



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕЖВУЗОВСКИЙ ЖУРНАЛ

АСПИРАНТСКИЙ
ВЕСТНИК

Поволжья

ISSN 2072-2354
eISSN 2410-3764

<https://aspvestnik.com>

SCIENTIFIC-PRACTICAL INTERCOLLEGIATE JOURNAL

ASPIRANTSKIY VESTNIK

Dovolzh'ya

МЕДИЦИНА



Том 23 (1)

2023



Учредитель журнала – Ассоциация вузов Самарской области
«Самарский региональный научно-образовательный комплекс»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Колсанов А.В. – профессор РАН, д-р мед. наук,
профессор (Самара, Россия)

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Золотовская И.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Бабанов С.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

МЕЖДУНАРОДНАЯ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Бахтиярова К.З. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Бессмельцев С.С. – д-р мед. наук, профессор
(Санкт-Петербург, Россия)

Болотова Н.В. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Бородулина Е.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Булгакова С.В. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Валишин Д.А. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Вербовой А.Ф. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Вертянкин С.В. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Владимирова Т.Ю. – канд. мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Ганцев Ш.Х. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

Герасимова Л.П. – д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

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

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

Демин Д.Б. – д-р мед. наук, профессор (Оренбург, Россия)

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

Жестков А.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Измалков С.Н. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Каганов О.И. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Калинин В.А. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Каменских Т.Г. – д-р мед. наук, доцент (Саратов, Россия)

Кароли Н.А. – д-р мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

Козлов С.В. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент (Самара, Россия)

Корымасов Е.А. – д-р мед. наук, профессор (Самара, Россия)

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

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

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

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

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

Лихтенберг А. – доктор медицины (Дюссельдорф, Германия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 10.07.2002. Регистрационный № ФС 77-13193.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов ВАК:

Клиническая медицина

- 3.1.3. Оториноларингология
- 3.1.4. Акушерство и гинекология
- 3.1.5. Офтальмология
- 3.1.7. Стоматология
- 3.1.8. Травматология и ортопедия
- 3.1.13. Урология и андрология
- 3.1.19. Эндокринология
- 3.1.20. Кардиология
- 3.1.22. Инфекционные болезни
- 3.1.24. Неврология
- 3.1.29. Пульмонология

Фармацевтические науки

- 3.4.2. Фармацевтическая химия,
фармакогнозия
- 3.4.3. Организация
фармацевтического дела
- Полнотекстовые версии всех
номеров размещены на сайте
Научной Электронной библиотеки:
www.elibrary.ru
- Открытый доступ к архивам
и текущим номерам:
<https://aspvestnik.com/>

Информация о подписке:
подписной индекс 42023
(каталог «Пресса России»)

Адрес издательства:
ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
Тел.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Выпускающий редактор:
Стефанская А.В.
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)
Переводчик: Борисова Н.В.
Корректор: Чайникова И.Н.
Верстка: Овчинникова Т.И.

Подписано в печать: 9.03.2023
Выход в свет: 19.03.2023
Отпечатано: ООО «Типография Фурсова».
ул. Заставская, 14а, литер М,
г. Санкт-Петербург, 196084.
Тел.: + 7 (812) 646 33 77.
E-mail: lv@express-reklama.ru
Формат 60 × 90½. Печать офсетная.
Заказ: 3-1554-лв. Цена свободная.
Усл. печ. л. 9.
Тираж 250 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций журнала
«Аспирантский вестник Поволжья»
возможны только с письменного
разрешения издательства.

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

EDITOR-IN-CHIEF

Kotelnikov G.P. – Academician of RAS, PhD, Professor (Samara, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Kolsanov A.V. – Professor of RAS, PhD, Professor (Samara, Russia)

Davydov I.L. – PhD, Professor (Samara, Russia)

SCIENCE EDITOR

Zolotovskaya I.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Babanov S.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Avdeeva E.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Bahtiyarova K.Z. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Bessmeltsev S.S. – PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Bolotova N.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Borodulina E.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Bulgakova S.V. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Valishin D.A. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Verbovoi A.F. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Vertyankin S.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Vladimirova T.Yu. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Gancev Sh.H. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Gerasimova L.P. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Gladunova E.P. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Goremykin V.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Demin D.B. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Duplyakov D.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Zhestkov A.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Izmalkov S.N. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kaganov O.I. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Kalinin V.A. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Kamenskikh T.G. – PhD, Associate professor (Saratov, Russia)

Karoli N.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Kozlov S.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Konstantinov D.Yu. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Korymasov E.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kupaev V.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Kurkin V.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Larcev Yu.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Lepilin A.V. – Corresponding Member of RANS, PhD,
Professor (Saratov, Russia)

Lipatov I.S. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Lichtenberg A. – PhD, Professor (Dusseldorf, Germany)

Mazur L.I. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Makarov I.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Malov V.M. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Mareev O.V. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Mezhebovskii V.R. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Mitroshin A.N. – PhD, Professor (Penza, Russia)

Momot A.P. – PhD, Professor (Barnaul, Russia)

Muhamadeev T.R. – PhD, Associate professor (Ufa, Russia)

Nizamova R.S. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Novokreshchenova I.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Norkin I.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Osadchuk A.M. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Pavlov V.N. – Corresponding Member of RAS, PhD,
Professor (Ufa, Russia)

Petrushina I.K. – PhD, Associate professor (Samara, Russia)

Pechkurov D.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Poverennova I.E. – PhD, Professor (Samara, Russia)

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

Popkov V.M. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Popov E.A. – PhD, Professor (Astrakhan, Russia)

Posnenkova O.M. – PhD, Associate professor (Saratov, Russia)

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

Saiganov S.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Saifutdinov R.I. – PhD, Professor (Orenburg, Russia)

Salov I.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Soloninina A.V. – PhD, Associate professor (Perm, Russia)

Sonis A.G. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Sushkov V.A. – PhD, Associate professor (Vitebsk, Belarus)

Rogozhina I.E. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Trunin D.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Farizon F. – PhD, Professor (Saint-Etienne, France)

Farkhutdinova L.M. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Fedorina T.A. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Haliullin F.A. – PhD, Professor (Ufa, Russia)

Chernenkov Yu.I. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shapkin Yu.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shvarc Yu.G. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Sholomov I.I. – Corresponding Member of RANS, PhD,
Professor (Saratov, Russia)

Shuldyakov A.A. – PhD, Professor (Saratov, Russia)

Shchukin Yu.V. – PhD, Professor (Samara, Russia)

Yavelov I.S. – PhD, Professor (Moscow, Russia)

Yanov Yu.K. – Academician of RAS, PhD, Professor
(Saint Petersburg, Russia)

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
10.07.2002. Registration number FS 77-13193.

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examinations Board (VAK).

All issues are in full-text format and can be
found on-line in Scientific Electronic Library:
www.elibrary.ru

Journal archive: <https://aspvestnik.com/>
Archive and current issues have open access.

The reproduction of the content of the Journal
"Aspirantskiy vestnik Povolzhiya" is not allowed
without the prior written permission of the
Publisher.

Address: 89 Chapayevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
Tel.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Managing Editor: *Stefanskaya A.V.*
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)
Translator: *Borisova N.V.*
Proofreader: *Chainikova I.N.*
Page layout: *Ovchinnikova T.I.*

Passed for printing:
9.03.2023

Printed by: Fursov
Printing House LLC,
14A letter M Zastavskaya st.,
St. Petersburg, 196084.
Tel.: + 7 (812) 646 33 77.
E-mail: lv@express-reklama.ru

© Aspirantskiy vestnik Povolzhiya

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

М.А. Каганова, Н.В. Спиридонова
Анализ результатов использования метода ПЦР в режиме реального времени в исследовании микробного пейзажа плаценты

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

А.П. Кулагина, А.А. Суздальцев
Астенический синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Т.Ю. Владимирова, А.Б. Мартынова, С.С. Барбашева
Валидация и перспективы применения русскоязычной версии опросника пространственного слуха (SHQ)

СТОМАТОЛОГИЯ

Д.А. Русанова
Биометрические параметры верхней зубной дуги у пациентов со стабильным результатом ортодонтического лечения аномалий положения коронок клыков верхней челюсти

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

А.М. Агафонов, И.П. Ремезова, Л.С. Аносова
Применение реакции эпексидирования при анализе терпеноидов

Н.А. Волкова, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.А. Андреев, А.В. Куркина, С.В. Первушкин, А.И. Агапов
Морфолого-анатомическое исследование побегов боярышника мягковатого

М.Н. Качалкин, А.В. Воронин
Получение сорбентов для твердофазной экстракции бензойной кислоты из водных растворов

О.А. Селютин, Д.О. Шаталов, Д.И. Писарев, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, В.В. Чичулина
Разработка и апробация аналитического метода количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, использованных в составе лекарственных средств в форме аэрозоля

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Ф.В. Валеева, К.Б. Хасанова, Е.В. Валеева, Т.А. Киселева, Д.Р. Исламова
Роль включения однонуклеотидных полиморфизмов некоторых генов – кандидатов углеводного и жирового обмена в прогностические шкалы риска развития сахарного диабета 2 типа

А.С. Денисюкова, Л.А. Иванова, И.И. Павлюченко, В.И. Попов
Влияние полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, матричных металлопротеиназ и интерлейкинов на развитие и течение дистальной нейропатии и синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Н.А. Первышин
Диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- 4 *Mariya A. Kaganova, Natalya V. Spiridonova*
The results of using the real-time PCR method for examination of the placental microbial landscape

INFECTIOUS DISEASES

- 10 *Anastasiya P. Kulagina, Aleksei A. Suzdaltsev*
Asthenic syndrome in the convalescents of ixodid tick-borne borrelioses

OTORHINOLARYNGOLOGY

- 15 *Tatyana Yu. Vladimirova, Anastasiya B. Martynova, Svetlana S. Barbasheva*
Validation and prospects for the use of the Russian version of the Spatial Hearing Questionnaire (SHQ)

DENTISTRY

- 21 *Darya A. Rusanova*
Biometric parameters of the upper dental arch in patients with a stable result of orthodontic treatment of abnormal position of the crowns of the maxillary canines

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, PHARMACOGNOSY

- 25 *Aleksei M. Agafonov, Irina P. Remezova, Lyudmila S. Anosova*
The epoxidation reaction in the analysis of terpenoids
- 31 *Nadezhda A. Volkova, Vladimir A. Kurkin, Olga E. Pravdivtseva, Arkadii A. Andreev, Anna V. Kurkina, Sergei V. Pervushkin, Albert I. Agapov*
Morphological and anatomical study of *Crataegus submollis* Sarg. shoots
- 36 *Maksim N. Kachalkin, Aleksandr V. Voronin*
Preparation of sorbents for solid-phase extraction of benzoic acid from aqueous solutions
- 41 *Oleg A. Selyutin, Denis O. Shatalov, Dmitrii I. Pisarev, Oleg O. Novikov, Elena T. Zhilyakova, Victoriya V. Chichulina*
Development and approbation of an analytical method for the quantitative determination of carbon tetrachloride in freons used in the composition of medicines in the form of an aerosol

ENDOCRINOLOGY

- 47 *Farida V. Valeeva, Kamiliya B. Khasanova, Elena V. Valeeva, Tatyana A. Kiseleva, Diana R. Islamova*
The role of single-nucleotide polymorphisms of some candidate genes of carbohydrate and fat metabolism in predicting the risk of type 2 diabetes mellitus
- 57 *Anna S. Denisiukova, Lyudmila A. Ivanova, Ivan I. Pavlyuchenko, Vladimir I. Popov*
A study of the effect of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation system, matrix metalloproteinases and interleukins on the development and course of distal neuropathy and diabetic foot syndrome in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus
- 65 *Nikolai A. Pervyshin*
A diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease in patients with diabetes

3.1.4. АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ / OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

УДК 618.2

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.4-9

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ В ИССЛЕДОВАНИИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ПЛАЦЕНТЫ

М.А. Каганова, Н.В. Спиридонова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Каганова М.А., Спиридонова Н.В. Анализ результатов использования метода ПЦР в режиме реального времени в исследовании микробного пейзажа плаценты. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):4-9. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.4-9

■ Сведения об авторах

Каганова М.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО. ORCID: 0000-0001-5879-418x

E-mail: m.a.kaganova@samsmu.ru

Спиридонова Н.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедры акушерства и гинекологии ИПО. ORCID: 0000-0003-3928-3784

E-mail: n.v.spiridonova@samsmu

Рукопись получена: 26.10.2022

Рецензия получена: 06.01.2023

Решение о публикации: 12.01.2023

■ Аннотация

Цель – изучить микробный пейзаж плаценты при доношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в сравнении с интактным плодным пузырем.

Материал и методы. На базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова у 43 беременных в сроке беременности 37–41 неделя, из которых 24 с преждевременным разрывом плодных оболочек (основная группа) и 19 пациенток (группа контроля) с неповрежденными плодными оболочками, во время elective кесарева сечения проводился забор ткани плаценты на ПЦР-РВ следующих микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Leptotrichia* 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 на плаценте выявлено присутствие общей бактериальной массы у 66,7% основной группы (Me $10^{3,2}$ Q1:Q3 0,0 – $10^{3,4}$ ГЭ/образце) и у 78,9% контрольной группы (Me $10^{3,3}$ Q1:Q3 $10^{3,1}$ – $10^{3,5}$ ГЭ/образце). Основными представителями в плаценте из идентифицированных микроорганизмов были представители семейства *Enterobacteriaceae* spp. (Me $10^{3,2}$ ГЭ/образце при ПРПО и Me $10^{3,2}$ ГЭ/образце при интактном плодном пузыре ($p > 0,05$)). *Lactobacillus* spp. определялись в плаценте только в группе с ПРПО у 8,3% пациенток. Присутствие *Lactobacillus* spp. в тканях плаценты характерно только для пациенток с ПРПО. Не идентифицированные тестом «Фемофлор-16» микроорганизмы установлены у 50% пациенток с ПРПО с Me $10^{2,1}$ ГЭ/образце и у 63,2% пациенток с интактным плодным пузырем с Me $10^{3,2}$ ГЭ/образце ($p = 0,09$). Взаимосвязи между ПРПО и особенностями микробиоты плаценты не установлено.

Заключение. При физиологически протекающей доношенной беременности возможно выявление методом ПЦР-РВ небольшого количества бактериальной массы, представленной семейством *Enterobacteriaceae* spp., при ПРПО в образцах плаценты выявляется также *Lactobacillus* spp. и анаэробная вагинальная флора.

■ **Ключевые слова:** преждевременный разрыв плодных оболочек, Фемофлор, плацента, полимеразная цепная реакция, микробиота.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек; КВМ – качество взятия материала;

ОБМ – общая бактериальная масса.

THE RESULTS OF USING THE REAL-TIME PCR METHOD FOR EXAMINATION OF THE PLACENTAL MICROBIAL LANDSCAPE

Mariya A. Kaganova, Natalya V. Spiridonova

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Kaganova MA., Spiridonova NV. The results of using the real-time PCR method for examination of the placental microbial landscape. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(1):4-9. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.4-9

■ Information about authors

Mariya A. Kaganova – PhD, Associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Postgraduate Education.

ORCID: 0000-0001-5879-418x E-mail: m.a.kaganova@samsmu.ru

Natalya V. Spiridonova – PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Postgraduate Education.

ORCID: 0000-0003-3928-3784 E-mail: n.v.spiridonova@samsmu

Received: 26.10.2022

Revision Received: 06.01.2023

Accepted: 12.01.2023

■ Abstract

Aim – to study the microbiome of the placenta in full-term pregnancy with premature rupture of the membranes (PROM) in comparison with the intact membranes.

Material and methods. The study was conducted on the basis of Samara City Clinical Hospital N 1 named after N.I. Pirogov and involved 43 pregnant women at 37–41 weeks of gestation subject to elective cesarean section. The patients were divided in two groups: the main group included 24 women with PROM, the control group was formed with 19 women with intact fetal membranes. The placental tissues were taken for the real-time PCR-test for the following microorganisms: *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* 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*.

Results. At the end of physiological full-term pregnancy, the bacterial population was detected in 66.7% of placentas in the main group, total bacterial count – $Me 10^{3.2}$ Q1:Q3 0,0 – $10^{3.4}$ GE/sample; and in 78.9% of the placentas in the control group, total bacterial count – $Me 10^{3.3}$ Q1:Q3 $10^{3.1}$ – $10^{3.5}$ GE/sample. The main representatives of the identified microorganisms were *Enterobacteriaceae* spp. ($Me 10^{3.2}$ GE/sample for PROM and $Me 10^{3.2}$ GE/sample for intact amniotic sac ($p > 0.05$)). *Lactobacillus* spp. were determined in the placenta only in the PROM group in 8.3% of patients. The presence of *Lactobacillus* spp. in the tissues of the placenta is typical only for patients with PROM. Microorganisms not identified by the Femoflor-16 test were found in 50% of patients with PROM, $Me 10^{2.1}$ GE/sample, and in 63.2% of patients with an intact fetal bladder, $Me 10^{3.2}$ GE/sample, ($p = 0.09$). No correlation was found between PROM incidents and the characteristics of the placental microbiota.

Conclusion. In case of physiologically proceeding full-term pregnancy, it is possible to detect using the real-time PCM test a bacterial population represented by the *Enterobacteriaceae* spp., while in cases of PROM, *Lactobacillus* spp. and anaerobic vaginal flora were also detected in placental samples.

■ **Keywords:** premature rupture of membrane, Femoflor, placenta, polymerase chain reaction, microbiota.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

В современном акушерстве особенности плацентарной микробиоты и ее регулирующего влияния на беременность являются ключевым вопросом. Если в прошлом столетии считалось, что плацента, плодные оболочки и околоплодные воды в норме должны быть стерильными [1, 2], то уже в начале 2000-х годов появились работы, свидетельствующие о существовании уникального плацентарного микробиома [3, 4]. Было обнаружено, что плацентарные микробы могут быть имплантированы в плаценту через урогенитально-плацентарный, желудочно-кишечно-плацентарный и орально-плацентарный пути [5–8]. Анализ полости матки при гистерэктомиях также продемонстрировал ее нестерильность [9]. Микробиота плаценты и околоплодных вод может играть как положительную роль, подготавливая иммунную систему плода к внеутробному существованию, так и отрицательную, так как многие микроорганизмы ассоциированы с абортми, хориоамнионитом, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами и мертворождением [10–13]. Основными факторами, влияющими на микробиологию плаценты, являются ожирение, гестационный сахарный диабет, пробиотики и антибиотики во время беременности [12, 14, 15]. Научному миру еще предстоит разобраться в особенностях микробиоты фетоплацентарного комплекса и ее влиянии на развитие осложнений гестации, материнскую и перинатальную заболеваемость.

ЦЕЛЬ

С помощью метода ПЦР в режиме реального времени изучить микробный пейзаж плаценты при доношенной беременности при преждевременном разрыве

плодных оболочек (ПРПО) в сравнении с интактным плодным пузырем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе родильных отделений ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Самары с января 2017 года до января 2020 года. В исследование были включены 43 беременных в сроке беременности 37–41 неделя. В основную группу вошли 24 пациентки с ПРПО, группу контроля составили 19 пациенток с интактными плодными оболочками.

Критерии включения в основную группу: срок беременности 37–41,6 недели, ПРПО, наличие показаний к кесареву сечению (неправильное положение или предлежание плода и/или рубец на матке после операции кесарева сечения).

