %

Таблица 3 / Table 3

#### Содержание водорастворимых полисахаридов в надземной части лапчатки гусиной, собранной в различных регионах Сибирского федерального округа

#### The amount of WSPS in the aerial part of cinquefoil goose collected in different parts of Siberian Federal District

Образец, место сбора	Водорастворимые полисахариды, %	Метрологические характеристики
1. Томская область	7,95 7,81 7,93	$\bar{X} = 7,89$ % $S_2 = 0,14$ $\Delta X = 0,36$ $E = \pm 4,63$ %
2. Красноярский край	5,91 5,96 6,00	$\bar{X} = 5,95$ % $S_2 = 0,05$ $\Delta X = 0,14$ $E = \pm 2,37$ %
3. Республика Бурятия	10,34 10,23 10,19	$\bar{X} = 10,25$ % $S_2 = 0,08$ $\Delta X = 0,20$ $E = \pm 2,03$ %

## Заключение

1. Разработана гравиметрическая методика количественного определения ВРПС в надземной части *P. anserina* L. с относительной ошибкой до 5 %.
2. Содержание ВРПС в надземной части *P. anserina* L., собранной в различных регионах Сибирского федерального округа, колеблется от 5,95 % (Красноярский край) до 10,25 % (Республика Бурятия).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Liu S, Li S, Song J, et al. Anticancer effects of polysaccharide from *Potentilla anserina*. *Chin JMAP*. 2011;28(3):185–188.
2. Guo T, Wei JQ, Ma JP. Antitussive and expectorant activities of *Potentilla anserine*. *Pharm Biol*. 2016;54(5):807–811. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1080734>.
3. Chen J-R, Yang Z-Q, Hu T-J, et al. Immunomodulatory activity in vitro and in vivo of polysaccharide from *Potentilla anserine*. *Fitoterapia*. 2010;81(8):1117–1124. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.07.009>.
4. Wang J, Zhang J, Zhao B, et al. A comparison study on microwave-assisted extraction of *Potentilla anserina* L. polysaccharides with conventional method: Molecule weight and antioxidant activities evaluation. *Carbohydr Polym*. 2010;80:84–93.
5. Xia L, Sun ZW, Li GL, et al. A sensitive analytical method for the component monosaccharides of the polysaccharides from a Tibetan herb *Potentilla anserina* L. by capillary zone electrophoresis with UV detector. *Eur Food Res Technol*. 2010;230:715–722. <https://doi.org/10.1007/S00217-009-1212-Z>.
6. Hua T-J, Shuai X-H, Chen J-R, et al. Protective effect of a *Potentilla anserina* polysaccharide on oxidative damages in mice. *Int J Biol Macromol*. 2009;45(3):279–283. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2009.06.011>.
7. Chen, HQ, Zhang RX, Huang LQ. Review on *Potentilla anserina* L. a kind of Tibetan herbs. *J Clin Mater Med*. 2000;25:311–313.
8. Khare CP. Indian medicinal plants. Springer; 2007. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-70638-2>.
9. PDR for Herbal Medicines. Montvale: Medical Economics Company; 2000.
10. Jamshidi-Kia F, Lorigooini Z, Amini-Khoei H. Medicinal plants: Past history and future perspective. *J Herb Pharmacol*. 2018;7(1):1–7. <https://doi.org/10.15171/jhp.2018.01>.
11. Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and the human needs. *J Herbmed Pharmacol*. 2012;1(1):1–2.
12. Камелин П.В. Лапчатка – *Potentilla* L. // Флора Восточной Европы. – СПб.: Мир и семья, 2001. – Т. 10. – С. 394–452. [Kamelin RV. Lapchatka – *Potentilla* L. In: Flora Vostochnoi Evropy. Saint Petersburg: Mir i sem'ya; 2001;10:394–452. (In Russ.)]
13. Olennikov DN, Kashchenko NI, Chirikova NK, Kuzmina SS. Phenolic profile of *Potentilla anserina* L. (*Rosaceae*) herb of siberian origin and development of a rapid method for simultaneous determination of major Phenolics in *P. anserina* pharmaceutical products by microcolumn RP-HPLC-UV. *Molecules*. 2014;20(1):224–248. <https://doi.org/10.3390/molecules20010224>.
14. Tomczyk M, Pleszczyńska M, Wiater A. Variation in total polyphenolics contents of aerial parts of *Potentilla species* and their anticariogenic activity. *Molecules*. 2010;15(7):4639–4651. <https://doi.org/10.3390/molecules15074639>.
15. Государственная фармакопея РФ [Электронный ресурс]. – М., 2015. – Т. 2. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>. Дата обращения 02.08.2020. [Gosudarstvennaya farmakopeya RF [Internet]. Available from: <http://www.femb.ru/feml>. Moscow, 2015. Vol. 2. (In Russ.)]
16. Курбатский В.И. Определитель видов рода *Potentilla* L. (лапчатка) Азиатской России. – Томск, 2016. [Kurbatskij VI. Opredelitel' vidov roda *Potentilla* L. (lapchatka) Aziatskoj Rossii. Tomsk; 2016. (In Russ.)]
17. Dhvani T Dave, Gaurang B Shah. Pharmacological potential of naturally occurring nonstarch polysaccharides (NSP). *The Journal of Phytopharmacology*. 2015;4(6):307–310.
18. Liun J, Willfor S, Xun SC. A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization and biomedical applications. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*. 2015;5(1):31–61.
19. Yua Y, Shena M, Songa Q, Xiea J. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. *Carbohydr Polym*. 2018;183:91–101. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.009>.