Критерии включения в группу контроля: беременность 37–41,6 недели без отхождения околоплодных вод, плановое кесарево сечение (неправильное положение или предлежание плода и/или рубец на матке после операции кесарева сечения).

Критерии исключения: беременные, относящиеся к группе высокого риска, согласно порядку оказания помощи по профилю «Акушерство и гинекология» №572 от 01.11.2012, а именно: соматические или акушерские осложнения, такие как сахарный и гестационный диабет, повышенное артериальное давление, задержка внутриутробного развития, вагинальное кровотечение, предлежание плаценты, подозрение на макросомию плода, внутрипеченочный холестаз, многоплодная беременность, меконияльное окрашивание околоплодных вод, признаки острой инфекции и обострения хронической, наличие кольпита.

У пациенток выполнено исследование микробиоты плацент методом ПЦР-РВ, тест Фемофлор-16

(*Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* 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 genitalis*). Тест Фемофлор-16, который первоначально разработан для оценки микробиоты влагалища, был использован нами с целью оценки микробного состава плаценты, поскольку с помощью данной технологии возможен анализ биоты различных биотопов [16–19].

Забор образца плаценты проводился в стерильных условиях во время операции кесарева сечения. Плацента извлекалась, и в пределах операционного поля проводился забор образца. Посередине расстояния от места прикрепления пуповины до наиболее отдаленной точки края плаценты с помощью конхотома с диаметром рабочей поверхности 9,4 мм отсекался стандартный образец ткани плаценты с захватом участка из глубины плаценты (с предварительным отсечением амниона, хорионической пластинки и децидуальной ткани с материнской стороны), который затем помещался в пробирку 1,5 мл «эппендорф» с транспортной средой (физиологический раствор

или «Проба-Рapid» производства ООО «НПО ДНК-Технология»).

При анализе оценивалось качество взятия материала (КВМ), которое во всех случаях было адекватным (более 104 ГЭ/образце). Выполнялось определение общей бактериальной массы (ОБМ), так называемой лабораторной ОБМ (ОБМл), содержания *Lactobacillus* spp. и остальных вышеперечисленных видов, входящих в данную панель. Количественная оценка выявленных микроорганизмов приводилась как в абсолютных числах – количество ДНК искомого микроорганизма в образце, выраженное в ГЭ/мл и представленное в виде десятичного логарифма – lg, расчетная ОБМ (ОБМр) получалась из суммы абсолютного количества выявленных микроорганизмов в образце.

Статистический анализ. Обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0, SPSS 13. Данные представлены следующим образом: абсолютные количества – в виде среднего десятичных логарифмов, сравнение абсолютного количества в группах выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни. Частота выявления микроорганизмов представлена в процентах, а также в относительных процентах относительно лабораторной ОБМ. Количественные показатели с нормальным распределением представлены средним

Таблица 1 / Table 1

Распределение микроорганизмов в ткани плаценты в зависимости от целостности плодного пузыря при доношенной беременности, определенное методом ПЦР-РВ

The distribution of microorganisms in placental tissue depending on the integrity of the fetal bladder during full-term pregnancy, determined by real-time PCR

Показатели	Основная группа (n=24)		Группа контроля (n=19)		p1	p2
	n, %	Абс., lg (Me (Q1; Q3))	n, %	Абс., lg (Me (Q1; Q3))		
КВМ	24 (100)	5,2 (4,9; 5,5)	19 (100)	5,5 (4,9; 6,1)	-	0,20
ОБМ лабораторная	16 (66,7)	3,2 (0; 3,4)	15 (78,9)	3,3 (3,1; 3,5)	0,39	0,31
ОБМ расчетная	7 (29,2)	0 (0; 3,0)	5 (26,3)	0 (0; 3,1)	0,36	0,84
<i>Lactobacillus</i> spp.	2 (8,3)	4,4 (3,3; 4,7)	0	н/о	0,21	0,22
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	4 (16,7)	3,2 (0; 3,2)	5 (26,3)	3,2 (3,1; 3,2)	0,52	0,42
<i>Streptococcus</i> spp.	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Staphylococcus</i> spp.	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Eubacterium</i> spp.	1 (4,2)	3,0	0	н/о	0,40	0,40
<i>Sneathia</i> spp.+ <i>Leptotrichia</i> spp.+ <i>Fusobacterium</i> spp.	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Megasphaera</i> spp.+ <i>Veillonella</i> spp.+ <i>Dialister</i> spp.	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Lachnobacterium</i> spp.+ <i>Clostridium</i> spp.	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Mobiluncus</i> spp.+ <i>Corynebacterium</i> spp.	2 (8,3)	3,1 (3,0; 3,1)	0	н/о	0,22	0,22
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	н/о	0	н/о		
<i>Atopobium vaginae</i>	1 (4,2)	1,3	0	н/о	1,00	0,40
<i>Candida</i> spp.	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	0	н/о	0	н/о	.	.
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	н/о	0	н/о	.	.
Неизвестные виды	12 (50,0)	2,1 (0; 3,3)	12 (63,2)	3,2 (0; 3,4)	0,36	0,09
Стерильные	8 (33,3)	н/о	4 (21)	н/о	0,13	-
Анаэробы	4 (16,7)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0,06	0,36

Примечание: p1 – точный критерий Фишера; p2 – критерий Манна – Уитни.

арифметическим (M) со стандартным отклонением (SD). Сравнение количественных признаков при нормальном распределении проводилось с помощью критерия Стьюдента. Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц сопряженности, с применением критерия Хи-квадрат либо двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Проведение исследования было одобрено на заседании комитета по биоэтике (протокол №207 от 20.05.2020 г.), все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы между собой по возрасту (32,2 (5,4) года и 31,0 (5,3) года, $T=0,73$; $p=0,465$), паритету родов (число первородящих в основной группе – 12 беременных (50,0%), в контрольной – 7 беременных (36,8%) ($p=0,291$) и беременностей (2,29 (1,21) и 2,47 (1,71); $T=-0,443$; $p=0,792$). Средний срок гестации в основной группе был ниже – 38,2 (0,92) недели, чем в контрольной группе – 39,3 (0,65) недели ($T=-4,74$; $p=0,000$). Результаты анализа ПЦР-РВ образцов плаценты представлены в **таблице 1**.

Все образцы имели хорошее КВМ: основная группа – $10^{5,2}$ ГЭ/образце ($10^{4,9}$; $10^{5,5}$) и контрольная – $10^{5,5}$ ГЭ/образце ($10^{4,9}$; $10^{6,1}$).

ОБМл в обеих группах была выше, чем ОБМр. Частота выявления ОБМл в основной группе составила 16 беременных (66,7%), а в контрольной группе – 15 случаев (78,9%) ($p=0,39$), частота положительной ОБМр была ниже в обеих группах: 7 случаев (29,2%) и 5 случаев (26,3%) соответственно ($p=0,36$). Наибольшую частоту составляли так называемые «неидентифицируемые» виды: 12 случаев (50,0%) в основной группе и 12 (63,2%) в контрольной группе ($p=0,36$). Под неидентифицируемыми видами мы понимали ситуации, когда ОБМл определялась, то есть наличие ДНК некой микробной массы присутствовало, а все перечисленные в панели микроорганизмы не определялись.

В основной группе ОБМл и ОБМр были сопоставимы с таковыми показателями в контрольной группе. При целом плодном пузыре из идентифицируемых микроорганизмов были выявлены представители *Enterobacteriaceae* spp. в 5 случаях (26,3%), другие виды микроорганизмов не определялись. В основной группе разнообразие видов микроорганизмов было значительно больше: на первом месте по частоте выявления также наблюдались *Enterobacteriaceae* spp. – 4 случая (16,7%). *Lactobacillus* spp. и анаэробы выявлены только в основной группе в 2 случаях (8,3%) и 4 случаях (16,7), однако различия были не значимы ($p=0,21$ и $p=0,06$). Из анаэробов в единичных случаях в основной группе были выявлены *Eubacterium* spp. (4,2%), *Atopobium vaginae* (4,2%), *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. (8,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Появление современных методов исследования, таких как амплификация генов и секвенирование ДНК, позволило совершить прорыв в метагеномике, которая может идентифицировать геном хозяина с обитающими микроорганизмами в определенной эконше. С внедрением новых методов вопрос о существовании микробиоты плаценты и понятие о том, что есть его норма и патология при беременности, становятся краеугольным камнем больших акушерских синдромов. Более современные исследования с применением культуральных и метагеномных методик демонстрируют наличие микроорганизмов в полости матки и плаценте при физиологически протекающей беременности [5, 8, 13, 20]. Однако 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 [21–23].

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» [14] был начат в 2008 году Национальным институтом здоровья (NICE) с целью характеристики колонизации всего бактериального сообщества «Тело человека». Это позволило бы определить, существует ли связь между микробиомными изменениями и появлением специфических заболеваний.

Если в более ранних публикациях речь шла о *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (обитателях нормальной кишечной микрофлоры) в биоптатах плаценты [24], то сейчас при физиологически протекающей беременности во многих исследованиях доказано пребывание в тканях плаценты ДНК *Enterobacteriaceae* spp. [11, 25], что совпадает с полученными нами данными. По результатам работы A.L. Prince [11] в плаценте выявляются *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Shigella*), *Lactobacillus* и *Propionibacteriaceae*. В другом исследовании в плаценте идентифицированы *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. [26].

Наличие *Lactobacillus* и *Propionibacterium* в плаценте, а также в кишечнике плода позволяет новорожденному проявлять толерантность к бактериям через феномен прайминга, способствует врожденной экспрессии генов иммунитета у плода и созданию здорового микробиома у новорожденного [11, 27]. Присутствие микробной колонизации плаценты у большинства женщин без явных неблагоприятных перинатальных исходов подтверждает, что плацентарный микробиом может быть полезным [28, 29]. В рамках нашего исследования у пациенток с интактным плодным пузырем у 78,9% была выявлена общая бактериальная масса, а идентифицированы микробы с помощью панели «Фемофлор» были только у 26% – *Enterobacteriaceae* spp., однако при условии наличия

столь высокого процента микробного обсеменения, септических либо других осложнений у обследованных пациенток в послеродовом периоде не наблюдалось, соответственно выявление плацентарного микробиома не является предиктором септических осложнений.

Секвенирование всего генома продемонстрировало, что плацента содержит уникальный микробиом, несколько похожий на оральный, а не вагинальный [2, 8]. Однако не совсем понятно, характерно ли это сходство для физиологически протекающей беременности, или связь реализуется при инфекциях пародонта и впоследствии приводит к повышению частоты осложнений [4, 11, 27]. 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 – villous tree и базальной пластинке [30].

Культурно-зависимые исследования идентифицировали представителей родов *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* и *Mycoplasma genitalium* в плацентах женщин, родивших недоношенных с преэклампсией или без нее, что предполагает участие нескольких штаммов бактерий в патогенезе акушерских осложнений [33], как видно, все они являются участниками формирования бактериального вагиноза. Исследования плацентарной микробиоты при преждевременных родах на основе ДНК показали повышенное обогащение видов *Burkholderia* и увеличенное относительное содержание *Protobacteria* и *Actinomyces* spp., а также других смешанных некультивируемых анаэробов [33]. Однако в случае хориоамнионита было зарегистрировано более высокое содержание *Streptococcus agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum* и *Ureaplasma parvum* [33]. Учитывая критерии исключения в группах обследуемых и доношенную беременность, вышеперечисленные виды микроорганизмов выявлены не были. Более того, выявление *Enterobacteriaceae* spp., *Lactobacillus* spp. и остальных представителей анаэробной микробиоты не являлось предиктором неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Во всех случаях гнойно-септических осложнений у новорожденных и матерей не наблюдалось.

Таким образом, плацента содержит некую ДНК микроорганизмов. Нельзя утверждать, что это микробиота в общепринятом понимании, которая может быть культивирована при микробиологическом исследовании, что подтвердили результаты микробиологического исследования в нашей работе. Тем не менее плацента исходно развивается не в стерильной среде (эндометрий в норме содержит собственную микробиоту), и, соответственно, ее обсеменение может происходить как контактно, так и гематогенно. Ряд исследований демонстрирует наличие микробного генетического материала как на плаценте, так

и в эндометрии здоровых женщин вне беременности [1, 5, 13, 26, 31].

Несовпадение лабораторной ОБМ и суммарного количества идентифицированных микроорганизмов – расчетной ОБМ, говорит о том, что в исследуемом биоматериале присутствуют микроорганизмы, выявление которых не предусмотрено используемым набором реагентов. Максимальная частота «неизвестных» видов выявлена у пациенток с интактными оболочками. Наше исследование подтвердило данные других авторов [11, 25] о том, что при физиологически протекающей беременности наиболее часто идентифицируются *Propionibacterium* spp., *Protobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacteria* [31], *Firmicutes* [25].

ВЫВОДЫ

Таким образом, ОБМ плаценты была выявлена у 66,7% пациенток при ПРПО и у 78,9% при интактном плодном пузыре. Основными представителями в плаценте были микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* spp.: *Me* 103,2 ГЭ/образце при ПРПО и *Me* 103,2 ГЭ/образце – при интактном плодном пузыре ($p > 0,05$). Не идентифицированные тестом «Фемофлор-16» микроорганизмы установлены у 50% пациенток с ПРПО с *Me* $10^{2,1}$ ГЭ/образце и у 63,2% пациенток с интактным плодным пузырем с *Me* $10^{3,2}$ ГЭ/образце. Взаимосвязи между ПРПО и особенностями микробиоты плаценты не установлено, однако присутствие *Lactobacillus* spp., анаэробов в тканях плаценты характерно только для пациенток с ПРПО.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. doi: 10.1128/JCM.01206-08
2. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342:1500-7. doi: 10.1056/NEJM200005183422007
3. 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. doi: 10.1016/j.ajog.2013.01.018
4. Satokari R, Gronroos T, Laitinen K, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48:8-12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x
5. 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. doi: 10.1038/s41598-017-11514-4
6. Lim ES, Rodrigues C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome.* 2018;6:87. doi: 10.1186/s40168-018-0475-7
7. 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.* [Internet]. Elsevier BV. 2015;212;1:57-58. doi: 10.1616/j.ajog.2014.10.128
8. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* [Internet]. American Association

- for the Advancement of Science (AAAS).2014;6:237ra265-237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599
9. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212;5:611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043
 10. Chen HJ, Gur TL. Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? *Trends Neurosci*. 2019;42:402-413. doi: 10.1016/j.tins.2019.03.008
 11. 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. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.193
 12. Popova EN, Gordeev IG. *Modern ideas about the human microbiota*. In: Microbiota. Ed. Nikonova E.N. M., 2019;5-19. (In Russ.). [Попова Е.Н., Гордеев И.Г. *Современные представления о микробиоте человека*. В кн.: Микробиота. Под ред. Никоновой Е.Н. М., 2019;5-19].
 13. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1358-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.037
 14. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19:2317-2323. doi: 10.1101/gr.096651.109
 15. Lipatov IS, Tezikov YuV, Martynova NV, et al. A universal approach to the prevention of pathological pregnancy syndrome. *Science and innovations in medicine*. 2017;1(5):13-23. (In Russ.). [Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Мартынова Н.В., и др. Универсальный подход к профилактике синдрома патологической беременности. *Наука и инновации в медицине*. 2017;1(5):13-23]. doi: 10.35693/2500-1388-2017-0-1-13-23
 16. 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;LVIII(6):36-42. (In Russ.). [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;LVIII(6):36-42.
 17. Sukhikh GT, Prilepskaya VN, Trofimov DYU, et al. Application of the real-time polymerase chain reaction method to assess the microbiocenosis of the urogenital tract in women (femoflor test): medical technology. M., 2011:36. (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].
 18. Voroshilina ES, Tumbinskaya LV, Donnikov AE, et al. Vaginal biocenosis with a view to quantitative polymerase chain reaction: what is its norm? *Obstetrics and Gynecology*. 2011;1:57-65. (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;1:57-65].
 19. Kaganova MA, Spiridonova NV, Kazakova AV, et al. Features of the cervical canal microbiota in prenatal amniorrhea and full-term pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;5:77-84. (In Russ.). [Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Казакова А.В., и др. Особенности микробиоты цервикального канала при дородовом излитии околоплодных вод и доношенной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:77-84]. doi: 10.18565/aig.2019.5.77-84
 20. 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*. 2014;4:29. doi: 10.1186/s40168-016-0172-3
 21. 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. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.018
 22. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature*. 2019;572:1-21. doi: 10.1038/s41586-019-1451-5
 23. Theis KR, Romero R, Greenberg JM, et al. Consistent Evidence for Microbiota in Murine Placental and Fetal Tissues. *mSphere*. 2020;5(1):e00933-19. doi: 10.1128/mSphere.00933-19
 24. Satokari, R, Gronroos T, Laitinen K, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*. 2009;48:8-12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x
 25. Zhu L, Luo F, Hu W, et al. Bacterial Communities in the Womb During Healthy Pregnancy. *Front Microbiol*. Bacterial Communities in the Womb During Healthy Pregnancy. *Front Microbiol*. 2018;6(9):2163. doi: 10.3389/fmicb.2018.02163
 26. Bagga R, Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Health*. 2020;8:225. doi: 10.3389/fpubh.2020.00225
 27. Martinez KA, 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. doi: 10.1371/journal.pone.0197439
 28. 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. doi: 10.1038/s41598-017-11514-4
 29. 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. doi: 10.1186/s40168-018-0575-4
 30. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0146157
 31. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, et al. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol*. 2017;26:16-32. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.008
 32. Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, et al. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *International Journal of Women's Health*. 2017;8(9):551-559. doi: 10.2147/IJWH.S142730
 33. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*. 2017;54:30-37. doi: 10.1016/j.placenta.2016.12.003

■ Автор для переписки

Каганова Мария Александровна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Mariya A. Kaganova

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: m.a.kaganova@samsmu.ru

3.1.22. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / INFECTIOUS DISEASES

УДК 616.8-009

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.10-14

АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

А.П. Кулагина, А.А. Суздальцев

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Кулагина А.П., Суздальцев А.А. Астенический синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):10-14. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.10-14

■ Сведения об авторах

Кулагина А.П. – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, врач-инфекционист специализированного консультативно-диагностического центра Клиник СамГМУ. ORCID: 0000-0003-2422-4925 E-mail: a.p.kulagina@samsmu.ru
Суздальцев А.А. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0002-4688-1910 E-mail: infect.samgmu@mail.ru

Рукопись получена: 28.10.2022

Рецензия получена: 09.01.2023

Решение о публикации: 12.01.2023

■ Аннотация

Цель – изучить катамнез переболевших иксодовым клещевым боррелиозом в периоде реконвалесценции с наличием признаков астенического синдрома.

Материал и методы. В основу исследования вошли данные проспективного диспансерного наблюдения 37 пациентов с диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз, эритемная форма, средней степени тяжести, острое течение», находившихся на стационарном лечении в Клинике инфекционных болезней СамГМУ в 2016–2019 гг. Исследуемые были разделены на три группы согласно возрастным характеристикам: первая группа – от 18 до 35 лет (12 человек), вторая – от 36 до 55 лет (15 человек), третья – от 56 до 75 лет (10 человек). Обследование пациентов проводили после выписки из стационара на 14-й день, через 3, 12 и 36 месяцев. Для анализа астенического синдрома при иксодовых клещевых боррелиозах была использована шкала астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory).

Результаты. Длительность астении после перенесенных иксодовых клещевых боррелиозов сохраняется до 3 лет. Наиболее пристального наблюдения требуют пациенты в первые 2 недели периода реконвалесценции. Показатели физического и психологического здоровья у реконвалесцентов нормализуются в зависимости от возрастных особенностей и места их проживания. Психическая астения у лиц, проживающих в сельской местности, преобладает и сохраняется гораздо дольше, чем у горожан. Более подвержены общей и физической астении люди старшего возраста (от 56 до 75 лет).

■ **Ключевые слова:** астенический синдром, иксодовые клещевые боррелиозы.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

Благодарность. Авторы признательны медицинскому персоналу Клиники инфекционных болезней СамГМУ за помощь в проведении исследования.

■ Список сокращений

ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз; ПЛС – постлаймский синдром; МЭ – мигрирующая эритема.

ASTHENIC SYNDROME IN THE CONVALESCENTS OF IXODID TICK-BORNE BORRELIOSIS

Anastasiya P. Kulagina, Aleksei A. Suzdaltsev

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Kulagina AP, Suzdaltsev AA. Asthenic syndrome in the convalescents of ixodid tick-borne borreliosis. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(1):10-14. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.10-14

■ Information about authors

Anastasiya P. Kulagina – assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Infectious Disease Physician of the Specialized Consultative and Diagnostic Center of the SamSMU Clinics. ORCID: 0000-0003-2422-4925 E-mail: a.p.kulagina@samsmu.ru
Aleksei A. Suzdaltsev – PhD, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology. ORCID: 0000-0002-4688-1910 E-mail: infect.samgmu@mail.ru

Received: 28.10.2022

Revision Received: 09.01.2023

Accepted: 12.01.2023

■ Abstract

Aim – to study the catamnesis of patients with ixodid tick-borne borreliosis in the period of convalescence who presented the signs of asthenic syndrome.

Material and methods. The study was based on the data of prospective dispensary observation of 37 in-patients diagnosed with "ixodid tick-borne borreliosis, erythemic form, moderate severity, acute course" who received treatment at the Clinic of Infectious

Diseases of the SamSMU in 2016–2019. The subjects were divided into 3 groups according to their age: the first age-group from 18 to 35 years included 12 people, the second group ranged from 36 to 55 years and included 15 people, the third age-group from 56 to 75 years consisted of 10 people. The examination of patients was carried out after discharge from the hospital on the 14th day, after 3, 12 and 36 months. The MFI-20 asthenia scale (the Multidimensional Fatigue Inventory) was used to analyze the asthenic syndrome in the participants.

Results. The duration of asthenia after ixodid tick-borne borreliosis may be up to 3 years. Patients require the closest observation in the first 2 weeks of the convalescence period. Indicators of physical and psychological health in convalescents return to the norm depending on their age and place of residence. Mental asthenia prevails in people living in rural areas and persists much longer than in urban residents. Older people (from 56 to 75 years) are more susceptible to general and physical asthenia.

■ **Keywords:** asthenic syndrome, ixodid tick-borne borrelioses.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the medical staff of the Infectious Diseases Clinic of SamSMU for their assistance in conducting the study.

ВВЕДЕНИЕ

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ, болезнь Лайма) – группа инфекционных трансмиссивных природноочаговых заболеваний, вызываемых бактериями рода *Borrelia* семейства *Spirochaetaceae*, передающихся иксодовыми клещами. Эти заболевания характеризуются поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца, имеют склонность к хроническому течению [1]. Прогноз при правильном лечении благоприятный.

Клиническая картина острого течения ИКБ хорошо изучена, однако имеются немногочисленные исследования об отдаленных последствиях заболевания [1]. Не вызывает сомнений, что перенесенные ИКБ могут длительно нарушать качество жизни реконвалесцентов [2–5]. Неспецифическое сочетание симптомов, наблюдающееся после перенесенных ИКБ, называют постлаймским синдромом (ПЛС). Патогенез ПЛС вызывает много вопросов. Гипотеза о том, что у пациентов с ПЛС могут быть скрытые резервуары *Borrelia burgdorferi* после их первоначального лечения антибиотиками и что проявления ПЛС могут быть связаны с аутоиммунным процессом, не доказана [6]. В настоящее время не вызывает сомнений, что длительные курсы антибиотиков у больных с ПЛС не оправданы из-за отсутствия эффекта и возникновения побочных явлений. Большинство таких пациентов со временем выздоравливают, но могут пройти месяцы или годы, прежде чем они почувствуют себя полностью здоровыми. До сих пор не существует этиотропного лечения ПЛС. Рациональным решением является применение антидепрессантов, прегабалина и габапентина, анальгетиков, курсов психотерапии [7]. Дифференциальный диагноз должен включать неврологические, ревматические и психические заболевания. Неспецифические симптомы, о которых сообщают пациенты с синдромом после ИКБ, вызывают подозрение на другие патологии. Это может привести к неправильной диагностике и проведению ненужной, потенциально вредной для пациента терапии [8].

По данным метаанализа, 20–40% реконвалесцентов ИКБ предъявляют жалобы на усталость, быструю утомляемость, миалгию и артралгию, а также когнитивные расстройства, такие как снижение памяти,

нарушение концентрации, которые длятся в течение нескольких лет после перенесенного заболевания, несмотря на проведенную этиотропную терапию. Данных жалоб приблизительно в два раза больше, чем у здоровых людей [4]. Адекватный восстановительный период после перенесенной боррелиозной инфекции необходим всем пациентам, перенесшим ИКБ [9].

ЦЕЛЬ

Изучение катамнеза переболевших ИКБ в периоде реконвалесценции с наличием признаков астенического синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу исследования вошли данные проспективного диспансерного наблюдения 37 пациентов с диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз, эритемная форма, средней степени тяжести, острое течение», находившихся на стационарном лечении в Клинике инфекционных болезней СамГМУ в период 2016–2019 гг. Протокол исследования №8 от 12.10.2018 г. одобрен этическим комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Авторы в письменной форме получили добровольное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

Исследуемые были разделены на три группы согласно возрастным характеристикам: первая группа – от 18 до 35 лет (12 человек), вторая группа – от 36 до 55 лет (15 человек), третья группа – от 56 до 75 лет (10 человек).

Критерии включения в исследование: «природный анамнез» – присасывание или напозвание клеща и развитие мигрирующей эритемы (МЭ), а также исключение других клещевых инфекций. У всех пациентов за время наблюдения были выявлены методом ИФА антитела класса IgM к *B. burgdorferi sensu lato*. **Критериями исключения** являлись соматические заболевания и возраст старше 75 лет.

В контрольную группу (условно здоровые лица) входили 50 человек в возрасте от 18 до 75 лет, не имеющие соматической патологии в стадии обострения. Было получено добровольное информированное согласие от всех участников исследования. Обследование пациентов проводили после выписки

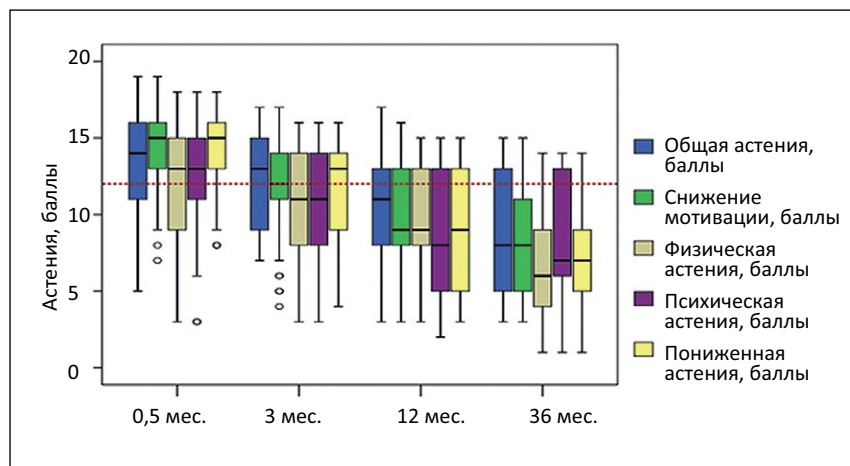


Рисунок 1. Соотношение видов астении подшкал MFI-20 в разные периоды наблюдения у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов.

Figure 1. The correlation of types of asthenia of MFI-20 subscales in different periods of observation in convalescents of Lyme disease.

из стационара на 14-й день, через 3, 12 и 36 месяцев. Для анализа астенического синдрома при ИКБ была использована шкала астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory). Шкала состоит из 20 утверждений, отражающих разные составляющие астении: общую, психическую, физическую и пониженную астении, снижение мотивации. Каждая из пяти перечисленных подшкал содержит четыре пункта и составлена таким образом, чтобы минимизировать влияние субъективного фактора. Одна подшкала содержит два пункта, подтверждающих астению, и два пункта, отрицающих ее. Наивысший балл отражает самую высокую тяжесть астении. Если суммарный балл по одной из субшкал выше 12, то это может быть предварительным основанием для постановки диагноза «астенический синдром».

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New

Таблица 1 / Table 1

Достоверность отличий в процессе наблюдения по шкале астении MFI-20 в разные временные периоды у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов
Reliability of differences in scores on the asthenia scale MFI-20 in the convalescents of Lyme disease in the process of observation in different time periods

Подшкалы астении MFI-20	Временные периоды, мес.				
	0,5-3	3-12	12-36	0,5-12	0,5-36
Общая астения	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Снижение мотивации	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Физическая астения	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Психическая астения	<0,001	<0,001	0,216	<0,001	<0,001
Пониженная астения	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	<0,001

Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов была выявлена характерная клиническая картина острого течения ИКБ с типичными проявлениями. Ведущим синдромом являлась экзантема, характеризующаяся МЭ, реже встречались лихорадочный и астенический синдромы [1]. До сих пор недостаточно изучено психосоматическое состояние пациентов с ИКБ в периоде реконвалесценции и отдаленного наблюдения. Длительность астении после перенесенного ИКБ неоднозначна [10].

Таблица 2 / Table 2

Достоверность отличий в процессе наблюдения по шкале астении MFI-20 по территории проживания у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов
Reliability of differences in scores on the asthenia scale MFI-20 in the convalescents of Lyme disease in the process of observation by the territory of residence

Подшкалы астении MFI-20	Территория проживания		P
	Городские жители n=22	Сельские жители n=15	
Общая астения 0,5 мес.	13,82±0,72	12,80±0,91	0,380
Общая астения 3 мес.	12,41±0,64	11,80±0,79	0,552
Общая астения 12 мес.	10,55±0,79	10,07±0,96	0,704
Общая астения 36 мес.	8,41±0,83	8,60±1,07	0,888
Снижение мотивации 0,5 мес.	13,73±0,67	14,47±0,58	0,435
Снижение мотивации 3 мес.	11,45±0,78	12,13±0,80	0,560
Снижение мотивации 12 мес.	9,59±0,78	10,67±0,84	0,365
Снижение мотивации 36 мес.	7,59±0,76	8,73±0,94	0,349
Физическая астения 0,5 мес.	11,36±0,88	12,93±1,12	0,274
Физическая астения 3 мес.	10,64±0,66	10,80±1,05	0,890
Физическая астения 12 мес.	9,32±0,75	9,13±0,93	0,878
Физическая астения 36 мес.	6,73±0,83	6,47±0,99	0,842
Психическая астения 0,5 мес.	12,23±0,80	12,73±0,99	0,692
Психическая астения 3 мес.	9,95±0,80	11,40±1,00	0,263
Психическая астения 12 мес.	7,50±0,87	10,33±1,01	0,043
Психическая астения 36 мес.	7,00±0,78	9,67±0,90	0,033
Пониженная астения 0,5 мес.	14,41±0,53	13,67±0,71	0,398
Пониженная астения 3 мес.	12,45±0,62	10,93±0,97	0,175
Пониженная астения 12 мес.	9,50±0,87	8,47±0,98	0,444
Пониженная астения 36 мес.	7,86±0,79	7,40±0,94	0,710

Таблица 3 / Table 3

Достоверность отличий в процессе наблюдения по шкале астении MFI-20 среди возрастных групп у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов

Reliability of differences in scores on the asthenia scale MFI-20 in the convalescents of Lyme disease in the process of observation by age groups

Подшкалы астении MFI-20	Возраст, лет			p ANOVA	p1-2	p1-3	p2-3
	18-35 (n=12) группа 1	36-55 (n=15) группа 2	56-75 (n=10) группа 3				
Общая астения 0,5 мес.	12,25±0,98	13,47±0,98	14,70±0,82	0,250	0,624	0,221	0,646
Общая астения 3 мес.	11,42±0,9	11,87±0,8	13,50±0,8	0,244	0,919	0,243	0,379
Общая астения 12 мес.	10,00±0,87	10,00±1,02	11,30±1,33	0,647	1,000	0,699	0,674
Общая астения 36 мес.	7,33±0,87	8,47±1,06	9,90±1,45	0,325	0,739	0,292	0,648
Снижение мотивации 0,5 мес.	14,25±0,79	14,13±0,65	13,60±1,08	0,853	0,994	0,856	0,891
Снижение мотивации 3 мес.	11,92±1,12	11,33±0,82	12,10±1,10	0,845	0,903	0,992	0,854
Снижение мотивации 12 мес.	11,58±0,92	8,87±0,85	9,90±1,18	0,131	0,111	0,484	0,737
Снижение мотивации 36 мес.	7,83±0,97	7,20±0,94	9,60±1,16	0,259	0,890	0,483	0,237
Физическая астения 0,5 мес.	11,42±1,39	11,33±1,13	13,70±0,96	0,341	0,999	0,426	0,366
Физическая астения 3 мес.	9,42±1,06	10,73±0,80	12,20±1,09	0,175	0,581	0,150	0,546
Физическая астения 12 мес.	8,42±1,13	9,53±0,76	9,80±1,25	0,613	0,699	0,639	0,982
Физическая астения 36 мес.	4,83±1,03	6,53±0,83	8,90±1,29	0,040	0,445	0,031	0,250
Психическая астения 0,5 мес.	12,83±1,38	13,20±0,76	10,80±1,02	0,269	0,965	0,414	0,264
Психическая астения 3 мес.	9,92±1,29	11,67±0,81	9,60±1,22	0,336	0,467	0,979	0,387
Психическая астения 12 мес.	7,83±1,27	9,60±1,14	8,20±1,21	0,528	0,537	0,978	0,702
Психическая астения 36 мес.	7,08±1,18	9,20±0,98	7,60±1,03	0,324	0,326	0,945	0,556
Пониженная астения 0,5 мес.	15,00±0,73	14,00±0,59	13,20±0,94	0,266	0,575	0,240	0,725
Пониженная астения 3 мес.	11,67±1,07	12,27±0,78	11,40±1,13	0,805	0,892	0,982	0,807
Пониженная астения 12 мес.	9,25±1,21	9,47±0,98	8,30±1,34	0,769	0,990	0,848	0,762
Пониженная астения 36 мес.	6,50±1,06	9,33±0,79	6,60±1,20	0,070	0,103	0,998	0,145

Согласно метаобзору, она может сохраняться от 3 до 6 лет, в другом исследовании говорится о нормализации физического и психологического здоровья через 3 года, если у переболевших ИКБ в анамнезе отсутствовали сопутствующие заболевания [11, 12].

Ранее ряд авторов исследовал наличие усталости, боли и нейрокогнитивных жалоб, возникающих в течение шести месяцев после первоначального диагноза и лечения и продолжающихся не менее шести месяцев. Считается, что усталость, боль и нейрокогнитивные жалобы являются основными симптомами, о которых сообщалось после ИКБ [13]. Недостаточное внимание к проявлениям астенического синдрома у реконвалесцентов с ИКБ приводит к ухудшению качества жизни пациентов, что требует определения более точных сроков наблюдения для коррекции психосоматических изменений состояния больных.

По данным нашего исследования, нормализация астении была достигнута у всех пациентов через 36 месяцев после перенесенного заболевания по всем подшкалам, из них психическая астения пришла в норму уже к 12 месяцам (таблица 1).

Полученные результаты показали, что через 14 дней у большей части пациентов присутствовали изменения по всем шкалам астении с преобладанием

в разделах «снижение мотивации» и «пониженная астения». К третьему месяцу астения снижалась, но не достигала нормализации ни в одной из подшкал. Через год разные виды астении стали примерно одинаковыми. К 36 месяцу наблюдения психическая астения перестала снижаться в той же степени, что другие подшкалы (рисунок 1).

При сопоставлении больных в подшкалах астении MFI-20 по половой принадлежности и социальному статусу значимых различий не было установлено. Однако мы выявили изменения по психосоматическому статусу среди городских и сельских жителей. Согласно полученным нами данным, психическая астения у людей, проживающих в сельской местности, преобладает и сохраняется гораздо дольше, чем у лиц из городской среды (таблица 2).

Далее была проведена оценка состояния согласно возрастным особенностям, которая показала, что в каждой подшкале астении есть изменения после перенесенного ИКБ (таблица 3).

Общая астения через 14 дней после перенесенного заболевания была выявлена во всех возрастных группах с преобладанием у лиц старшего возраста. На протяжении всего периода наблюдения общая астения регистрировалась в третьей группе, нормализация

достигнута к 36 неделе. В первой и второй группах нормализация достигнута к 12 месяцам.

Снижение мотивации через 0,5 месяца было зафиксировано во всех группах, наиболее выражено среди лиц от 18 до 35 лет ($14,25 \pm 0,79$ балла), от 36 до 55 лет ($14,13 \pm 0,65$ балла). В первой группе нормализация мотивации полностью была достигнута лишь к 36 месяцам, в второй и третьей группах – через год.