### ■ Информация об авторах

Екатерина Сергеевна Тютрина — ассистент кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ПО. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск. E-mail: [katrintut@bk.ru](mailto:katrintut@bk.ru).

### ■ Information about the authors

Ekaterina S. Tyutrina — Teaching assistant, Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacognosy with the course of PE. Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: [katrintut@bk.ru](mailto:katrintut@bk.ru).

▪ **Информация об авторах**

*Елена Евгеньевна Савельева* — кандидат фармацевтических наук, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ПО. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск. E-mail: saveleva\_ee@mail.ru.

*Владимир Иванович Курбатский* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Гербария им. П.Н. Крылова. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск. E-mail: celloc@sibmail.com.

▪ **Information about the authors**

*Elena E. Saveleva* — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacognosy with the course of PE. Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: saveleva\_ee@mail.ru.

*Vladimir I. Kurbatsky* — Candidate of Biological Sciences, Senior Scientific Worker of Tomsk State University Herbarium named after P.N. Krylov. National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia. E-mail: celloc@sibmail.com.

## ИЗУЧЕНИЕ МИТОЗМОДИФИЦИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ALLIUM TEST

**А.С. Шереметьева, В.Г. Котулева**

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

Для цитирования: Шереметьева А.С., Котулева В.Г. Изучение митозмодифицирующего влияния экстракта тимьяна ползучего с использованием Allium test // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 197–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.197-202>

Поступила: 03.08.2020

Одобрена: 31.08.2020

Принята: 14.09.2020

▪ **Актуальность.** Экстракт тимьяна ползучего обладает широким спектром биологической активности, например, уже установлены противовоспалительные, отхаркивающие, болеутоляющие, антиоксидантные свойства, но сведения о влиянии его водно-спиртового извлечения на пролиферацию клеток отсутствуют.

**Цель исследования** — изучение митозмодифицирующего влияния водно-спиртового экстракта тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.) при концентрациях экстрактивных веществ 50,0, 25,0, 12,5, 6,2, 3,1, 1,5 мг/мл с помощью Allium test.

**Материалы и методы.** В эксперименте использовали луковицы *Allium cepa* L. сорта Штутгартен Ризен, которые проращивали в течение трех суток в экстрактах чабреца с разной концентрацией экстрактивных веществ. Опыт проводили в пятикратной повторности. В каждой серии исследовали 8 групп: негативный контроль — дистиллированная вода, позитивный контроль — раствор диоксида при концентрации 100 мг/мл, экстракт тимьяна ползучего при концентрациях экстрактивных веществ 50,0, 25,0, 12,5, 6,2, 3,1, 1,5 мг/мл. Для оценки токсического действия проводили измерение длины корней, а в качестве показателя митотической активности рассчитывали митотический индекс без учета клеток на стадии профазы.

**Результаты.** Самые длинные корни наблюдали при концентрации экстракта 1,5 мг/мл, при этом их длина была меньше, чем у луковиц, прораставших в негативном контроле. Наибольшее значение беспрофазного индекса также установлено при концентрации извлечения 1,5 мг/мл, но в отличие от длины корней значения беспрофазного индекса были аналогичны значениям в негативном контроле. Самые короткие корни наблюдали при концентрации экстракта 6,2 мг/мл; их длина была сопоставима с позитивным контролем. Самые низкие значения беспрофазного индекса показаны при концентрации извлечения 6,2 мг/мл, при этом они были аналогичны значениям в негативном контроле. У луковиц, испытывавших воздействие водно-спиртового экстракта чабреца при концентрациях экстрактивных веществ 12,5, 25,0, 50,0 мг/мл, корни отсутствовали.

**Заключение.** Таким образом, при воздействии экстрактом чабреца в диапазоне концентраций 1,5–6,2 мг/мл митотическая активность клеток снижается. Установлена обратная зависимость длины корней и беспрофазного индекса от концентрации водно-спиртового экстракта чабреца. Отсутствие корней у луковиц, прораставших при более высоких концентрациях экстракта (12,5, 25,0, 50,0 мг/мл) свидетельствует об ингибировании митотической активности.

▪ **Ключевые слова:** тимьян ползучий; чабрец; Allium test; экстракт; беспрофазный индекс; митозмодифицирующее действие; митотическая активность.

## THE STUDY OF THE EFFECT OF *THYMUS SERPYLLUM* EXTRACT ON THE MITOTIC ACTIVITY OF CELLS BY MEANS OF ALLIUM TEST

**A.S. Sheremetyeva, V.G. Kotuleva**

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

For citation: Sheremetyeva AS, Kotuleva VG. The study of the effect of *Thymus serpyllum* extract on the mitotic activity of cells by means of Allium test. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2020;(5-6):197–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.3.197-202>

Received: 03.08.2020

Revised: 31.08.2020

Accepted: 14.09.2020

▪ **Topicality.** Extract of *Thymus serpyllum* L. exerts a wide range of biologically active properties, for example, anti-inflammatory, expectorant, analgesic, and antioxidant. However, there is no information about the effect of its water-alcohol extraction on cell proliferation.

**The aim** of the research was to study the effect of *Thymus serpyllum* extract in concentrations of 50.0, 25.0, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5 mg/ml on the mitotic activity of cells with the application of *Allium* test.

**Materials and methods.** The bulbs of *Allium cepa* L., species Stuttgart Riesen, were used in the experiment. Bulbs were sprouted for three days in thyme extracts with different concentrations of extractives. The experiment was repeated five times. Eight groups were studied in each series: distilled water as negative control, dioxidine 100 mg/ml as positive control, the extract of *Thymus serpyllum* in concentrations 50.0, 25.0, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5 mg/ml. The toxic effect was evaluated by measuring the root length, and the mitotic activity was evaluated by calculating the mitotic index without cells at the prophase stage.

**Results.** The longest roots were observed in the extract concentration of 1.5 mg/ml, but their length was less than that of bulbs that sprouted in the negative control. The highest value without the prophase index was also found at the extraction concentration of 1.5 mg/ml, and the values were similar to those in the negative control. The shortest roots were observed in the extract concentration of 6.2 mg/ml; their length was comparable to the positive control. The lowest values without the prophase index were revealed in the extraction concentration of 6.2 mg/ml and were similar to the values in the negative control. The bulbs that were exposed to water-alcohol extract of *Thymus serpyllum* in concentrations of extractives 1.5, 25.0, 50.0 mg/ml had no roots.

**Conclusion.** *Thymus serpyllum* extract reduces the mitotic activity of cells in concentrations of 1.5-6.2 mg/ml. The inverse dependence of the root length and the non-prophase index on the concentration of water-alcohol extract of *Thymus serpyllum* has been established.

▪ **Keywords:** *Thymus serpyllum* L.; *Allium* test; extract; mitotic index without accounting for cells at the stage of profase; mitosis modifying action; mitotic activity.

## Введение

Тимьян ползучий, или чабрец (*Thymus serpyllum* L.), — официальное растение, включенное в ГФ РФ XIV издания [22]. Его экстракты применяются в медицине как самостоятельно в виде настоев и отваров, так и входят в состав лекарственных средств, например Бронхикум, Пертуссин и др. Установлено, что биологическая активность экстрактов тимьяна ползучего связана с наличием в них фенольных соединений. Например, настой показал противовоспалительную, ангиопротекторную активность [11], при острых и хронических бронхитах — отхаркивающее действие [3], а также антибактериальные и антиоксидантные свойства водных и водно-спиртовых извлечений [11]. Кроме того, для водно-метанольного экстракта чабреца показано цитотоксическое действие на линии клеток эпителиоидной карциномы шейки матки человека (*M HeLa*) при концентрации 500 мг/мл [2]. В другом эксперименте установлена способность тимьяна ползучего индуцировать апоптоз клеток рака молочной железы [16].

Экстракты лекарственных растений, как правило, обладают комплексным влиянием на организм человека, при этом помимо основного фармакологического действия могут выявляться и их цитогенетические эффекты. Например, аконит байкальский показал анальгетические [18], гемостимулирующие [21],

противовоспалительные [9] свойства, а также установлено, что его алкалоиды в зависимости от концентрации оказывают разнонаправленное влияние на клеточное деление: противоопухолевое за счет торможения роста опухолевых клеток [10] или регенерирующее — за счет увеличения выхода фибробластных колоний [20]. Водно-спиртовое извлечение тимьяна ползучего показало митозмодифицирующее действие на корни *Allium cepa*.

Проводились исследования элементного состава травы тимьяна ползучего методом масс-спектрометрии, показавшие, что в сырье чабреца представлен широкий спектр эссенциальных элементов — Al, Fe, Mn, Ba, Ti, Sr, Zn, Cu и B [4].

Несмотря на то что экстракт травы тимьяна ползучего применяется в медицине как средство с широкой фармакологической активностью [11], сведения о его влиянии на пролиферацию клеток отсутствуют.

**Цель работы** — изучение влияния водно-спиртового экстракта травы тимьяна ползучего разных концентраций (50,0, 25,0, 12,5, 6,2, 3,1, 1,5 мг/мл) на митотическую активность клеток с помощью *Allium* test.

## Материалы и методы

В качестве объекта исследования использована высушенная трава тимьяна Маршалла, собранная в окрестностях Саратова в июне-июле 2018 г. Выбор метода экстракции и кон-

центраций обусловлен ранее полученными результатами по изучению биологической активности близкого вида: при концентрациях 50,0, 25,0, 12,5, 6,2, 3,1, 1,5 мг/мл показана антимикробная активность водно-спиртового извлечения тимьяна Маршалла [13].

Для исследования митозмодифицирующего действия экстракта чабреца использовали Allium test [17], основанный на подсчете меристематических клеток корней *Allium cepa* сорта Штутгартен Ризен на разных стадиях митоза. Преимущество данного метода — экономичность и быстрота проведения теста, который позволяет выявить факторы среды, влияющие на генетический аппарат [12]. Тесты с использованием меристематических тканей проростков корней позволяют регистрировать токсические (длина корней), митозмодифицирующие (нарушение митотической активности меристемы, патология веретена деления) и мутагенные эффекты (индукции микроядер и хромосомные мутации) [12, 19].