Физическая астения преобладала в группе старшего возраста с начала реконвалесценции до года, в остальных группах пришла в норму через 3 месяца. Психическая астения была зарегистрирована у первой и второй групп через 14 дней от перенесенного заболевания, во второй группе пришла в норму к концу первого года. Пониженная астения регистрировалась во всех группах в течение первого года, с преобладанием у лиц молодого возраста до 35 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительность астении после перенесенных ИКБ сохраняется до 3 лет. Наиболее пристального наблюдения требуют пациенты в первые 2 недели периода реконвалесценции. Показатели физического и психологического здоровья у реконвалесцентов нормализуются в зависимости от возрастных особенностей и места их проживания. Психическая астения у лиц, проживающих в сельской местности, преобладает и сохраняется гораздо дольше, чем у горожан. При диспансерном наблюдении необходимо уделить больше внимания сельским жителям, при необходимости рекомендовать консультирование у психолога. Люди старшего возраста (от 56 до 75 лет) более подвержены общей и физической астении. Данным пациентам в период реконвалесценции рекомендовано проходить курс реабилитации под контролем специалистов. Снижение мотивации и пониженная астения были наиболее выражены среди лиц от 18 до 35 лет. В группе среднего возраста от 36 до 55 лет были зафиксированы психическая астения и снижение мотивации. Следует обратить внимание, что в период реконвалесценции данным группам пациентов после перенесенного заболевания может понадобиться психологическая помощь до полного восстановления.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lobzin YuV, Uskov AN, Kozlov SS. *Lime-borreliosis (ixodic tick-borne borreliosis)*. SPb, 2000. (In Russ.). [Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. *Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы)*. СПб., 2000].
2. Solovey NV, Shcherba VV, Karpov IA, et al. The consequences of tick-borne borreliosis: myths and reality from the standpoint of evidence-based medicine. *Infectious diseases*. 2013;11(2):55-63. (In Russ.). [Соловей Н.В., Щерба В.В., Карпов И.А., и др. Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: мифы и реальность с позиций доказательной медицины. *Инфекционные болезни*. 2013;11(2):55-63].
3. Sumlivaya ON, Vorobyeva NN, Karakulova YuV. Postinfection syndrome in convalescents of ixodic tick-borne borreliosis. *Journal of Infectology*. 2014;6(4):27-32. (In Russ.). [Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В. Постинфекционный синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2014;6(4):27-32].
4. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a metaanalysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1340-1345. doi: 10.1093/ije/dyi129
5. Ścieszka J, Dąbek J, Cieślak P. Post-Lyme disease syndrome. *Reumatologia*. 2015;53(1):46-8. doi: 10.5114/reum.2015.5055117
6. Aucott JN, Rebman AW, Crowder LA, Kortte KB. Posttreatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? *Qual Life Res*. 2013;22(1):75-84. doi: 10.1007/s1136-012-0126-6
7. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, et al. Long-term follow-up of patients with Lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures. *Clin Infect Dis*. 2016;62(12):1546-1551. doi: 10.1093/cid/ciw189
8. Blaut-Jurkowska J, Jurkowski M. Zespół poboreliozowy. *Pol Merkur Lekarski*. 2016;40(236):129-33.
9. Aucott JN. Posttreatment Lyme disease syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):309-23. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.012
10. van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Harms MG, et al. The burden of Lyme borreliosis expressed in disabilityadjusted life years. *Eur J Public Health*. 2015;25(6):1071-1078. doi: 10.1093/eurpub/ckv091
11. Moniuszko A, Czupryna P, Zajkowska J, et al. Zespół post Lyme jako problem kliniczny. *Pol Merkur Lekarski*. 2009;26(153):227-30.
12. Blaut-Jurkowska J, Jurkowski M. Zespół poboreliozowy. *Pol Merkur Lekarski*. 2016;40(236):129-33.
13. Wong KH, Shapiro ED, Soffer GK. A Review of Post-treatment Lyme Disease Syndrome and Chronic Lyme Disease for the Practicing Immunologist. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):264-271. doi: 10.1007/s12016-021-08906-w
14. Vrijmoeth HD, Ursinus J, Harms MG, et al. Prevalence and determinants of persistent symptoms after treatment for Lyme borreliosis: study protocol for an observational, prospective cohort study (LymeProspect). *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):324. doi: 10.1186/s12879-019-3949-8

■ Автор для переписки

Кулагина Анастасия Павловна
Адрес: Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Anastasiya P. Kulagina
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

E-mail: a.p.kulagina@samsmu.ru

3.1.3 ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ / OTORHINOLARYNGOLOGY

УДК 616.28-008.1+303.62

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.15-20

ВАЛИДАЦИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА ПРОСТРАНСТВЕННОГО СЛУХА (SHQ)

Т.Ю. Владимирова, А.Б. Мартынова, С.С. Барбашева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Владимирова Т.Ю., Мартынова А.Б., Барбашева С.С. **Валидация и перспективы применения русскоязычной версии опросника пространственного слуха (SHQ).** *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):15-20. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.15-20

■ Сведения об авторах

Владимирова Т.Ю. – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой и клиникой оториноларингологии им. академика И.Б. Солдатова.

ORCID: 0000-0003-1221-5589 E-mail: t.yu.vladimirova@samsmu.ru

Мартынова А.Б. – аспирант кафедры оториноларингологии им. академика И.Б. Солдатова. ORCID: 0000-0001-5851-5670

E-mail: martynova.a.med@yandex.ru

Барбашева С.С. – канд. пед. наук, доцент кафедры иностранных и латинского языков. ORCID: 0000-0002-6236-3726

E-mail: s.s.barbasheva@samsmu.ru

Рукопись получена: 28.10.2022

Рецензия получена: 22.12.2022

Решение о публикации: 23.01.2023

■ Аннотация

Цель – перевод, адаптация и валидация русскоязычной версии опросника пространственного слуха (The Spatial Hearing Questionnaire, SHQ) для уточнения пространственных нарушений слуха.

Материал и методы. После культурной и языковой адаптации опросник SHQ был валидирован методом «тест – ретест» у 35 человек (средний возраст 51,2±15,6 года) в двух группах: I группа – лица с нормальным слухом (17 человек), II группа – лица с хронической сенсоневральной тугоухостью I–IV степени (18 человек).

Результаты. Надежность оценивалась по α -Кронбаха и оказалась равной 0,981, суммарная корреляция – от 0,68 до 0,92. Доказана статистически значимая разница ($p<0,05$) между средним баллом SHQ в группах.

Заключение. Русскоязычная версия опросника SHQ может быть использована в практике врача-оториноларинголога в качестве дополнительного диагностического инструмента нарушений пространственного слуха и на этапе реабилитации слуха.

■ **Ключевые слова:** опросник SHQ, валидация опросника, звуковая локализация, пространственный слух, нарушения слуха.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ХСНТ – хроническая сенсоневральная тугоухость; SHQ – The Spatial Hearing Questionnaire; SSQ – The Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale.

VALIDATION AND PROSPECTS FOR THE USE OF THE RUSSIAN VERSION OF THE SPATIAL HEARING QUESTIONNAIRE (SHQ)

Tatyana Yu. Vladimirova, Anastasiya B. Martynova, Svetlana S. Barbasheva

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Vladimirova TYu, Martynova AB, Barbasheva SS. **Validation and prospects for the use of the Russian version of the Spatial Hearing Questionnaire (SHQ).** *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(1):15-20. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.15-20

■ Information about authors

Tatyana Yu. Vladimirova – PhD, Associate professor, Head of the Otorhinolaryngology Department and Clinic named after academician

I. B. Soldatov. ORCID: 0000-0003-1221-5589 E-mail: t.yu.vladimirova@samsmu.ru

Anastasiya B. Martynova – a postgraduate student of the Otorhinolaryngology Department named after academician I. B. Soldatov.

ORCID: 0000-0001-5851-5670 E-mail: martynova.a.med@yandex.ru

Svetlana S. Barbasheva – PhD, Associate professor, Department of Foreign and Latin Languages. ORCID: 0000-0002-6236-3726

E-mail: s.s.barbasheva@samsmu.ru

Received: 28.10.2022

Revision Received: 22.12.2022

Accepted: 23.01.2023

■ Abstract

Aim – to validate the Russian version of the Spatial Hearing Questionnaire (SHQ) used for clarifying the spatial hearing impairment, translated from English and adapted.

Material and methods. After cultural and linguistic adaptation, the reliability of the Russian version of SHQ was validated using the "test - retest" method in 35 people (mean age 51,2±15,6 years) in two groups: group I - people with normal hearing (17 people), group II - persons with chronic sensorineural hearing loss levels I-IV (18 people).

Results. The reliability was assessed by α -Cronbach and was equal to 0.981, the total correlation values 0.68 - 0.92. There was a statistically significant difference ($p<0.05$) between mean SHQ scores in the two groups.

Conclusion. Based on the results of our study, the Russian version of the SHQ can be used in practice of an otorhinolaryngologist as an additional diagnostic tool for spatial hearing disorders and during the hearing rehabilitation.

- **Keywords:** SHQ, questionnaire validation, sound localization, spatial hearing, hearing loss.
- **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Пространственный слух позволяет понимать речь, идентифицировать звуки и определять локализацию источника в различных ситуациях прослушивания. У пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью (ХСНТ) нарушение пространственного слуха отражается на социальной адаптации, безопасности и слуховом внимании. Существует множество факторов, влияющих на пространственный слух, в том числе тяжесть и симметричность нарушения слуха. Доказано, что проблемы с пространственной обработкой звукового сигнала могут быть связаны с нарушением центральной слуховой обработки [1]. Вместе с тем особенности пространственного слуха крайне важны при составлении индивидуального плана реабилитации пациентов с ХСНТ после подбора технических средств реабилитации.

Субъективные опросники достаточно информативны в понимании трудностей, с которыми сталкиваются пациенты с тугоухостью. Несмотря на многочисленные анкеты, в которых исследуются удовлетворенность пациентов слуховыми аппаратами и другие аспекты потери слуха [2–5], опросников, охватывающих бинауральные слуховые ситуации, недостаточно. Так, W. Noble, K. Ter-Horst и D. Byrne в 1995 году [6] разработали анкету, состоящую из 38 пунктов, касающихся инвалидности, связанной с нарушением локализации и другими способностями к бинауральному слуху. Авторы обнаружили, что способность к локализации, о которой сообщают сами пациенты, значительно коррелировала со способностями слышать речь. В настоящее время репрезентативной является шкала речевых, пространственных и качественных характеристик слуха (SSQ) [7], состоящая из 49 вопросов, которая имеет русскоязычную версию (SSQrus) [8]. Разработаны модификация для оценки компенсации сенсорной дезадаптации с помощью слухового аппарата (SSQ-B) [9], модификация после установки кохлеарного импланта (SSQ-C) [10] и сокращенные формы опросника (SSQ-12, SSQ-6) [11].

В конце 1990-х годов R.S. Tyler и A.E. Perreau разработали опросник пространственного слуха (The Spatial Hearing Questionnaire (SHQ)), охватывающий ситуации бинаурального слушания [12]. Кроме того, по данным авторов, опросник SHQ позволяет дифференцировать поведение пациентов среди пользователей двусторонних / односторонних кохлеарных имплантов и слуховых аппаратов. Опросник SHQ состоит из 24 вопросов, в нем используются восемь подшкал, относящихся к восприятию мужских (п. 1, 5, 9, 13, 17), женских (п. 2, 6, 10, 14, 18) и детских (п. 3, 7, 11, 15, 19) голосов, музыки в тишине (пункты 4, 8, 12, 16 и 20), локализации источника звука (п. 13–24), восприятию целевого сигнала

и шума (п. 5–8) и восприятию пространственно-разделенного целевого сигнала и шума (п. 9–12). Пациенты оценивают каждый вопрос по шкале от 0 до 100, где 0 указывает на очень сложную ситуацию прослушивания, а 100 – на очень легкую ситуацию прослушивания. Общий балл получается путем суммирования баллов по всем 24 вопросам. Ранее опросник SHQ использовался у лиц после подбора технических средств реабилитации, на фоне использования которых происходило улучшение показателей [12]. В то же время по данным A.E. Perreau, et al. (2014) у лиц без нарушения слуха субъективные оценки варьировались в зависимости от различных ситуаций прослушивания: восприятие речи в тишине (98%) было оценено выше, чем локализация источника звука (84%) и восприятие целевого сигнала и шума (85%) [13].

Предыдущие исследования показали, что опросник SHQ является валидным и надежным, имеет высокую внутреннюю согласованность, также хорошо сочетается с другими психометрическими тестами слуха [14]. Хотя первоначальная версия опросника SHQ была разработана на английском языке, SHQ переведен и валидирован на другие языки, включая голландский [15], персидский [16], французский [17], китайский [18] и корейский [19]. Опросник SHQ широко используется после процедуры слухопротезирования [20], при обследовании лиц с нормальным слухом по данным тональной пороговой аудиометрии [13], в скрининге слуховых нарушений [21], что подтверждает его высокую валидность.

Поскольку опросники пространственного слуха являются важными инструментами оценки влияния слуховых нарушений на повседневную жизнь пациента и для контроля реабилитации, а на русском языке достоверных и надежных опросников пространственного слуха недостаточно, валидация русскоязычной версии SHQ имеет первостепенное значение.

ЦЕЛЬ

Перевод, адаптация и валидация русскоязычной версии опросника SHQ для диагностики пространственных нарушений слуха у пациентов с нормой слуха и хронической сенсоневральной тугоухостью и дальнейшая интеграция опросника SHQ в программу реабилитации пациентов после подбора технических средств реабилитации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Культурная и языковая адаптация русскоязычной версии опросника SHQ была проведена в соответствии с международными стандартами и включала несколько этапов [22]. На первом этапе выполнен прямой перевод оригинальной англоязычной версии

Таблица 1 / Table 1

Русскоязычная версия Опросника пространственного слуха (The Spatial Hearing Questionnaire, SHQ)
Russian version of the Spatial Hearing Questionnaire (The Spatial Hearing Questionnaire, SHQ)

№ п/п	Вопрос	Категория	Ответ по шкале от 0 до 100
1	Перед Вами стоит мужчина. Он разговаривает с Вами. В комнате достаточно тихо. Насколько хорошо Вы можете его понимать?	Мужской голос в тишине	
2	Перед Вами стоит женщина. Она разговаривает с Вами. В комнате достаточно тихо. Насколько хорошо Вы можете ее понимать?	Женский голос в тишине	
3	Перед Вами стоит ребенок. Он разговаривает с Вами. В комнате достаточно тихо. Насколько хорошо Вы можете его понимать?	Детский голос в тишине	
4	Вы слушаете музыку комфортной громкости, которая звучит перед Вами. Насколько ясно Вы можете слышать музыку?	Музыка в тишине	
5	Перед Вами стоит мужчина. Он разговаривает с Вами. Прямо за ним громко работает вентилятор. Насколько хорошо Вы можете понимать мужчину?	Человек впереди и шум позади	
6	Перед Вами стоит женщина. Она разговаривает с Вами. Прямо за ней громко работает вентилятор. Насколько хорошо Вы можете понимать женщину?	Женщина впереди и шум позади	
7	Перед Вами стоит ребенок. Он разговаривает с Вами. Прямо за ним громко работает вентилятор. Насколько хорошо Вы можете понимать ребенка?	Ребенок впереди и шум позади	
8	Вы слушаете музыку комфортной громкости, которая звучит перед Вами. Также перед Вами громко работает вентилятор. Вам легко или сложно слышать музыку отчетливо?	Музыка и шум впереди	
9	Перед Вами стоит мужчина. Он разговаривает с Вами. Сбоку громко работает вентилятор. Насколько хорошо Вы можете понимать мужчину?	Человек впереди и шум сбоку	
10	Перед Вами стоит женщина. Она разговаривает с Вами. Сбоку громко работает вентилятор. Насколько хорошо Вы можете понимать женщину?	Женщина впереди и шум сбоку	
11	Перед Вами стоит ребенок. Он разговаривает с Вами. Сбоку громко работает вентилятор. Насколько хорошо Вы можете понимать ребенка?	Ребенок впереди и шум сбоку	
12	Вы слушаете музыку комфортной громкости, которая звучит перед Вами. Сбоку громко работает вентилятор. Вам легко или сложно слышать музыку отчетливо?	Музыка впереди и шум сбоку	
13	Насколько точно Вы можете определить местонахождение мужского голоса, когда Вы не видите мужчину?	Расположение мужского голоса	
14	Насколько точно Вы можете определить местонахождение женского голоса, когда Вы не видите женщину?	Расположение женского голоса	
15	Насколько точно Вы можете определить местонахождение детского голоса, когда Вы не видите ребенка?	Расположение голоса ребенка	
16	Насколько точно Вы можете определить местонахождение источника музыки, скажем, радио, если Вы его не видите?	Расположение музыки	
17	Насколько точно Вы можете определить местоположение мужского голоса, когда он находится позади Вас?	Расположение мужского голоса позади	
18	Насколько точно Вы можете определить местоположение женского голоса, когда он находится позади Вас?	Расположение женского голоса позади	
19	Насколько точно Вы можете определить местоположение детского голоса, когда ребенок находится позади Вас?	Расположение детского голоса позади	
20	Насколько точно Вы можете определить местоположение источника музыки, скажем, радио, когда он находится позади Вас?	Расположение музыки позади	
21	Насколько точно Вы можете определить местонахождение летящего самолета, когда Вы его не видите?	Расположение самолета	
22	Вы слышите шум машины вдалеке, но не видите ее. Насколько точно Вы можете сказать, откуда он исходит?	Направление движения автомобиля	
23	Если бы Вам пришлось встать у дороги и закрыть глаза, насколько точно Вы могли бы сказать, в каком направлении движется машина?	Движение автомобиля	
24	Вы находитесь в комнате дома и слышите громкий звук. Насколько легко Вы можете определить, на каком расстоянии был звук?	Расстояние до источника звука	

опросника SHQ двумя переводчиками – носителями русского языка. Затем два прямых перевода были проверены, сопоставлены и сведены к единому варианту. На втором этапе полученный русскоязычный вариант опросника SHQ был переведен на английский язык двумя независимыми переводчиками, не имеющими представления об оригинальной версии опросника. Далее коллектив, состоящий из ранее указанных переводчиков, провел сравнительную оценку обратного перевода с оригинальным англоязычным опросником SHQ. После устранения несоответствий предложен вариант пробной версии русскоязычного

опросника SHQ. Наконец, на третьем этапе проведен опрос целевой аудитории в возрасте от 18 до 75 лет ($n=15$) для оценки точности, доступности и правильности формулировок. Таким образом была утверждена окончательная версия русскоязычного опросника SHQ, культурно и концептуально эквивалентная оригиналу (таблица 1).

Нами проведено исследование у 35 человек (от 42 до 75 лет, средний возраст $51,2 \pm 15,6$ года) при помощи русскоязычной версии опросника SHQ на базе Клиник Самарского государственного медицинского университета. Условия проведения исследования

Таблица 2 / Table 2

Общие результаты двукратного интервьюирования пациентов при помощи русскоязычной версии опросника SHQ в группах

General results of two-time interviewing of patients using the Russian version of the SHQ questionnaire in groups

№	Подшкалы	Тест I группа (M±SD)	Ретест I группа (κ)	Тест II группа (M±SD)	Ретест II группа (κ)
1	Восприятие мужского голоса	68,2±19,35	0,99	45,15±23,41	0,99
2	Восприятие женского голоса	66,8±13,31	0,99	47,01±26,21	0,99
3	Восприятие детского голоса	66,31±14,33	0,97	46,21±24,82	0,99
4	Музыка в тишине	64,92±18,26	0,99	49,08±22,12	0,96
5	Локализация источника звука	71,09±15,24	0,99	41,19±23,73	0,99
6	Восприятие речи в тишине	80,21±16,23	0,89	55,74±29,64	0,88
7	Восприятие целевого сигнала и шума	62,24±22,12	0,93	42,14±31,27	0,96
8	Восприятие пространственно разделенного целевого сигнала и шума	60,44±17,80	0,86	36,81±30,72	0,8
9	Суммарный средний балл	68,18±14,87	0,79	49,29±22,13	0,81

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, κ – каппа Козна.

соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.) и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 (2003 г.).

Критерии включения в исследование: подписанное добровольное информированное согласие, возраст старше 18 лет, свободное владение русским языком, стабильное соматическое состояние. Поскольку измененная когнитивная функция может влиять на пространственный слух, пациенты также проходили обследование когнитивной сферы с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Пациенты с оценкой по шкале MoCA менее 26 исключались из исследования. Все пациенты самостоятельно ответили на каждый вопрос SHQ. Не было никаких сообщений о затруднениях, и участники не получали никакой помощи в ответах на вопросы.