Луковицы *Allium cepa* проращивали в течение трех суток в экстрактах разных концентраций. Эксперимент проводили в пятикратной повторности. В каждой серии исследовали 8 групп: негативный контроль — дистиллированная вода, позитивный контроль — раствор диоксидина при концентрации 100 мг/мл, экстракт чабреца при концентрациях 50,0, 25,0, 12,5, 6,2, 3,1, 1,5 мг/мл.

На первом этапе для оценки токсического эффекта проводили скрининг-тест, который заключался в измерении длины корней, которые срезали на третьи сутки и измеряли линейкой, а затем фиксировали в ацетоалкоголе. Микропрепараты готовили по стандартной методике [8, 17]. Анализ микропрепаратов проводили с помощью микроскопа Carl Zeiss Primo Star при увеличении 16×40. Просматривали не менее 1000 клеток [8, 17].

Для оценки митозмодифицирующего действия рассчитывали показатели митотического индекса без учета клеток на стадии профазы (беспрофазного индекса), так как при рутинном способе окраски визуально трудно различить стадии интерфазы и ранней профазы [8]. Беспрофазный индекс вычисляли по формуле:

$$MI_{6/p} = \frac{(M + A + T) \cdot 100}{I + P + M + A + T}, \%$$

где M — количество клеток на стадии метафазы; A — количество клеток на стадии анафазы; T — количество клеток на стадии телофазы; (I + P + M + A + T) — количество просмотренных клеток на микропрепарате.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрических критериев Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сравнение длины корней *Allium cepa*, получавших воздействие экстракта чабреца при концентрациях экстрактивных веществ (50,0, 25,0, 12,5, 6,2, 3,1, 1,5 мг/мл), демонстрирует обратную зависимость показателей: при увеличении концентрации экстракта, длина корней уменьшалась (рис. 1).

Корни, прораставшие в растворе диоксидина (4,6 ± 0,4 мм), достоверно меньше длины корней, находящихся в дистиллированной воде (17,3 ± 3,4 мм) ( $p \leq 0,05$ ). При воздействии на луковицы экстрактом тимьяна ползучего при концентрациях 1,5 мг/мл (4,1 ± 2,1 мм), 3,1 мг/мл (3,4 ± 0,9 мм) и 6,2 мг/мл (2,9 ± 1,1 мм) длины корней были сопоставимы со значениями в позитивном контроле ( $p \geq 0,05$ ). У луковиц, испытывавших воздействие водно-спиртового экстракта чабреца при концентрациях 12,5, 25,0, 50,0 мг/мл, корни отсутствовали ( $p \leq 0,05$ ), что свидетельствует об ингибировании митотической активности.

Анализ митозмодифицирующего действия извлечений тимьяна ползучего на меристематические клетки корней *Allium cepa* показал аналогичную обратную зависимость значений беспрофазного митотического индекса от концентрации воздействующего экстракта: при

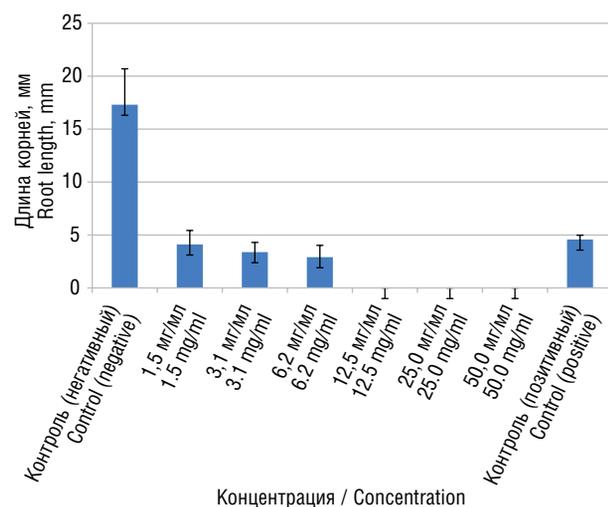
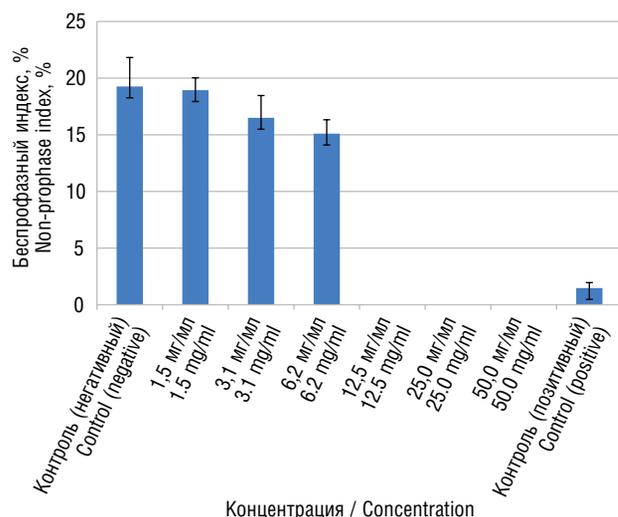


Рис. 1. Зависимость длины корней от концентрации экстракта тимьяна ползучего

Fig. 1. Dependence of root length on the concentration of *Thymus serpyllum* extract



**Рис. 2.** Зависимость беспрофазного индекса от концентрации экстракта тимьяна ползучего

**Fig. 2.** Dependence of the non-prophase index on the concentration of the *Thymus serpyllum* extract

увеличении концентрации наблюдали снижение митотической активности клеток (рис. 2).

Значения беспрофазного индекса позитивного контроля ( $1,5 \pm 0,5 \%$ ) достоверно меньше негативного ( $19,3 \pm 2,6 \%$ ) ( $p \leq 0,05$ ). При влиянии на корни экстрактом тимьяна ползучего при концентрации 1,5 мг/мл значения беспрофазного индекса ( $18,9 \pm 1,1 \%$ ) были аналогичны значениям в негативном контроле ( $p \geq 0,05$ ). При увеличении концентрации (3,1 мг/мл ( $16,5 \pm 2,0 \%$ ) и 6,2 мг/мл ( $15,1 \pm 1,2 \%$ )) экстракт уменьшал митотическую активность клеток по сравнению с негативным контролем ( $p \leq 0,05$ ), но не так сильно, как диоксидин.

При концентрациях экстракта 12,5, 25,0, 50,0 мг/мл корни у луковиц отсутствовали ( $p \leq 0,05$ ), что свидетельствует об остановке деления клеток.

Самые длинные корни наблюдали при концентрации экстракта 1,5 мг/мл, при этом их длина была меньше, чем у луковиц, прораставших в негативном контроле. Наибольшее значение беспрофазного индекса также установлено при концентрации извлечения 1,5 мг/мл, но в отличие от длины корней значения беспрофазного индекса были аналогичны значениям в негативном контроле. Самые короткие корни наблюдали при концентрации экстракта 6,2 мг/мл, но их длина была сопоставима с позитивным контролем. Самые низкие значения беспрофазного индекса показаны при концентрации извлечения 6,2 мг/мл, при этом они были аналогичны значениям в негативном контроле. Следует отметить, что длина

корней и значения беспрофазного митотического индекса могут не коррелировать, так как при расчетах не учитываются клетки, находящиеся на стадии профазы. Таким образом, при воздействии экстрактом чабреца в диапазоне концентраций 1,5–6,2 мг/мл митотическая активность клеток снижается.

Аналогичное дозозависимое воздействие растительных экстрактов было показано ранее при исследовании их влияния на индукцию микроядер в эритроцитах крови беспородных белых мышей [5], на моделях острого стресса по методикам нервно-мышечного напряжения и эмоционально-болевого стресса [1], в ходе исследования диуретической активности на белых крысах [15]. Ранее нами с помощью Allium test уже были проведены исследования [6, 7, 14], в том числе по изучению митозмодифицирующей активности водного извлечения травы чабреца при концентрациях 10,000, 5,000, 2,500, 1,250, 0,625 мг/мл [7, 14]. Настой тимьяна ползучего показал схожие результаты с водно-спиртовым извлечением относительно негативного контроля — ингибирование роста корней при увеличении концентрации. По сравнению с позитивным контролем также наблюдали обратную зависимость длины корней от концентрации экстракта, однако корни, прораставшие в настое тимьяна ползучего, превышали значения позитивного контроля, а в водно-спиртовом экстракте — не достигали их.

Следует отметить, что при отсутствии ошибки идентификации делящихся клеток на стадиях интерфазы и профазы беспрофазный митотический индекс будет коррелировать с митотическим индексом, поэтому сравнивая митозмодифицирующее влияние настоя и водно-спиртового экстракта чабреца можно сделать вывод об аналогичном эффекте двух извлечений: при увеличении концентрации экстракта митотическая активность снижалась.

### Заключение

1. Самые длинные корни были выявлены при наименьшей концентрации экстракта тимьяна ползучего (1,5 мг/мл), самые короткие — при концентрации 6,2 мг/мл. При концентрациях экстракта тимьяна ползучего 12,5, 25,0, 50,0 мг/мл клетки подверглись блокировке митоза на ранних стадиях деления.
2. Беспрофазный индекс имел наибольшее значение при концентрации 1,5 мг/мл, наименьшее — при концентрации 6,2 мг/мл, что подтверждает ингибирование водно-

спиртовым экстрактом чабреца митотической активности, показанное при скрининг-исследовании.