Дополнительно помимо осмотра лор-органов всем пациентам была выполнена тональная пороговая аудиометрия в расширенном диапазоне частот (до 20 кГц, на Interacoustics AC-40 (Дания)). На основании аудиометрического профиля выделено две группы пациентов: I группа – лица с нормальным слухом (17 человек, из них 9 мужчин и 8 женщин, от 42 до 65 лет, средний возраст 54,4±12,3 года), II группа – лица с хронической сенсоневральной тугоухостью I–IV степени (18 человек, из них 7 мужчин и 11 женщин, от 53 до 75 лет, средний возраст 65,5±10,2 года).

Воспроизводимость опросника SHQ проводили с помощью метода «тест – ретест». Для этого пациентам было предложено самостоятельно заполнить русскоязычную версию опросника SHQ и его повторное

исследование через две недели при отсутствии изменений состояния слуха, в том числе по данным тональной пороговой аудиометрии. Воспроизводимость опросника статистически подтверждалась путем определения коэффициента каппы Козна (κ). Если κ>0,75, согласованность считалась высокой, если 0,4<κ≤0,75 – хорошей, если κ≤0,4 – плохой. Сравнение ответов в исследуемых группах было использовано для оценки валидности русскоязычной версии опросника SHQ.

Статистическая значимость групповых различий проверялась с помощью

U-критерия Манна – Уитни. Уровень значимости был установлен на уровне p≤0,05. Исследование взаимосвязей количественных признаков осуществляли с помощью корреляционного анализа Пирсона. Для всех статистических анализов использовалась лицензированная программа IBM SPSS Statistics, версия 1.0.0.1089.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст обследуемых варьировал от 42 до 75 лет, при этом средний возраст составил 54,2±11,4 года для женщин и 52,8±10,4 года для мужчин. Коэффициент корреляции Пирсона был рассчитан для сравнения возраста с их баллами по опроснику пространственного слуха. Между этими переменными возникла незначительная корреляция – 0,30. Средний балл по опроснику пространственного слуха составил для женщин 68,8±20,5 балла, а для мужчин – 62,6 ±24,7 балла. Это различие также не было статистически значимым (p>0,05). Поскольку в данных не было влияния возраста или пола, результаты были объединены для анализа.

Воспроизводимость опросника SHQ оценивалась путем выполнения коэффициентов α-Кронбаха и общего коэффициента корреляции. Коэффициент α-Кронбаха составил 0,981, что свидетельствует о хорошей внутренней согласованности опросника SHQ на русском языке. Мы также оценили общие коэффициенты корреляции элементов, которые варьировались от 0,68 до 0,92.

Результаты двукратного опроса пациентов в исследуемых группах методом «тест – ретест» по суммарному среднему баллу и субшкалам представлены в таблице 2. Коэффициент каппы Козна в обеих группах варьировал от 0,79 до 0,99, что говорит о достоверно высокой воспроизводимости русскоязычной версии опросника SHQ. При этом все респонденты

подтвердили, что формулировка вопросов не вызвала трудностей для понимания.

Средний порог слышимости по данным тональной пороговой аудиометрии значительно отличался у пациентов с нарушениями слуха по сравнению с пациентами с нормальным слухом и составил $24,26 \pm 9,01$ дБ в I группе и $55,32 \pm 26,33$ дБ во II группе ($p < 0,05$). Средний возраст пациентов, имеющих снижение слуха, был выше, чем у пациентов без тугоухости, и составил $65,5 \pm 10,2$ года и $54,4 \pm 12,3$ года соответственно ($p = 0,048$).

Выявленная нами воспроизводимость русскоязычной версии опросника SHQ является одним из важных показателей его валидности. Оценка валидности показала, что опросник SHQ охватывает все основные частотные характеристики целевых сигналов и ситуаций прослушивания. Существовала статистическая значимость в баллах по опроснику SHQ у пациентов с нормальным слухом по сравнению с пациентами со снижением слуха. Так, суммарный средний балл для I группы составил $68,18 \pm 14,87$ балла в отличие от II группы – $49,29 \pm 22,13$ балла ($p < 0,05$). В обеих группах максимальное количество баллов отмечено по подшкале «Восприятие речи в тишине»: $80,21 \pm 16,23$ балла для I группы и $55,74 \pm 29,64$ балла для II группы. В то же время самые низкие баллы зарегистрированы для подшкалы «Восприятие пространственно разделенного целевого сигнала и шума» – $60,44 \pm 17,80$ балла для I группы и $36,81 \pm 30,72$ балла для II группы. Таким образом, изучение валидности русскоязычной версии опросника SHQ в исследуемых группах показало, что пациенты с нарушением слуховой функции (с I–IV степенью ХСНТ) имели выраженное субъективное нарушение пространственного слуха.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пространственное нарушение слуха может повлиять на несколько аспектов жизни пациентов, включая определение источника звука, понимание речи в шуме и оценку расстояния до звукового сигнала. Поскольку важно оценить пространственный слух пациента в конкретных условиях, исходная англоязычная версия SHQ была разработана с 8 подшкалами.

По сравнению с другими опросниками по пространственному слуху (The Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale) опросник SHQ уделяет особое внимание субъективной слуховой способности в различных частотных диапазонах (оценка восприятия мужского, детского и женского голосов).

По данным нашего исследования, средняя разница в баллах SHQ между женщинами и мужчинами не была статистически значимой. В исследовании, проведенном Tyler, et al., также не было выявлено различий между мужчинами и женщинами [12]. Следовательно, пол не может влиять на оценку SHQ. В нашем исследовании возраст участников

варьировал от 42 до 75 лет. Для оценки влияния возраста на средние баллы по SHQ был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. Корреляции между возрастом и средним баллом по SHQ не было. Этот вывод согласуется с исходным исследованием англоязычной версии SHQ согласно Tyler, et al. [12].

Что касается внутренней согласованности, наше исследование показало высокую внутреннюю согласованность русскоязычной версии SHQ. Значения общей корреляции между пунктами составляли от 0,68 до 0,92. Таким образом, каждый из 24 вопросов сильно коррелировал с общей оценкой пространственного слухового опросника. Коэффициенты корреляции элементов для других языковых версий SHQ были аналогичны коэффициентам нашего исследования: голландский – от 0,65 до 0,90 [15], персидский – от 0,84 до 0,92 [16], французский – от 0,63 до 0,88 [17] и китайский – от 0,75 до 0,92 [18]. В исходной англоязычной версии SHQ сообщалось о коэффициентах корреляции между элементами от 0,41 до 0,88 по Tyler, et al. [12].

Значение α -Кронбаха в русскоязычной версии SHQ составило 0,981, что хорошо согласуется с оригинальным исследованием (0,98) [12]. Согласно голландской [15], персидской [16], французской [17] и китайской [18] версиям, SHQ α -Кронбаха составляет более 0,98, что свидетельствует о хорошей внутренней согласованности. Русскоязычная версия SHQ является надежным инструментом для оценки пространственного слуха.

В нашем исследовании средний суммарный балл SHQ составил для лиц с нормальным слухом $68,18 \pm 14,87$ балла и $49,29 \pm 22,13$ балла – у лиц с I–IV степенью ХСНТ. Все средние баллы по подшкалам были ниже, чем средние баллы участников с нормальным слухом, что согласуется с данными A.E. Perreau, et al. [13]. Таким образом, на пространственную локализацию, безусловно, влияет потеря слуха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования доказали высокую воспроизводимость и валидность русскоязычной версии опросника SHQ, применение которого возможно во врачебной практике в качестве дополнительного диагностического инструмента пространственного слуха. Общий балл по опроснику пространственного слуха дает представление о том, как пациент воспринимает свои способности пространственного слуха. Простота подсчета баллов (100-балльная шкала) и относительная краткость опросника пространственного слуха (24 вопроса) делают его ценным и эффективным инструментом как в качестве диагностики пространственных нарушений, так и на этапах реабилитации слуховой функции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eddins AC, Ozmeral EJ, Eddins DA. How aging impacts the encoding of binaural cues and the perception of auditory space. *Hear Res.* 2018;369:79-89. doi: 10.1016/j.heares.2018.05.001
- Noble W. *Self-assessment of hearing and related function.* Wiley-Blackwell, 1998.
- Ventry IM, Weinstein BE. The hearing handicap inventory for the elderly: a new tool. *Ear Hear.* 1982;3(3):128-34. doi: 10.1097/00003446-198205000-00006
- Walden BE, Demorest ME, Hepler EL. Self-report approach to assessing benefit derived from amplification. *J Speech Hear Res.* 1984;27(1):49-56. doi: 10.1044/jshr.2701.49
- Cox RM, Alexander GC. The abbreviated profile of hearing aid benefit. *Ear Hear.* 1995;16(2):176-86. doi: 10.1097/00003446-199504000-00005
- Noble W, Ter-Horst K, Byrne D. Disabilities and handicaps associated with impaired auditory localization. *J Am Acad Audiol.* 1995;6(2):129-40. PMID: 7772782
- Gatehouse S, Noble W. The Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale (SSQ). *Int J Audiol.* 2004;43(2):85-99. doi: 10.1080/14992020400050014
- Tufatulin GS, Artyushkin SA. Validation of the Russian language version of the SSQ questionnaire. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2016;81(2):17-22. [Туфатулин Г.Ш., Артюшкин С.А. Валидация русскоязычной версии опросника SSQ. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81(2):17-22]. doi: 10.17116/otorino201681217-22
- Jensen N, Akeroyd M, Noble W, Naylor G. Poster: The Speech, Spatial and Qualities of Hearing scale (SSQ) as a benefit measure. *Research Gate.* 2009.
- Slager HK, Jensen J, Kozlowski K, et al. Remote Programming of Cochlear Implants. *Otol Neurotol.* 2019;40(3):e260-e266. doi: 10.1097/MAO.0000000000002119
- Noble W, Jensen NS, Naylor G, et al. A short form of the Speech, Spatial and Qualities of Hearing scale suitable for clinical use: the SSQ12. *Int J Audiol.* 2013;52(6):409-12. doi: 10.3109/14992027.2013.781278
- Tyler RS, Perreau AE, Ji H. Validation of the Spatial Hearing Questionnaire. *Ear Hear.* 2009;30(4):466-74. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181a61efe
- Perreau AE, Spejcher B, Ou H, Tyler R. The spatial hearing questionnaire: data from individuals with normal hearing. *Am J Audiol.* 2014;23(2):173-81. doi: 10.1044/2014_AJA-13-0049
- Zamiri Abdollahi F, Delphi M, Delphi V. The Correlation Analysis Between the Spatial Hearing Questionnaire (SHQ) and the Psychophysical Measurement of Spatial Hearing. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(2):1658-1662. doi: 10.1007/s12070-019-01674-2
- Potvin J, Punte AK, Van de Heyning P. Validation of the Dutch version of the Spatial Hearing Questionnaire. *B-ENT.* 2011;7(4):235-44.
- Delphi M, Zamiri Abdolahi F, Tyler R, et al. Validity and reliability of the Persian version of spatial hearing questionnaire. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:231.
- Moulin A, Richard C. Validation of a French-Language Version of the Spatial Hearing Questionnaire, Cluster Analysis and Comparison with the Speech, Spatial, and Qualities of Hearing Scale. *Ear Hear.* 2016;37(4):412-23. doi: 10.1097/AUD.0000000000000269
- Ou H, Wen B, Perreau A, et al. Validation of the Chinese Translation of the Spatial Hearing Questionnaire and Its Short Form. *Am J Audiol.* 2016;25(1):25-33. doi: 10.1044/2015_AJA-15-0056
- Kong TH, Park YA, Bong JP, Park SY. Validation of the Korean Version of the Spatial Hearing Questionnaire for Assessing the Severity and Symmetry of Hearing Impairment. *Yonsei Med J.* 2017;58(4):842-847. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.842
- Zhang J, Tyler R, Ji H, et al. Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale (SSQ) and Spatial Hearing Questionnaire (SHQ) Changes Over Time in Adults With Simultaneous Cochlear Implants. *Am J Audiol.* 2015;24(3):384-97. doi: 10.1044/2015_AJA-14-0074
- Ou H, Perreau A, Tyler RS. Development of a Shortened Version of the Spatial Hearing Questionnaire (SHQ-S) for Screening Spatial-Hearing Ability. *Am J Audiol.* 2017;26(3):293-300. doi: 10.1044/2017_AJA-17-0030
- Maneesriwongul W, Dixon JK. Instrument translation process: a methods review. *J Adv Nurs.* 2004;48(2):175-86. doi: 10.1111/j.1365-2648.2004.03185.x

■ Автор для переписки

Владимирова Татьяна Юльевна
Адрес: Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Tatyana Yu. Vladimirova
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

E-mail: t.yu.vladimirova@samsmu.ru

3.1.7. СТОМАТОЛОГИЯ / DENTISTRY

УДК 616.314.4-031:611.716.1]-089.23:57.087.1

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.21-24

БИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВЕРХНЕЙ ЗУБНОЙ ДУГИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛИЙ ПОЛОЖЕНИЯ КРОНОК КЛЫКОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Д.А. Русанова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

Для цитирования: Русанова Д.А. Биометрические параметры верхней зубной дуги у пациентов со стабильным результатом ортодонтического лечения аномалий положения коронок клыков верхней челюсти. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):21-24. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.21-24

■ Сведения об авторе

Русанова Д.А. – аспирант кафедры детской стоматологии и ортодонтии. ORCID: 0000-0002-1321-4871 E-mail: rurusanovs@gmail.com

Рукопись получена: 30.11.2022

Рецензия получена: 12.01.2023

Решение о публикации: 16.01.2023

■ Аннотация

Цель – дать оценку метрическим параметрам верхнего зубного ряда у пациентов со стабильным результатом ортодонтического лечения аномалий положения коронок клыков верхней челюсти в отдаленные сроки наблюдения.

Материал и методы. Проведено открытое, проспективное, когортное, клинико-инструментальное исследование. Проанализированы 126 клинических случаев пациентов в возрасте от 18 до 44 лет с завершённым ортодонтическим лечением аномалий положения коронок клыков верхней челюсти, удовлетворительным эстетическим и функциональным результатом. Продолжительность ретенционного периода составила от 5 до 10 лет. Критериям включения в исследование соответствовали 75 пациентов.

Результаты. Исследование показало, что биометрические параметры зубных дуг после окончания ортодонтического лечения не всегда соответствуют индивидуальной норме пациента. Увеличение трансверсального размера верхнего зубного ряда в области премоляров определено у 44 пациентов (58,6%), незначительное сужение в области первых моляров у 34 пациентов (45,4%), удлинение или укорочение фронтального отдела зубной дуги у 32 (42,7%) и 23 (30,6%) пациентов соответственно. При пропорциональности мезиодистальных размеров резцов верхней и нижней челюстей (индекс Тона $1,34 \pm 0,03$) и относительной макродентии клыков нижней челюсти (переднее соотношение по Болтону $81,0 \pm 3,2\%$), функционально оптимальным результатам ортодонтического лечения соответствует симметричное положение коронок клыков верхней челюсти и величина ротационного угла $28,0 \pm 2,1^\circ$.

Заключение. Эстетически удовлетворительным и функционально стабильным результатам ортодонтического лечения пациентов с аномалиями положения коронок клыков верхней челюсти в период ретенции соответствуют следующие биометрические параметры верхней зубной дуги и/или их комбинация: удлинение фронтального отдела, увеличение трансверсального размера в области первых премоляров и уменьшение в области первых моляров при сохранении индивидуальной нормы межклыковой ширины. Стабильность результатов ортодонтического лечения у пациентов с аномалиями положения клыков и формы и/или размера зубных дуг обеспечивается максимально возможным нивелированием нарушений анатомо-топографических норм положения зубов.

■ **Ключевые слова:** аномалии положения клыков; верхняя челюсть; биометрические параметры зубной дуги; ортодонтическое лечение; ретенционный период; стабильный результат.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

BIOMETRIC PARAMETERS OF THE UPPER DENTAL ARCH IN PATIENTS WITH A STABLE RESULT OF ORTHODONTIC TREATMENT OF ABNORMAL POSITION OF THE CROWNS OF THE MAXILLARY CANINES

Darya A. Rusanova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (Perm, Russia)

Citation: Rusanova DA. Biometric parameters of the upper dental arch in patients with a stable result of orthodontic treatment of abnormal position of the crowns of the maxillary canines. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(1):21-24. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.21-24

■ Information about author

Darya A. Rusanova – a postgraduate student of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics. ORCID: 0000-0002-1321-4871 E-mail: rurusanovs@gmail.com

Received: 30.11.2022

Revision Received: 12.01.2023

Accepted: 16.01.2023

■ Abstract

Aim – to evaluate the metric parameters of the upper dentition in patients with a stable result of orthodontic treatment of anomalies in the position of the crowns of the upper canines in the long-term follow-up period.

Material and methods. We conducted an open study on a sample of patients after orthodontic treatment using clinical and instrumental methods. We analyzed 126 clinical cases of patients aged from 18 to 44 years with completed orthodontic treatment of abnormal position of the crowns of the maxillary canines with satisfactory aesthetic and functional results. The duration of the retention period ranged from 5 to 10 years. 75 patients met the inclusion criteria for the study.

Results. The study showed that the biometric parameters of the dental arches after the end of orthodontic treatment did not always correspond to the individual norm of a patient. An increase in the transversal size of the upper dentition in the region of the premolars was determined in 44 patients (58.6%), a slight narrowing in the region of the first molars in 34 patients (45.4%), lengthening or shortening of the anterior part of the dental arch in 32 (42.7%) and 23 (30.6%) patients, respectively. With the proportionality of the mesio-distal dimensions of the incisors of the upper and lower jaws (Tonn's Index 1.34 ± 0.03) and the relative macrodontia of the canines of the lower jaw (anterior Bolton's ratio $81.0 \pm 3.2\%$), the symmetrical position of the crowns of canines of the upper jaw and the value of the rotational angle of $28.0 \pm 2.1^\circ$ corresponded to the functionally optimal results of orthodontic treatment.

Conclusion. Aesthetically satisfactory and functionally stable results of orthodontic treatment of patients with anomalies in the position of the crowns of the maxillary canines during the retention period correspond to the following biometric parameters of the upper dental arch and / or their combination: lengthening of the anterior region, an increase in the transversal size in the region of the first premolars and a decrease in the region of the first molars in maintaining the individual norm of intercanine width. The stability of the results of orthodontic treatment in patients with anomalies in the position of the canines and the shape and / or size of the dental arches is ensured by the maximum possible leveling of violations of the anatomical and topographic norms of the teeth position.

■ **Keywords:** canine abnormal position; upper jaw; dental arch biometric parameters; orthodontic treatment; retention period; stable result.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Личная неудовлетворенность пациента положением отдельных зубов и эстетикой лица отражается на качестве жизни, вследствие чего возникает социальная дезадаптация, а изменение положения отдельных зубов, в частности клыков верхней челюсти, приводит к возникновению морфологических и миофункциональных нарушений [1–5]. Вопрос о правильном и стабильном положении клыков верхней челюсти после ортодонтического лечения остается открытым. Актуальные исследования отечественных авторов показали, что наиболее благоприятным для ортодонтической коррекции и достижения стабильных результатов временем является пик пубертатного скачка [6, 7]. Одним из главных условий успешного ортодонтического лечения лиц с завершённым ростом лицевого скелета является тщательное планирование лечения с прогнозированием желаемых результатов [8–12].