3. Водно-спиртовой экстракт сильнее подавлял митотическую активность меристематических клеток корней *Allium cepa*, чем настой тимьяна ползучего, о чем свидетельствует отсутствие корней у луковиц, на которые воздействовали водно-спиртовым извлечением при концентрациях 12,5; 25,0; 50,0 мг/мл, а влияние настоя не приводило к остановке делений ни при одной из исследуемых концентраций.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Аляутдин Р.Н., Гусейнов М.Д., Зилфикаров И.Н., Романов Б.К. Стресс-протекторная фитотерапия // Биомедицина. – 2011. – Т. 1. – № 3. – С. 115–119. [Alyautdin RN, Huseynov MD, Zilfikarov IN, Romanov BK. Stress-protective herbal medicine. *Journal Biomed.* 2011;1(3):115–119. (In Russ.)]
2. Балакина А.А., Кузьмина Е.А., Древова А.Н. и др. Оценка цитотоксического действия экстрактов из лекарственных растений на клеточную линию М HeLa // Вестник Рязанского государственного агротехнического университета им. П.А. Костычева. – 2015. – Т. 4. – № 28. – С. 125–129. [Balakina AA, Kuzmina EA, Drevova AN, et al. Estimation of cytotoxic effect of medicinal herbal extracts on M Hela cells. *Vestnik Ryazanskogo gosudarstvennogo agrotekhnicheskogo universiteta im. P.A. Kostycheva.* 2015;4(28):125–129. (In Russ.)]
3. Бубенчикова В.Н., Старчак Ю.А. Изучение отхаркивающей активности растений рода тимьян // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. – № 5. – С. 78–80. [Bubenchikova VN, Starchak YuA. The study of expectorant activity of plants of thymus genus. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2013;8(5):78–80. (In Russ.)]
4. Винокурова О.А., Сливкин А.И., Тринеева О.В. Исследования элементного состава травы тимьяна ползучего различных фирм-производителей // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2016. – № 3. – С. 101–104. [Vinokurova OA, Slivkin AI, Trineeva OV. Issledovaniya elementnogo sostava travy tim'yana polzuchego razlichnykh firm-proizvoditeley // *Proceedings of Voronezh state university. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2016;(3):101–104. (In Russ.)]
5. Дурнова Н.А., Курчатова М.Н. Влияние растительных экстрактов на индукцию микроядер циклофосфаном в эритроцитах крови беспородных белых мышей // Цитология. – 2015. – Т. 57. – № 6. – С. 452–458. [Durnova NA, Kurchatova MN. The effect of plant extracts on the cyclophosphamide induction of micronucleus in red blood cells of outbred white mice. *Tsitologiya.* 2015;57(6):452–458. (In Russ.)]
6. Дурнова Н.А., Шереметьева А.С., Тяпкина Д.А. Изучение митозмодифицирующего влияния экстракта алоэ жидкого (*Extractum Aloes fluidum*) с использованием *Allium test* // Бюллетень Ботанического сада Саратовского государственного университета. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 3–11. [Durnova NA, Shere-metyeva AS, Tyapkina DA. Study the effect of extractum aloes fluidum on the mitotic activity of cells using the *Allium test*. *Bulletin of Botanic Garden of Saratov State University.* 2018;16(2):3–11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18500/1682-1637-2018-2-3-11>.
7. Дурнова Н.А., Шереметьева А.С., Тяпкина Д.А. Сравнительная модифицирующей активности настоев эфирномасличных растений семейства Lamiaceae // Бюллетень ботанического сада Саратовского государственного университета. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 19–35. [Durnova NA, Shere-metyeva AS, Tyapkina DA. Comparison modifying activity of essential oil extracts of plants of the family Lamiaceae. *Bulletin of Botanic Garden of Saratov State University.* 2018;16(3):19–35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18500/1682-1637-2018-3-19-35>.
8. Калаев В.Н., Карпова С.С. Цитогенетический мониторинг: методы оценки загрязнения окружающей среды и состояния генетического аппарата организма: учебное пособие. – Воронеж, 2004. [Kalaev VN, Karpova SS. Tsitogeneticheskii monitoring: metody otsenki zagryazneniya okruzhayushchey sredy i sostoyaniya geneticheskogo apparata organizma: uchebnoe posobie. Voronezh; 2004. (In Russ.)]
9. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И. и др. Противовоспалительная активность дитерпеновых алкалоидов аконита байкальского // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156 – № 11 – С. 611–615. [Nesterova JV, Povetieva TN, Suslov NI, et al. Protivovospalitel'naya aktivnost' diterpenovykh alkaloidov akonita baykal'skogo. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;156(11):611–615. (In Russ.)]
10. Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Семенов А.А. и др. Исследование противоопухолевых и антимиетастатических свойств растительных средств из аконита байкальского // Сибирский онкологический журнал. – 2002. – № 3–4. – С. 138–141. [Povetieva TN, Pashinsky VG, Semenov AA, et al. Issledovanie protivopukholevykh i antimetastaticheskikh svoystv rastitel'nykh sredstv iz akonita baykal'skogo. *Siberian Journal of Oncology.* 2002;(3–4):138–141. (In Russ.)]
11. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода тимьян (*Thymus L.*) как перспективного источника получения фитопрепаратов: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Самара, 2016. – 46 с. [Starchak YuA. Farmakognosticheskoe izuchenie rasteniy roda tim'yan (*Thymus L.*) kak perspektivnogo istochnika polucheniya fitopreparatov [dissertation]. Samara; 2016. 46 p. (In Russ.)]

12. Шереметьева А.С. Allium test в исследованиях цитогенетических эффектов биологически активных веществ // Международная научно-практическая конференция «Экспертное мнение»; Ноябрь 17, 2017; Пенза. Пенза: Наука и Просвещение, 2017. – С. 21–25. [Sheremetyeva AS. Allium test in researches of cytogenetic effects of biologically active substances. Proceedigs of Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya “Ekspertnoe mnenie”; 2017 Nov 17; Penza. Penza: Nauka i Prosveshchenie; 2017. P. 21–25. (In Russ.)]
13. Шереметьева А.С., Дурнова Н.А., Райкова С.В. Исследование антимикробной активности водно-спиртового экстракта тимьяна Маршалла // VII научная конференция с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения»; 19 декабря 2019; Москва. – М.: ФГБНУ ВИЛАР, 2019. – С. 509–514. [Sheremetyeva AS, Durnova NA, Raykova SV. Research of antimicrobial activity water-alcohol extract Thymus marchalianus. Proceedigs of VII nauchnaya Conference konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem “Sovremennye tendentsii razvitiya tekhnologiy zdorov’esberezheniya”; 2019 Des 19; Moscow. Moscow: FGBNU VILAR; 2019. P. 509–514. (In Russ.)]
14. Шереметьева А.С., Тяпкина Д.А., Степанькова Е.В. Сравнение митозмодифицирующей активности водных настоев эфирномасличных растений семейства Lamiaceae // Международная научно-практическая конференция. Российский университет дружбы народов «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке»; 28 ноября 2018; Российский университет дружбы народов (РУДН). – С. 210–212. [Sheremetyeva AS, Tyapkina DA, Stepan’kova EV. Sravnenie mitozmodifitsiruyushchey aktivnosti vodnykh nastoev efirnomaslichnykh rasteniy semeystva Lamiaceae (Conference proceedigs) Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya. Rossiyskiy universitet druzhby narodov “Garmonizatsiya podkhodov k farmatsevticheskoy razrabotke”; 2018 nov 28; P. 210–212. (In Russ.)]
15. Цулукидзе М.Д., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В. Оценка диуретической активности препаратов, полученных на основе растительного сырья – листьев смородины черной (*Ribes nigrum*) // III научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые и фармацевтика XXI века»; 15 декабря 2015; Москва. – М., 2015. – С. 398–400. [Tsulukidze MD, Zaytseva EN, Dubishchev AV. Otsenka diureticheskoy aktivnosti preparatov, poluchennykh na osnove rastitel’nogo syr’ya – list’ev smorodiny chernoy (*Ribes nigrum*). Proceedigs of III nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem “Molodye uchenye i farmatsiya XXI veka”; 2015 Des 15; Moscow. Moscow; 2015. P. 398–400. (In Russ.)]
16. Bozkurt E, Atmaca H, Kisim A, et al. Effects of Thymus serpyllum extract on cell proliferation, apoptosis and epigenetic events in human breast cancer cells. *Nutr Cancer*. 2012;64(8):1245–1250. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.719658>.
17. Fiskesjo G. The Allium Test as a standard in environmental monitoring. *Hereditas*. 1985;102(1):99–112. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1985.tb00471.x>.
18. Nesterova YuV, Povet’yeva TN, Suslov NI, et al. Analgesic activity of diterpene alkaloids from *Aconitum baikalensis*. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(4):488–491. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2598-6>.
19. Sharma C. Plant meristems as monitors of genetic toxicity of environmental chemicals. *Curr Sci*. 1983;52(81):1000–1002.
20. Zyuz’kov GN, Krapivin AV, Nesterova YV, et al. Mechanisms of regenerative effects of baikal aconite diterpene alkaloids. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2012;153(6):847–851. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1841-2>.
21. Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Мирошниченко Л.А. и др. Механизмы гемостимулирующего действия diterпеновых алкалоидов аконита байкальского // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 3. – С. 327–330. [Zyuz’kov GN, Zhdanov VV, Miroshnichenko LA, et al. Mechanisms of hemostimulating effect of *Aconitum baicalense* diterpene alkaloids. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013;155(3):350–353.] <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2151-z>.
22. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Дата обращения: 10.09.2020. [Gosudarstvennaya farmakopeja Rossijskoj Federacii. XIV izd. Vol. 4 [Internet]. Available from: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Accessed: 10.09.2020. (In Russ.)]

#### ■ Информация об авторах

Анна Сергеевна Шереметьева — старший преподаватель кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: [anna-sheremetyewa@yandex.ru](mailto:anna-sheremetyewa@yandex.ru).

Виктория Геннадиевна Котулева — студентка 3-го курса лечебного факультета. ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов. E-mail: [vika.kotuleva27@mail.ru](mailto:vika.kotuleva27@mail.ru).

#### ■ Information about the authors

Anna S. Sheremetyeva — Senior Lecturer, Department of General Biology, Pharmacognosy and Botany. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: [anna-sheremetyewa@yandex.ru](mailto:anna-sheremetyewa@yandex.ru).

Victoria G. Kotuleva — 3<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia. E-mail: [vika.kotuleva27@mail.ru](mailto:vika.kotuleva27@mail.ru).

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Аспирантский вестник Поволжья» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины, а также итоги научных исследований, библиографические обзоры, рецензии, обзоры научных конференций в области философских наук.

### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее — Договор) являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Аспирантский вестник Поволжья» (далее по тексту — Журнал), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-13193 от 10.07.2002), именуемой в дальнейшем Редакция, и автором и(или) авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем Автор, принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделе «Оформление рукописей».

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Рекомендациями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала. Множественные и дублирующие публикации (публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными) не допускаются. Не принимаются к печати статьи, в которых представлены результаты исследований, выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований.

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

**Статьи аспирантов и докторантов публикуются бесплатно.**

### АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи.

Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РИНЦ и базах данных, распространение Журнала / авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

## ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Аспирантский вестник Поволжья» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, то есть полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

**1. Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте. Файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**1. Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 10 000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 7000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 2000 слов.

**2. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

**3. Файл с текстом статьи** должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

**II. Структура рукописи** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

### 1. Русскоязычная аннотация

#### • Название статьи.

• **Авторы.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и Ф.И.О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и после фамилий соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 100–300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

### 2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** Ф.И.О необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ (<https://elibrary.ru/orgs.asp>).

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

**3. Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы или заключение.

**4. Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

**Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

**Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

**Благодарности.** Авторы могут выразить благодарность людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

**Информация о вкладе каждого автора** (и лиц, указанных в разделе «Благодарности»). Пример:

Авторы выносят благодарность (И.О. Фамилия) за оформление иллюстраций.