Несмотря на стремление к персонализации подхода к лечению каждого пациента, среди ортодонт сохраняется конвергенция мнений о стремлении к единственному идеальному результату. Индивидуализация параметров зубочелюстной системы, основанная на результатах клинических, графических и биометрических методов исследования, при обоснованном выборе тактики ортодонтического лечения позволяет достичь оптимальной функциональной окклюзии, конгруэнтности окклюзионных взаимоотношений зубных рядов и стабильности морфологических, функциональных и эстетических параметров [13].

ЦЕЛЬ

Дать оценку метрическим параметрам верхнего зубного ряда у пациентов со стабильным результатом ортодонтического лечения аномалий положения

коронки клыков верхней челюсти в отдаленные сроки наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы 126 клинических случаев пациентов с завершённым ортодонтическим лечением аномалий положения коронки клыков верхней челюсти. Средняя продолжительность ретенционного периода составила $6,0 \pm 2,7$ года. Дизайн исследования: открытое, проспективное, когортное, клинико-инструментальное.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 44 лет, аномалии положения коронки клыков верхней челюсти в анамнезе, ортодонтическое лечение без удаления комплектных зубов, продолжительность ретенционного периода более 5 лет, удовлетворительное восприятие результатов ортодонтического лечения пациентом.

Критерии невключения в исследование: возраст младше 18 или старше 44 лет; зубочелюстные аномалии, отличные от аномалий положения коронки клыков верхней челюсти в анамнезе; ортодонтическое лечение с удалением комплектных зубов; активное ортодонтическое лечение на момент исследования, неполный комплект медицинской документации.

Методы исследования: клинический, биометрия контрольно-диагностических моделей челюстей пациентов после ортодонтического лечения. Определены мезиодистальные размеры резцов верхней и нижней челюстей и их пропорциональность, трансверсальные размеры верхней зубной дуги, длина верхней зубной дуги во фронтальном отделе. Проведена оценка симметричности положения клыков, также измерен ротационный угол R, образованный линией, соединяющей середины вестибулярной и небной поверхностей коронки

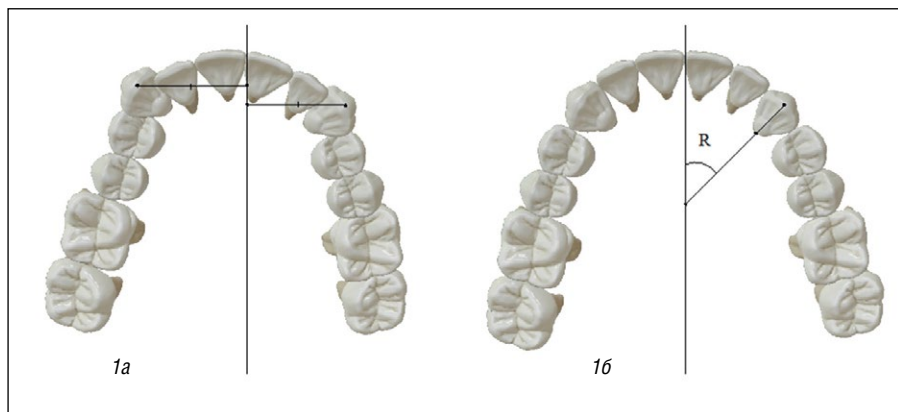


Рисунок 1. Определение пространственного положения клыков верхней челюсти: а – оценка симметричности, б – измерение ротационного угла.

Figure 1. Determination of the spatial position of the maxillary canines: а – assessment of symmetry, б – measurement of the rotational angle.

клыка, и линией, обозначающей проекцию срединного небного шва (рисунок 1а, 1б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с целью работы из 126 обследованных критериям включения соответствовали 75 пациентов (28 мужчин, 47 женщин), средний возраст $34,2 \pm 2,6$ года.

Выявлены следующие изменения параметров верхнего зубного ряда: расширение относительно индивидуальной нормы в области клыков на $1,0 \pm 0,2$ мм ($n=8$, 10,7%), первых премоляров на $3,0 \pm 0,5$ мм ($n=44$, 58,6%), первых моляров на $1,5 \pm 0,6$ мм ($n=14$, 18,6%); сужение относительно индивидуальной нормы в области первых премоляров на $2,0 \pm 0,75$ мм ($n=3$, 4,0%), первых моляров на $3,5 \pm 1,5$ мм ($n=34$, 45,4%), уменьшения трансверсального размера зубного ряда в области клыков не выявлено; соответствие ширины зубного ряда индивидуальной норме в области клыков ($n=67$, 89,3%), первых премоляров ($n=28$, 37,4%), первых моляров ($n=27$, 36,0%); изменение сагиттального размера верхней зубной дуги: удлинение на $3,0 \pm 1,2$ мм ($n=32$, 42,7%), укорочение на $2,0 \pm 0,4$ мм ($n=23$, 30,6%); соответствие индивидуальной норме ($n=20$, 26,7%). Результаты биометрии контрольно-диагностических моделей пациентов после ортодонтического лечения с удовлетворительным, стабильным результатом представлены в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

Биометрические параметры верхнего зубного ряда у пациентов со стабильным результатом ортодонтического лечения (n, %)

Biometric parameters of the upper dentition in patients with a stable result of orthodontic treatment (n, %)

Параметр	Уменьшение показателя относительно индивидуальной нормы	Соответствие показателя индивидуальной норме	Увеличение показателя относительно индивидуальной нормы
Ширина зубной дуги в области клыков	-	67; 89,3	8; 10,7
Ширина зубной дуги в области первых премоляров	3; 4,0	28; 37,4	44; 58,6
Ширина зубной дуги в области первых моляров	34; 45,4	27; 36,0	14; 18,6
Длина фронтального отдела зубной дуги	23; 30,6	20; 26,7	32; 42,7

После ортодонтического лечения аномалий положения коронок клыков верхней челюсти при стабильном результате наиболее часто определяется сочетание расширения верхнего зубного ряда в области первых премоляров, незначительного сужения в области первых моляров и удлинения фронтального отдела при соответствии ширины зубной дуги в области клыков индивидуальной норме ($n=32$, 42,7%).

Индекс соответствия мезиодистальных размеров нижних и верхних резцов составил $1,34 \pm 0,03$, что характеризует их пропорциональность и нормодонтизм. Переднее соотношение по Болтону $81,0 \pm 3,2\%$, что свидетельствует об увеличении мезиодистальных размеров клыков нижней челюсти при средней ширине коронок клыков верхней челюсти $8,0 \pm 1,2$ мм. Функционально оптимальным результатам ортодонтического лечения соответствует симметричное расположение клыков верхней челюсти относительно линии срединного небного шва, равная величина перпендикулярных отрезков, опущенных от середины вестибулярной поверхности клыка, и величина угла R, образованного линией, соединяющей середины вестибулярной и небной поверхностей коронки клыка, и линией, обозначающей проекцию срединного небного шва, $28,0 \pm 2,1^\circ$.

ВЫВОДЫ

1. Стабильность результатов ортодонтического лечения у пациентов с аномалиями положения коронок клыков верхней челюсти, ассоциированных с изменением формы и размера зубной дуги, обеспечивается устранением нарушений анатомо-топографических норм положения зубов.

2. Функционально стабильным и эстетически удовлетворительным результатам лечения пациентов с аномалиями положения коронок клыков верхней челюсти в ретенционном периоде соответствуют

следующие биометрические параметры верхней зубной дуги: удлинение фронтального отдела, увеличение трансверзального размера в области первых премоляров и уменьшение в области первых моляров при сохранении индивидуальной нормы межклыковой ширины.

3. Симметричное расположение клыков верхней челюсти относительно средней линии и угол ротации коронок, равный $28,0 \pm 2,1^\circ$, обеспечивают оптимальную функциональность окклюзии в ретенционном периоде ортодонтического лечения.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Becker A. *Orthodontic Treatment of Impacted Teeth*. Wiley-Blackwell, 2012.
2. Ishmurzin PV. Influence of orthodontic treatment on quality of life index in patients with temporomandibular joint dysfunction. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2012;1(40):41-43. (In Russ.). [Ишмурзин П.В. Влияние ортодонтического лечения на показатели качества жизни пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2012;1(40):41-43].
3. Davydov BN, Domenyuk DA, Dmitrienko SV, et al. Morphometric analysis of relationships of basic dimensions of dental arches taking into account individual gnathic types. *Medicinskij alfavit*. 2019;1(5):37-44. (In Russ.). [Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., и др. Морфометрический анализ взаимоотношений базовых размеров зубных дуг с учетом индивидуальных гнатических типов. *Медицинский алфавит*. 2019;1(5):37-44]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-5(380)-37-44
4. Ishmurzin PV, Danilova MA. Functional disorders of patients with transversal occlusion anomalies. *Ortodontiya*. 2004;3-4:47. (In Russ.). [Ишмурзин П.В., Данилова М.А. Функциональные нарушения у пациентов с трансверзальными аномалиями окклюзии. *Ортодонтия*. 2004;3-4:47].
5. Ishmurzin PV, Konkova AM. Evaluation of the aesthetics of the profile of the nasolabial complex of young people. *Actual problems in dentistry*. 2018;14(1):106-109. (In Russ.). [Ишмурзин П.В., Конькова А.М. Оценка эстетики профиля назолабиального комплекса у лиц молодого возраста. *Проблемы стоматологии*. 2018;14(1):106-109]. doi: 10.24411/2077-7566-2018-000019
6. Miresmaeili A, Farhadian N, Mollabashi V, et al. Web-based evaluation of experts' opinions on impacted maxillary canines forced eruption using CBCT. *Dental Press J Orthod*. 2015;20(3):163-169.
7. van der Linden D, Frans PGM. *Development of the Human Dentition*. Quintessence Publ. Comp. Inc., 2016.
8. Danilova MA, Ishmurzin PV, Zakharov SV. Use of maxilla, mandible and temporomandibular joint geometrical models for maxillary complex description in norm and at distal occlusion. *Ortodontiya*. 2012;1(57):15-19. (In Russ.). [Данилова М.А., Ишмурзин П.В., Захаров С.В. Применение геометрических моделей верхней и нижней челюстей, височно-нижнечелюстного сустава для описания изменений челюстного комплекса в норме и при дистальной окклюзии. *Ортодонтия*. 2012;1(57):15-19].
9. Milutinovic J, Zelic K, Nedeljkovic N. Evaluation of Facial Beauty Using Anthropometric Proportions. *The Scientific World Journal*. 2014;428250. doi: 10.1155/2014/428250
10. Danilova MA, Khalova YuS, Ishmurzin PV. Treatment approaches to patients with distal occlusion. *Ortodontiya*. 2019;4(88):41-50. (In Russ.). [Данилова М.А., Ишмурзин П.В., Халова Ю.С. Принципы и методы лечения пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов. *Ортодонтия*. 2019;4(88):41-50].
11. Megrabyan OA, Ishmurzin PV. Treatment management of patients with mandibular micrognathia and retrognathism in incompleting facial skeleton growth period. *Actual problems in dentistry*. 2019;15(3):103-109. (In Russ.). [Меграбян О.А., Ишмурзин П.В. Тактика лечения ретро- и микрогнатии нижней челюсти у пациентов с незавершенным ростом лицевого скелета. *Проблемы стоматологии*. 2019;15(3):103-109]. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-3-103-109
12. Aksakalli S, Demir A. Facial soft tissue changes after orthodontic treatment. *Niger J Clin Pract*. 2014;17(3):282-286. doi: 10.4103/1119-3077.130226
13. Proffit WR, Fields HWJr, Sarver DM. *Contemporary Orthodontics*. Elsevier, 2012.

■ Автор для переписки

Русанова Дарья Александровна
Адрес: Пермский государственный медицинский университет,
ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, Россия, 614000.

■ Corresponding Author

Darya A. Rusanova
Address: Perm State Medical University,
26 Petropavlovskaya st., Perm, Russia, 614000.

E-mail: rurusanovs@gmail.com

3.4.2. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ / PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, PHARMACOGNOSY

УДК 615.074

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.25-30

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ЭПОКСИДИРОВАНИЯ ПРИ АНАЛИЗЕ ТЕРПЕНОИДОВ

А.М. Агафонов¹, И.П. Ремезова², Л.С. Аносова¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава ДНР (Донецк, Россия)

²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Пятигорск, Россия)

Для цитирования: Агафонов А.М., Ремезова И.П., Аносова Л.С. Применение реакции эпексидирования при анализе терпеноидов. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):25-30. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.25-30

■ Сведения об авторах

Агафонов А.М. – ассистент кафедры фармацевтической и медицинской химии. ORCID: 0000-0002-0682-1366

E-mail: Chuh2008@yandex.ru

Ремезова И.П. – д-р фарм. наук, профессор кафедры токсикологической и аналитической химии. ORCID: 0000-0003-3456-8553

E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru

Аносова Л.С. – ассистент кафедры фармацевтической и медицинской химии. ORCID: 0000-0002-9380-4619

E-mail: apteka-NaNya@yandex.ru

Рукопись получена: 29.09.2022

Рецензия получена: 02.11.2022

Решение о публикации: 02.11.2022

■ Аннотация

Цель работы – определить степень ненасыщенности некоторых терпеноидов и эфирных масел с помощью перокси-карбоновых кислот.

Материал и методы. В исследовании были использованы линалоол, мирцен, лимонное масло. Реакция эпексидирования проводилась при помощи пироксидекановой кислоты. Избыток кислоты определялся йодометрическим титрованием.

Результаты. Разработана методика определения йодного числа для эфирного масла. Рассчитаны йодные числа для некоторых терпеноидов (линалоол, мирцен) и лимонного масла. Рассчитаны константы скорости реакций.

■ **Ключевые слова:** терпеноиды; эпексидирование; пероксикислота; линалоол; мирцен; лимонное масло.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

БАВ – биологически активное вещество; ТСХ – тонкослойная хроматография.

THE EPOXIDATION REACTION IN THE ANALYSIS OF TERPENOIDS

Aleksei M. Agafonov¹, Irina P. Remezova², Lyudmila S. Anosova¹

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky (Donetsk, Russia)

²Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University (Pyatigorsk, Russia)

Citation: Agafonov AM, Remezova IP, Anosova LS. The epoxidation reaction in the analysis of terpenoids. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(1):25-30. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.25-30

■ Information about authors

Aleksei M. Agafonov – assistant of the Department of Pharmaceutical and Medical Chemistry. ORCID: 0000-0002-0682-1366

E-mail: Chuh2008@yandex.ru

Irina P. Remezova – PhD, Professor of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry. ORCID: 0000-0003-3456-8553

E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru

Lyudmila S. Anosova – assistant of the Department of Pharmaceutical and Medical Chemistry. ORCID: 0000-0002-9380-4619

E-mail: apteka-NaNya@yandex.ru

Received: 29.09.2022

Revision Received: 02.11.2022

Accepted: 02.11.2022

■ Abstract

Aim – to determine the degree of unsaturation of some terpenoids and essential oils using peroxycarboxylic acids.

Material and methods. The following terpenoids were used in the study: linalool, myrcene, lemon oil. The epoxidation reaction was carried out using pyroxydecanoic acid. The excess acid was measured by iodometric titration.

Results. A method for determining the iodine number for essential oil was developed. Iodine numbers were calculated for some terpenoids (linalool, myrcene) and lemon oil. The reaction rate constants were calculated.

■ **Keywords:** terpenoids; epoxidation; peroxic acid; linalool; myrcene; lemon oil.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

Эфирные масла, а также лекарственные и биологически активные вещества (БАВ) с ненасыщенными связями нашли широкое применение в фармации как вспомогательные вещества при создании мягких лекарственных форм, так и в качестве активных действующих веществ лекарственных препаратов [1–4]. Широкое применение лекарственных средств на основе растительных масел в терапии различных заболеваний, специфичность состава и свойств, отношение к окислению требуют строгой регламентации и оценки показателей их качества, установления срока годности и контроля за условиями хранения.

Среди методов анализа ненасыщенных соединений, основанных на реакции присоединения, наиболее распространенным является метод определения йодного числа – количества йода в граммах, которое присоединяется в определенных условиях к 100 г органического вещества [5]. В частности, йодное число представляет собой важный показатель оценки качества жирных масел, позволяющий судить об их способности к окислению и полимеризации. Общий недостаток его определения заключается в склонности галогена замещаться в цепи углеводорода одновременно с присоединением к двойным связям. Это приводит к получению завышенных результатов анализа. Поэтому данный метод имеет ограниченное применение. В частности, он не может быть использован для характеристики степени ненасыщенности эфирных масел. Альтернативой ему является способ определения ненасыщенности, основанный на реакции эпексидирования, который не имеет таких недостатков.

Важным показателем качества эфирных масел являются значения характерных величин так называемых чисел [6]. Для характеристики эфирных масел используются кислотное, перекисное числа [7]. Среди определяемых важных физико-химических показателей характеристики качества эфирных масел может быть так называемое йодное число, которое характеризует степень ненасыщенности эфирного масла. Это позволяет не только подтвердить сделанную по результатам инструментальных методов оценку качества масла (дополнительно засвидетельствовать косвенным методом его подлинность), исключить фальсификацию или порчу во время хранения, но и осуществить количественное определение основного (одного или нескольких) компонента продукта или индивидуального натурального душистого вещества, полученного из масла.

Метод определения кислородных чисел путем титрования на примере надбензойной кислоты впервые предложил немецкий химик Мейервейн с соавт. в 1924 году [8]. Расчет кислородных чисел осуществлялся на основании экспериментальных данных, выраженных абсолютным снижением содержания «активного кислорода» в 1,00 мл раствора (по данным йодометрического титрования). Полученные

результаты пересчитывались на йод и сравнивались с йодными числами, определенными по Вийсу.

ЦЕЛЬ

Изучение реакции эпексидирования пероксикислотой ненасыщенных соединений терпеновой структуры и возможности применения в фармацевтическом анализе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Линалоол (3,7-диметил-1,6-октадиен-3-ол) с содержанием основного действующего вещества $\geq 97,0\%$, плотность 0,858–0,868 г/см³, производства Sigma-Aldrich.

Мицен (7-метил-3-метил-1,6-октадиен) с содержанием основного действующего вещества $\geq 90,0\%$, плотность 0,794 г/см³, производства Sigma-Aldrich.

Лимонное масло – жидкость желтого цвета с сильным запахом лимона, плотность 0,895–0,91 г/см³, производства Flora Secret, ООО «ПКК «ДНД» сер. 0815.

Пероксидекановая кислота (пероксикаприновая), $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$, Mr 188 г/моль, pKa 8,5, полученная по методике [9]. Содержание основного вещества, по данным йодометрического титрования, составляло 98–101%. Строение пероксикарбоновой кислоты подтверждается результатами йодометрического титрования (определение активного кислорода), ИК-спектроскопии.

Кислота уксусная «х.ч.», содержание основного действующего вещества не менее 98%, производства ООО «Биохим», Донецк.

Кислота уксусная разведенная: смешивают 31,3 мас. ч. уксусной кислоты и 68,7 мас. ч. воды очищенной. Содержание уксусной кислоты 29,5–30,5%.

Калий йодида раствор. 10 г калий йодида растворяют в только что прокипяченной и охлажденной воде и доводят объем раствора дистиллированной водой до 100 мл. Раствор должен быть бесцветным.

0,1 М раствор натрия тиосульфата соответствовал требованиям Государственной фармакопеи РФ XIV изд.

Для проведения реакции использовали конические колбы на 75 мл с притертыми пробками. Мерная посуда и вспомогательные вещества класса А (1 класс), которые отвечали требованиям Государственной фармакопеи РФ XIV изд. [10].