## 5. Список литературы

• **Оформление списка литературы** должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

— англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

— русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице.

## ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner- og jusstudenter. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremeteva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya.* 2011;(1):23–31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ( [...]).

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <https://translit.net/ru/bgn/>)

с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее — выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Проверять наличие doi у статьи следует на сайтах <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Например:

- Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1. — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.114>.

#### Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы.

##### СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

- Шестакова М.В., Сухарева О.И. Расширение группы препаратов, основанных на действии инкретинов: новый ингибитор ДПП-4 саксаглиптин // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 56. — № 5. — С. 52–60. [Shestakova MV, Sukhareva OI. Extension of the group of incretin-targeted preparations: Saxagliptin — a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):52–60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201056552-60>.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284–287. <https://doi.org/10.1056/nejmsb020632>.

Обычная журнальная ссылка (перевода названия нет)

- Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. — 1998. — Т. 1. — № 1. — С. 41–43. [Suntsov YuI, Dedov II, Kudryakova SV. Gosudarstvennyu registr sakharnogo diabeta: epidemiologicheskaya kharakteristika insulinnezavisimogo sakharnogo diabeta. *Diabetes melitus*. 1998;1(1):41–43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6215>.

##### КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

- Гиляревский С.П. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

- Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2002.

- Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

- Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed. by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

- Operative obstetrics. 2<sup>nd</sup> ed. Ed. by L.C. Gilstrap, F.G. Cunningham, J.P. VanDorsten. New York: McGraw-Hill; 2002.

##### МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе // Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nyim, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 Nov 13–14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

- Germ cell tumours V. Proceedings of the 5<sup>th</sup> Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13–15; Leeds, UK. Ed. by P. Harnden, J.K. Joffe, W.G. Jones. New York: Springer; 2002.

##### ТЕЗИСЫ В МАТЕРИАЛАХ КОНФЕРЕНЦИИ

- Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Ed. by J.A. Foster, E. Lutton, J. Miller, et al. Berlin: Springer; 2002. P. 182–191.

##### ДИССЕРТАЦИИ

- Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических

аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

**ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.**

### III. Английский язык и транслитерация.

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как British Standard. Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <https://translit.net/ru/bgn/>.

**IV. Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Таблицы должны иметь заглавие на русском и английском языках.

**V. Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Рисунки должны иметь заглавие на русском и английском языках. Надписи на рисунках также должны быть продублированы на английском языке.

**VI. Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо предоставить в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif, \*.tif (\*.doc и \*.docx — в случае, если на изображении нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название,

соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в тексте.

**VII. Сокращения.** Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и пр.). Статистическую достоверность / недостоверность различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, #, ##, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

**VIII. Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

## РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Рецензирование рукописей статей, поступающих в редакцию журнала «Аспирантский вестник Поволжья», осуществляется с целью отбора наиболее актуальных и перспективных научных работ, результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, отражающих современное развитие научных отраслей. Рецензированию подлежат все рукописи, поступающие в редакцию журнала «Аспирантский вестник Поволжья». Заместитель главного редактора или ответственный секретарь направляют рукопись на рецензирование членам редакционной коллегии, которые являются признанными специалистами в соответствующей области знаний и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемых статей. Рецензенты в срок от 2 до 4 недель проводят экспертизу рукописи и направляют в редакцию журнала (по почте, e-mail) рецензию.

При экспертизе специалист дает оценку структуре, содержанию рукописи, обращая внимание на актуальность, научную новизну, практическую значимость научного исследования, грамотность изложения материала, достоверность полученных результатов, обоснованность выводов, характер иллюстративного материала, стиль текста, оформление списка литературы. Текст рецензии заканчивается рекомендацией рукописи к опубликованию в соответствующем разделе. При наличии замечаний, рукопись возвращается редакцией автору на доработку, после чего отправляется на повторное рецензирование.

После получения рецензии, редакцией журнала принимается решение об опубликовании, о возвращении рукописи автору на доработку либо об отказе в публикации. На основе принятого решения автору (авторам) направляется информационное письмо и копия рецензии. Если статья нуждается в доработке, с учетом замечаний рецензента, то в письме даются рекомендации по доработке. Мотивированный отказ в публикации по результатам рецензирования направляется авторам по электронной почте.

Статья, направленная автором (авторами) в редакцию после доработки, рассматривается в общем порядке. В случаях, если автор статьи не согласен с замечаниями рецензентов, возможно привлечение независимых экспертов из числа ведущих научных сотрудников в соответствующей области знания для проведения повторного рецензирования статьи.

Рецензирование рукописи статей проводится членами редакционной коллегии журнала на общественных началах.

Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией первого варианта статьи. Датой одобрения статьи является дата получения статьи после устранения замечаний рецензента. Датой принятия статьи к печати считается дата одобрения ее членами редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и техническая правка).

### АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору один экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Самаре, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за переписку.

### ИНФОРМАЦИЯ

Адрес редакции:  
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.  
Тел.: +7(846)333-30-86.  
E-mail: aspvestnik@list.ru,  
aspirantura\_samgmu@mail.ru.

Архив журнала «Аспирантский вестник Поволжья» в сети Интернет: [www.aspvestnik.com](http://www.aspvestnik.com).