Для нагрева и поддержания необходимой температуры реакционной смеси использовали воздушный термостат ТС – 80М (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ»).

Строение полученных продуктов эпексидирования доказывали функциональным и элементарным анализом, а также с помощью ИК-спектроскопии [11].

Методика определения ненасыщенности посредством пероксидекановой кислоты. Около 0,1 г масла (точная навеска) растворяют в конической колбе объемом 75 мл с притертой пробкой в 25,0 мл хлороформа или дихлорметана (или другом органическом растворителе во время изучения влияния природы

растворителя на кинетику реакции эпексидирования), вносят около 0,2 г (точная навеска) перокси-декановой кислоты, закупоривают колбу, тщательно взбалтывают и начинают отсчет времени (включают хронометр).

В коническую колбу с помощью пипетки отбирают 1,00 мл полученного раствора, добавляют при интенсивном взбалтывании 4 мл разбавленной уксусной кислоты и 1 мл 10% раствора калий йодида, а затем свободный йод сразу же титруют 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата.

Затем реакционную смесь оставляют на 0,5–2 ч, после чего повторяют определение «активного кислорода», как описано выше. Кислородное число (число граммов кислорода, поглощенного 100 г пробы, или поглощенного кислорода) с учетом пероксидного числа рассчитывали по формуле:

$$\text{Кислородное число} = \frac{(V_0 - V_1 - V_2) \times K \times 25 \times 0,1 \times 8 \times 100}{m \times 1000} \quad (1)$$

V_0 – объем раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование в контрольном опыте (на содержание пероксикислоты – без пробы определяемого соединения), мл; V_1 – объем раствора натрия тиосульфата, израсходованный на титрование остатка пероксикислоты в опыте с пробой ненасыщенного определяемого соединения, мл; V_2 – объем раствора натрия тиосульфата, затраченный на титрование в опыте с пробой определяемого соединения (без пероксикислоты на пероксиды), мл; 0,1 – молярная концентрация раствора натрия тиосульфата; m – навеска, г; 1000 – коэффициент пересчета в г; 8 – молярная масса эквивалента кислорода, г/моль ($f = \frac{1}{2}$); K – коэффициент поправки концентрации раствора натрия тиосульфата до 0,1000 моль/л; 100 – перерасчет на 100 г масла.

Расчет йодного числа осуществляли по формуле:

$$\text{Йодное число} = \frac{(V_0 - V_1) \times 0,1 \times K \times 126,93 \times V \times 100}{m \times 1000} \quad (2)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения кинетики индивидуальных ненасыщенных соединений терпеноидной структуры при температуре 298 К в среде хлористого метилена представлены на **рисунках 1–5**. Они свидетельствуют о том, что кинетика реакций ациклических монотерпеноидов и окислителя в среде метиленхлорида подчиняется кинетическому уравнению второго порядка. Для каждого объекта определяли оптимальное время прохождения реакции, устанавливали стехиометрическое соотношение и рассчитывали йодное число (I).

Анализ линалоола. При анализе линалоола получили следующую кинетическую кривую, представленную на **рисунке 1**.

Из рисунка 1 следует, что время прохождения реакции составляет не более 10 минут. Было установлено, что на 1 моль линалоола расходуется 1 моль пероксикислоты. Содержание основного действующего

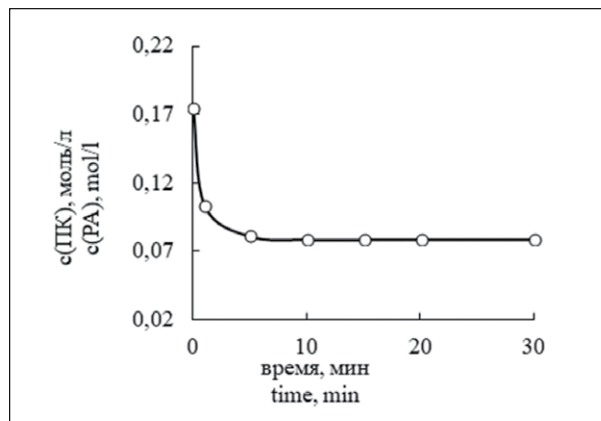


Рисунок 1. Кинетическая кривая реакции эпексидирования линалоола пероксиоктановой кислотой в среде метиленхлорида при 298 К.

Figure 1. The kinetic curve of linalool epoxidation with the peroxyoctanoic acid in the methylene chloride medium at 298 K.

вещества при температуре 298 К через 10 мин было рассчитано по формуле (1):

$$w = \frac{(V_0 - V_1) \times 0,1 \times K \times M \times V \times 100}{2 \times m \times 1000} = \frac{(3,45 - 1,62) \times 0,1000 \times 154,24 \times 10 \times 100}{2 \times 0,13880 \times 1000} = 101,7\%.$$

($n=5$; $P=0,95$; $RSD=1.45\%$; ($\delta < RSD$))

Йодное число рассчитали согласно вышеупомянутой методике по формуле (2).

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \times 0,1 \times K \times 126,93 \times V \times 100}{m \times 1000} = \frac{(3,45 - 1,62) \times 0,1000 \times 126,93 \times 10 \times 100}{0,13880 \times 1000} = 167,35$$

Теоретически рассчитанное йодное число равно 164,6.

Подтверждение порядка реакции эпексидирования линалоола представлено на **рисунке 2**.

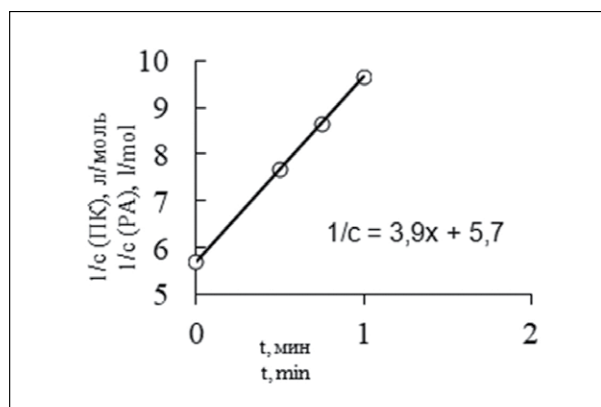


Рисунок 2. Обращенно-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпексидирования линалоола пероксиоктановой кислотой ($k_{эф}=3,9 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (298 К)).

Figure 2. The reverse concentration anamorphosis of the kinetic curve of linalool epoxidation with the peroxyoctanoic acid ($k_{ef} = 3.9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (298 K)).

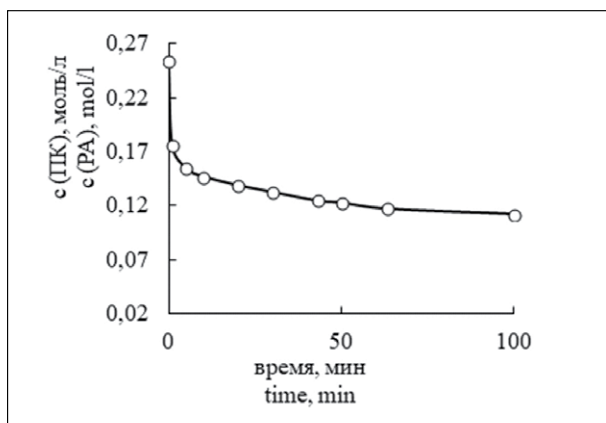


Рисунок 3. Кинетическая кривая реакции эпексидирования β -мирцена пероксиоктановой кислотой в среде метилехлорида при 298 К.

Figure 3. The kinetic curve of β -myrcene epoxidation with the peroxyoctanoic acid in the methylene chloride medium at 298 K.

Из рисунка 2 следует, что кинетика реакции подчиняется уравнению второго порядка: обращенно-концентрационная анаморфоза кинетической кривой является линейной функцией.

Установлено, что наиболее высокая скорость реакции достигнута в среде метилехлорида (рисунок 2) и составила $3,9 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Анализ проводился при оптимальной температуре, при которой не наблюдается термического разрушения реагентов [12].

Анализ β -мирцена. При изучении реакции эпексидирования β -мирцена пероксиоктановой кислотой в среде метилехлорида при 298 К были получены следующие результаты (рисунок 3).

График кинетической кривой (рисунок 3) эпексидирования β -мирцена свидетельствует о том, что время, которое необходимо для прохождения реакции, составляет около 60 минут. Расчет субстанции β -мирцена в %:

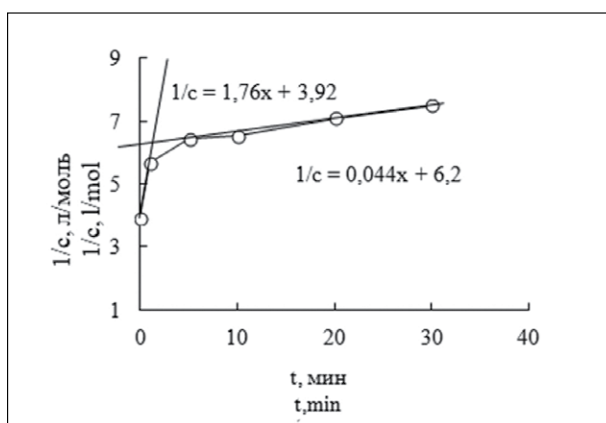


Рисунок 4. Обращенно-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпексидирования β -мирцена пероксиоктановой кислотой при 298 К.

Figure 4. The reverse concentration anamorphosis of the kinetic curve of β -myrcene epoxidation with the peroxyoctanoic acid at 298 K.

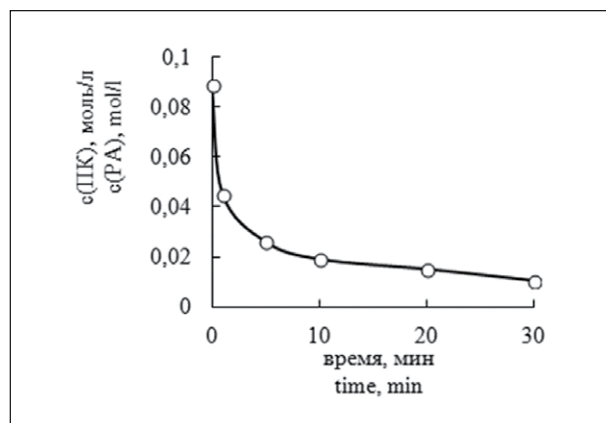


Рисунок 5. Кинетическая кривая реакции эпексидирования лимонного масла пероксидекановой кислотой в среде метилехлорида при 297 К.

Figure 5. The kinetic curve of lemon oil epoxidation with the peroxydecanoic acid in the methylene chloride medium at 297 K.

$$w = \frac{(V_0 - V_1) \times 0,1 \times K \times M \times V \times 100}{2 \times m \times 1000} =$$

$$= \frac{(5,10 - 1,95) \times 0,1000 \times 136,23 \times 10 \times 100}{2 \times 0,10825 \times 1000} = 99,1\%$$

($n=5$; $P=0,95$; $RSD=1.96\%$; ($\delta < RSD$))

Расчет йодного числа:

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \times 0,1 \times K \times 126,93 \times V \times 100}{m \times 1000} =$$

$$= \frac{(5,10 - 1,95) \times 0,1000 \times 126,93 \times 10 \times 100}{0,10825 \times 1000} = 369$$

Теоретически рассчитанное йодное число β -мирцена составляет 372,7 г / на 100 г.

В результате изучения кинетики (рисунок 4) эпексидирования йодометрическим титрованием было доказано, что на 1 моль β -мирцена расходуются 2 моль пероксикислоты: объем титранта найден путем пересечения экстраполярных участков кинетических кривых.

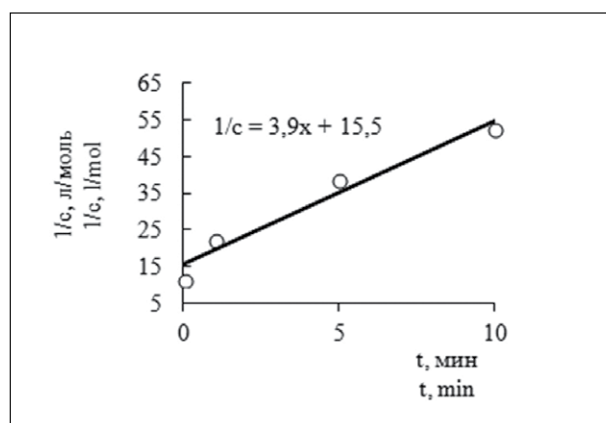


Рисунок 6. Обращенно-концентрационная анаморфоза кинетической кривой реакции эпексидирования лимонного масла при 297 К ($k_{\text{эф}}=3,9 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$).

Figure 6. The reverse concentration anamorphosis of the kinetic curve of lemon oil epoxidation at 297 K ($k_{\text{ef}} = 3.9 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$).

Представленные данные на рисунке 4 свидетельствуют о том, что первая стадия эпексидирования характеризуется более высокой скоростью реакции ($1,76 \text{ л-моль}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$), а скорость реакции второй стадии эпексидирования несколько ниже и составляет $0,044 \text{ л-моль}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$.

Анализ лимонного масла. При изучении реакции эпексидирования лимонного масла пероксидекановой кислотой в среде метилхлорида при 297 К был получен следующий график кинетической кривой (рисунк 5).

Представленные на рисунке 5 данные свидетельствуют о том, что время проведения анализа составляет 30 мин при температуре 297 К .

Практически рассчитанное йодное число (I) по формуле (2):

$$I = \frac{(V_0 - V_1) \times 0,1 \times K \times 126,93 \times V \times 100}{m \times 1000} = \\ = \frac{(1,77 - 0,01) \times 0,1000 \times 126,93 \times 20 \times 100}{0,1840 \times 1000} = 243$$

($n=5$; $P=0,95$; $RSD=2,9\%$; ($\delta < RSD$))

Обращенно-концентрационная анаморфоза кинетической кривой эпексидирования лимонного масла является линейной функцией (рисунк 6). Эффективная константа скорости реакции составляет $3,9 \text{ л-моль}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$.

Кинетика реакции эпексидирования эфирного масла в среде метилхлорида также подчиняется кинетическому уравнению второго порядка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из полученных результатов, йодные числа, теоретически рассчитанные и практически полученные, близки по значению. Таким образом, в представленной работе показана возможность использования реакции эпексидирования с помощью относительно стабильной высшей пероксикарбоновой кислоты – пероксиоктановой – для определения степени ненасыщенности некоторых терпеноидов и эфирных масел, распространенных в медицине [13]. Определение йодного числа эфирных масел, как и жирных кислот, косвенным методом, основанным на реакции эпексидирования с последующим преобразованием в йодное число, является довольно ценной количественной характеристикой оценки качества тестируемых масел, наряду с кислотным числом и другими показателями.

Йодные числа при характеристике эфирных масел определять не принято [7]. Вещества изопреновой структуры, которые входят в состав эфирных масел, проявляют высокую активность в реакциях замещения галогенами, а также дополнительно подвергаются окислению (например, альдегидные группировки). Очевидно, это приводит к перерасходу галогена, а затем – к получению завышенных – ложных результатов анализа по степени ненасыщенности масел. Для идентификации эфирных масел используют либо

относительное значение времени удерживания отдельных компонентов, либо сравнение хроматографических профилей с эталонной хроматограммой. Также допускается определение подлинности масел методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), а при возможности – методом хромато-масс-спектрографии или другими инструментальными методами (УФ-, ИК-, ЯМР-спектрографии и др.) [7, 14, 15].

Использованная нами методика более быстрого способа (не дающего завышенных результаты) определения степени ненасыщенности БАВ и природных масел может применяться не только для жирных масел, но и для эфирных масел [16]. В силу вариативности химического состава эфирных масел, так же, как и жирных, методика подразумевает некий диапазон значений йодного числа. На данный момент степень ненасыщенности для эфирных масел не регламентируется. Нами рассчитаны йодные числа для некоторых терпеноидов (линалоол, мирцен) и лимонного масла. Время прохождения реакции не превышает 30 мин при комнатной температуре. Найденные йодные числа соответствуют теоретически рассчитанным числам, которые могут быть использованы как дополнительный показатель при контроле качества субстанций и лекарственных форм. Кинетические кривые реакций эпексидирования указывают на кинетические уравнения второго порядка. Рассчитанные константы скорости реакций (для линалоола – $3,9 \text{ л-моль}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ (298 К), мирцена (до монооксида) – $1,76 \text{ л-моль}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ (298 К), эпексид мирцена (до диэпоксида) – $0,044 \text{ л-моль}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ (298 К), лимонное масло – $3,9 \text{ л-моль}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ (297 К)) позволяют подтвердить относительную быстроту проведения анализа.

Результаты изучения влияния природы растворителя и температуры в растворе метилхлорида на кинетику эпексидирования объектов исследования свидетельствуют, что при нагревании до 38°C достигается наибольшая скорость реакции. Однако при таких условиях наблюдается заметное термическое разложение самой пероксикислоты. При 13°C скорость реакции эпексидирования значительно снижается, но при этом разложения пероксидекановой кислоты не фиксируется. Данный метод определения степени ненасыщенности был применен и для жирных масел, эти результаты отражены в работе [12].

Как нами было установлено, $0,3\text{--}0,5\%$ растворы пероксикислоты в хлороформе или дихлорметане являются достаточно устойчивыми при комнатной температуре в использовании их для анализа, продолжительность которого может превышать даже несколько часов [12]. Именно в этих растворителях достигается наивысшая скорость окисления при одновременном обеспечении количественной стехиометрии реакции эпексидирования ненасыщенных связей терпеноидов (мирцен, линалоол), что позволяет определять степень ненасыщенности эфирных масел.

ВЫВОДЫ

Предложены методики количественного определения степени ненасыщенности (определение йодного числа) некоторых терпеноидов (линалоола, мирцена), а также лимонного масла по реакции эпексидирования пероксидекановой кислотой в среде метилхлорида, которые могут быть использованы при контроле качества субстанций и лекарственных форм на их основе, поскольку фармакопейных методов определения ряда эфирных масел в настоящее время не существует. Предложенная нами титриметрическая методика может быть принята за основу метода определения суммы ненасыщенных БАВ в эфирных маслах.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pashtekij VS, Nevkrytaya NV. The use of essential oils in medicine, aromatherapy, veterinary medicine and crop production (review). *Taurida herald of the agrarian sciences*. 2018;1(13):16-32. (In Russ.). [Паштецкий В.С., Невкрытая Н.В. Использование эфирных масел в медицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве (обзор). *Таврический вестник аграрной науки*. 2018;1(13):16-32]. doi: 10.25637/TVAN2018.01.02
2. Ponomareva EI, Molokhova EI, Kholov AK. Application of essential oils in pharmacy. *Modern problems of science and education*. 2015;4. (In Russ.). [Пономарева Е.И., Молохова Е.И., Холов А.К. Применение эфирных масел в фармации. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21156> (accessed: 07/23/2022).
3. Tikhomirov AA. Principles of using essential oils for medical purposes. In: Collection of scientific works of the State Nikitsky Botanical Garden. 2014;139:116-126. (In Russ.). [Тихомиров А.А. Принципы использования эфирных масел для медицинских целей. В кн.: Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада. 2014;139:116-126].
4. Asbahani AE, et al. Essential oils: From extraction to encapsulation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;483:220-243.
5. General Pharmacopoeial Article 1.2.3.0005.15 Iodine number. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. M., 2018. (In Russ.). [ОФС.1.2.3.0005.15 Йодное число. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М., 2018].
6. Melentyeva TA, Rudakova IL, Samylin IA. Development

of general pharmacopoeia articles on the determination of quality indicators of fatty and essential oils. *Pharmacy*. 2007;2:3-4. (In Russ.). [Мелентьева Т.А., Рудакова И.Л., Самылина И.А. Разработка общих фармакопейных статей по определению показателей качества жирных и эфирных масел. *Фармация*. 2007;2:3-4].

7. General Pharmacopoeial Article 1.5.2.0001.15 Essential oils. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 2. M., 2018. (In Russ.). [ОФС. Эфирные масла. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М., 2018].
8. Meerwein H, Gérard LI. Über die Anlagerung von Alkoholen an Camphen. *Ann*. 1924;435:174-189.
9. Parker WE, Ricciuti C, Ogg C. Peroxides II. Preparation, Characterization and Polarographic Behavior of Longchain Aliphatic Peracids. *J Amer Chem Soc*. 1955;77:4037-4041.
10. General Pharmacopoeial Article 1.1.0022.18 Measured utensils. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. M., 2018. (In Russ.). [ОФС.1.1.0022.18 Мерная посуда. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М., 2018].
11. Chulanovsky V.M. *Infrared absorption spectra of polymers and excipients*. L.: Chemistry, 1969. (In Russ.). [Чулановский В.М. *Инфракрасные спектры поглощения полимеров и вспомогательных веществ*. Л.: Химия, 1969].
12. Blazhevsky ME, Agafonov OM. Quantitative determination of unsaturation of fatty oils by the reaction of epoxidation with peroxidecanoic acid. *Aktual'ni pitannya farmaceutichnoi i medicinoi nauki ta praktiki*. 2011;24(3):4-9. (In Ukr.) [Блажевский М.Е., Агафонов О.М. Кількісне визначення ненасиченості жирних олій за реакцією епоксидування пероксидекановою кислотою. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2011;24(3):4-9].
13. Khalil N, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of selected Apiaceous fruits. *Fut J Pharmaceut Sci*. 2018;4:88-92.
14. Seguru NV, Rudakova IL, Vandyshv VV, Samylin IA. Methods of quality control of essential oils. *Pharmacy*. 2005;3:3-5. (In Russ.). [Сергура Н.В., Рудакова И.Л., Вандышев В.В., Самылина И.А. Методы контроля качества эфирных масел. *Фармация*. 2005;3:3-5].
15. Lapko IV, Aksenova YuB, Kuznetsova OV, et al. Essential oils: methods for determining authenticity and detecting falsification. Review. *Analytics and control*. 2019;23(4):444-475. (In Russ.). [Ляпко И.В., Аксенова Ю.Б., Кузнецова О.В., и др. Эфирные масла: методы определения подлинности и выявления фальсификации. Обзор. *Аналитика и контроль*. 2019;23(4):444-475]. doi: 10.15826/analitika.2019.23.4.010
16. Blazhevskiy MYe, Agafonov OM, et al. Quantitative determination of essential oil terpenoids by the reaction of epoxidation with peroxy decanoic acid. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014;6(3):1286-1293.

■ Автор для переписки

Аносова Людмила Сергеевна
Адрес: Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, пр. Ильича, 16, г. Донецк, Россия, 283003.

■ Corresponding Author

Lyudmila S. Anosova
Address: Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky,
16 Ilyich ave., Donetsk, Russia, 283003.

E-mail: apteka-NaNya@yandex.ru

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОБЕГОВ БОЯРЫШНИКА МЯГКОВАТОГО

Н.А. Волкова, В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.А. Андреев, А.В. Куркина, С.В. Первушкин, А.И. Агапов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Волкова Н.А., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Андреев А.А., Куркина А.В., Первушкин С.В., Агапов А.И. Морфолого-анатомическое исследование побегов боярышника мягковатого. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):31-35. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.31-35

■ Сведения об авторах

Волкова Н.А. – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. ORCID: 0000-0002-7820-7074

E-mail: n.a.volkova@samsmu.ru

Куркин В.А. – д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии.

ORCID: 0000-0002-7513-9352 E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Правдивцева О.Е. – д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии.

ORCID: 0000-0003-3318-3168 E-mail: o.e.pravdivtseva@samsmu.ru

Андреев А.А. – студент института фармации. ORCID: 0000-0002-5328-1710 E-mail: andreevarkadii2@gmail.com

Куркина А.В. – д-р фарм. наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологий.

ORCID: 0000-0002-5028-9186 E-mail: a.v.kurkina@samsmu.ru

Первушкин С.В. – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологий.

ORCID: 0000-0002-7000-271X E-mail: s.v.pervushkin@samsmu.ru

Агапов А.И. – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры медицинской химии. ORCID: 0000-0001-5487-8992

E-mail: a.i.agapov@samsmu.ru

Рукопись получена: 29.09.2022

Рецензия получена: 02.11.2022

Решение о публикации: 03.12.2022

■ Аннотация

Цель работы – проведение морфолого-анатомического исследования высушенных побегов боярышника мягковатого, собранного на стадии цветения растения.

Материалы и методы. В работе были использованы побеги боярышника мягковатого, собранные на стадии цветения в Ботаническом саду Самарского университета. Микропрепараты погружали в спирто-водно-глицериновую смесь (1:1:1). Для определения лигнифицированных элементов стеблей и цветоножек использовали раствор 2% сернистого анилина в 50% этаноле. Образцы сырья рассматривали при дневном свете с использованием лупы, а также бинокля Motic DM-39C-N9GO-A. Микроскопическое исследование проводили в проходящем и отраженном свете с использованием цифрового микроскопа марки Carl Zeiss Primo Star 415500-0057-000 (Imaging Software for Microscopy ZEN core V2.7).

Результаты. Изучение анатомо-морфологических свойств побегов боярышника показало, что наиболее характерной чертой побегов боярышника мягковатого является обильное опушение простыми волосками. Кроме того, по краю листовых пластинок, прицветников и чашелистиков имеются многоклеточные железки с коричневым содержимым.

Заключение. Впервые описана петиолярная анатомия черешка листа боярышника полумягкого. Данные исследования позволяют выявить характерные изменения проводящей системы листа. Проведение морфолого-анатомического анализа позволяет выявить черты сходства боярышника полумягкого среди близкородственных видов.

■ **Ключевые слова:** *Crataegus submollis* Sarg., цветки, листья, стебли, побеги, морфолого-анатомический анализ.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY OF *CRATAEGUS SUBMOLLIS* SARG. SHOOTS

Nadezhda A. Volkova, Vladimir A. Kurkin, Olga E. Pravdivtseva, Arkadii A. Andreev, Anna V. Kurkina, Sergei V. Pervushkin, Albert I. Agapov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Volkova NA, Kurkin VA, Pravdivtseva OE, Andreev AA, Kurkina AV, Pervushkin SV, Agapov AI. *Morphological and anatomical study of Crataegus submollis* Sarg. shoots. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(1):31-35. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.31-35

■ Information about authors

Nadezhda A. Volkova – a postgraduate student of the Department of Pharmacognosy with Botany and the Basics of Phytotherapy.

ORCID: 0000-0002-7820-7074 E-mail: n.a.volkova@samsmu.ru

Vladimir A. Kurkin – PhD, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and the Basics of Phytotherapy.

ORCID: 0000-0002-7513-9352 E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Olga E. Pravdivtseva – PhD, Associate professor, Professor of the Department of Pharmacognosy with Botany and the Basics of Phytotherapy.

ORCID: 0000-0003-3318-3168 E-mail: o.e.pravdivtseva@samsmu.ru

Arkadii A. Andreev – a student of the Institute of Pharmacy. ORCID: 0000-0002-5328-1710 E-mail: andreevarkadii2@gmail.com

Anna V. Kurkina – PhD, Associate professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course of Biotechnologies.

ORCID: 0000-0002-5028-9186 E-mail: a.v.kurkina@samsmu.ru

Sergei V. Pervushkin – PhD, Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course of Biotechnologies.

ORCID: 0000-0002-7000-271X E-mail: s.v.pervushkin@samsmu.ru

Albert I. Agapov – PhD, Professor, Professor of the Department of Medical Chemistry. ORCID: 000-0003-3592-7749

E-mail: a.i.agapov@samsmu.ru

Received: 29.09.2022

Revision Received: 02.11.2022

Accepted: 03.12.2022

■ Abstract

Aim – to conduct a morphological and anatomical study of dried shoots of soft hawthorn collected during the flowering period.

Material and methods. The shoots of soft hawthorn were collected during the flowering period in the Botanical Garden of Samara University. The micro-preparations were immersed in an alcohol-water-glycerin mixture (1:1:1). To determine the lignified elements of stems and pedicels, a solution of 2% aniline sulfate in 50% ethanol was used. The samples of raw material were examined in daylight using a magnifying glass and a "Motic DM-39C-N9GO-A" binocular. The microscopic examination was performed in transmitted and reflected light using a digital microscope Carl Zeiss Primo Star 415500-0057-000 (Imaging Software for Microscopy ZEN sose V2.7).

Results. The study of anatomical and morphological properties of hawthorn shoots revealed their most characteristic feature – the abundant pubescence with simple hairs. In addition, the edge of the leaf blades, bracts and sepals had multicellular glands with brown contents.

Conclusion. The anatomy of the petiole of the hawthorn leaf was described for the first time. The study allows us to identify characteristic changes in the conducting system of the leaf. The morphological and anatomical analysis allows us to identify the common features of the semi-soft hawthorn and closely related species.

■ **Keywords:** *Crataegus submollis* Sarg., flowers, leaves, stems, shoots, morphological and anatomical analysis.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственное растительное сырье широко используется в современной фармацевтической промышленности для получения целого ряда лекарственных растительных препаратов, эффективных при многих заболеваниях и оказывающих минимальные побочные действия. На сегодняшний день одной из актуальных задач фармации является поиск новых перспективных лекарственных растений. Одними из таких растительных объектов являются представители рода Боярышник (*Crataegus* L.) семейства *Rosaceae*.

Различные виды рода Боярышник (*Crataegus* sp.) широко применяются в мировой медицинской практике [1]. Различные препараты на основе сырья боярышника используются преимущественно в качестве кардиотонических («Боярышника плодов настойка») и успокаивающих средств («Ново-Пассит») [1, 2]. В качестве сырья применяются плоды, цветки и листья боярышника [1, 2, 3]. Перспективным видом сырья также являются побеги боярышника, собранные на стадии цветения [2, 4].

В Российской Федерации находят применение 12 видов боярышника [1]. Среди них имеются как дикорастущие, так и культивируемые представители рода *Crataegus* L. Однако не все из них широко встречаются на территории нашей страны. При этом на территории РФ широко культивируется боярышник мягковатый (полумягкий) (*Crataegus submollis* Sarg.), не относящийся к фармакопейным растениям [5]. Этот вид отличается быстрым ростом и высокой урожайностью. Сравнительный фитохимический анализ, проведенный нами ранее, показал сходство химического состава сырья боярышника мягковатого (полумягкого) (*Crataegus submollis* Sarg.) и боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), типичного для РФ [6]. Также ранее нами было показано наличие антидепрессантного действия для жидких экстрактов на основе высушенных цветущих побегов боярышника мягковатого и боярышника кроваво-красного [2, 7]. Процесс получения новых

лекарственных препаратов начинается с разработки подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья, в том числе изучения морфолого-анатомических свойств нового вида сырья. Ранее фитохимические и анатомо-морфологические признаки листьев некоторых видов боярышника изучались российскими учеными [4, 8, 9], однако в отношении цветущих побегов боярышника мягковатого данная работа проведена не была.

ЦЕЛЬ

Морфолого-анатомическое исследование высушенных побегов боярышника мягковатого, собранных на стадии цветения растения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы побеги боярышника мягковатого, собранные на стадии цветения в Ботаническом саду Самарского университета. Заготавливались лишь неодревесневшие части цветущих побегов. Побеги были высушены на воздухе без доступа прямых солнечных лучей и использованы для определения морфологических и микроскопических признаков. Морфолого-анатомический анализ проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания [1]. Микропрепараты погружали в спирто-водно-глицериновую смесь (1:1:1). Для определения лигнифицированных элементов стеблей и цветоножек использовали раствор 2% сернокислого анилина в 50% этиловом спирте.

Образцы сырья рассматривали при дневном свете с использованием лупы, а также бинокляра Motic DM-39C-N9GO-A. Для определения размеров частей сырья использовали измерительную линейку, а также программное оборудование цифрового бинокляра Motic DM-39C-N9GO-A. Окраску образцов выявляли визуально при дневном освещении, запах – при разламывании образцов сырья, оценивались также вкусовые характеристики сырья (в виде водного извлечения). Микроскопическое

исследование проводили в проходящем и отраженном свете с использованием цифрового микроскопа марки Carl Zeiss Primo Star 415500-0057-000 (Imaging Software for Microscopy ZEN core V2.7).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание морфологических признаков сырья. Высушенные побеги боярышника мягковатого, собранные на стадии цветения, представляют собой смесь недревесневших побегов, отдельных листьев, цветков, бутонов и других частей растений (**рисунок 1**). Сырье имеет специфичный запах. Вкус водного извлечения слабо-горьковатый.

Стебель ребристый, зеленого цвета имеет 2–5 см в длину и покрыт простыми волосками. На стебле, особенно в нижней части, хорошо заметны чечевички коричневого цвета.

Листья побегов, собранных на стадии цветения, имеют в очертании яйцевидную форму и расположены на побегах поочередно. В период цветения растения листья боярышника мягковатого еще не сформированы полностью.

Листья состоят из черешка и листовой пластинки с прилистником. Все части листа густо опушены простыми волосками. Длина черешков – 2–3 см. Прилистники серповидной формы с железисто-пильчатым краем. Листовые пластинки насыщенного зеленого цвета с острой верхушкой и 3–4 парами коротких острых лопастей. Они зубчатые или двоякозубчатые по краю и имеют ширококлиновидное основание. По краю листовых пластинок имеются темные точки. Листовые пластинки имеют 3–7 см в длину и 2–5 см в ширину, сверху имеют более темную окраску, чем снизу.

Цветки собраны в щитковидные соцветия, состоящие из 10–15 цветков. Цветки пятичленные с чашечкой, венчиком, длинными цветоносами и прицветниками. Все части цветков, кроме лепестков, тычинок и пестиков, имеют войлочное опушение. Лепестки белого цвета, 20 тычинок, столбиков – 3–5. Присутствуют нераспустившиеся бутоны.

Описание микроскопических признаков. Листовая пластинка боярышника мягковатого имеет дорзовентральное строение и перистое жилкование.

При рассмотрении верхнего эпидермиса листовых пластинок видны многоугольные клетки со слабоизвилистой клеточной стенкой и четко видимыми утолщениями (**рисунок 2.1**). Эпидермис нижней стороны состоит из клеток с сильноизвилистыми стенками, также там встречаются многочисленные устьица (**рисунок 2.2**). На обеих сторонах листа и на черешке листа встречаются простые тонкостенные волоски, окруженные розеткой, приподнятой над эпидермисом. По краю листа можно заметить сидячие железки с коричневым содержимым (**рисунок 2.3**).

На поперечном срезе черешка листа обнаруживается закрытый коллатеральный пучок, который разделяется в апикальной части (**рисунки 2.4, 2.5,**



Рисунок 1. Внешний вид высушенных побегов боярышника мягковатого.

Figure 1. Appearance of dried shoots of *Crataegus submollis* Sarg.

2.6). Контурсы базальной, медиальной и апикальной частей черешка листа на поперечном сечении имеют различные очертания: от почти овальной формы в основании до квадратной в середине и неровно-ребристой в верхней части. Проводящий пучок также меняет форму по мере приближения к листовой пластинке. В базальной части черешка он полулунной формы, в средней и апикальной частях принимает подковообразную форму. Поверхности черешка листа густо покрыты простыми волосками.

На поперечном срезе листа боярышника мягковатого через жилку хорошо заметен проводящий коллатеральный пучок полулунной формы (**рисунок 2.7**). Прилистники по краям и даже на поверхности имеют многоклеточные головчатые железки с коричневым содержимым. У основания прилистника железки расположены на оттянутых многоклеточных ножках (**рисунок 2.8**).

Эпидермис стебля состоит из плотно сомкнутых вытянутых клеток, на которых начинают формироваться чечевички (**рисунок 2.9**). Стебель покрыт простыми волосками, на поперечном срезе под слоем эпидермиса заметен слой угловой колленхимы. В основной паренхиме легко заметны открытые коллатеральные пучки, расположенные в центре органа по кругу (**рисунок 2.10**). Пучки армированы со стороны флоэмы слоем склеренхимы, которая легко окрашивается раствором сернокислого анилина в желтый цвет. Такое же окрашивание можно наблюдать и у лигнифицированных элементов ксилемы (**рисунок 2.10**).

Эпидермис внутренней стороны лепестков имеет сосочковидные выросты (**рисунок 2.11**). Основание чашечки густо усажено простыми волосками (**рисунок 2.12**). На чашелистиках также встречаются многочисленные простые одноклеточные волоски, устьица и железки (**рисунок 2.13**). Железки имеют многоклеточную ножку и многоклеточную головку с коричневым содержимым.

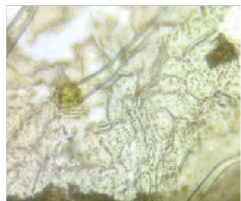
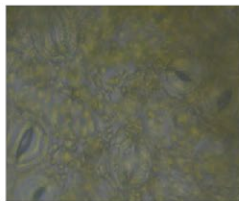
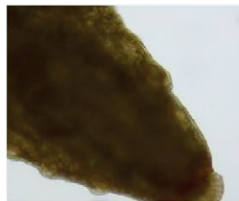
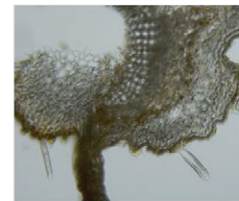
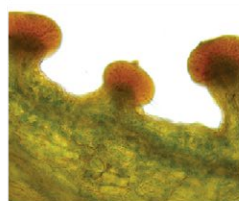
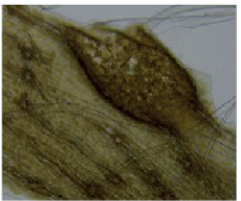
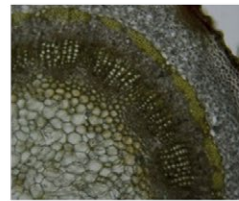
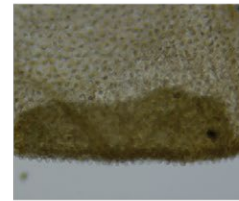
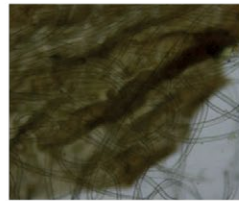
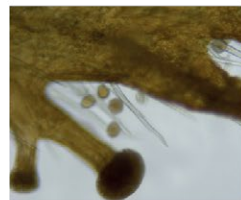
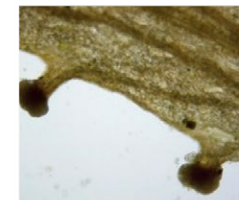
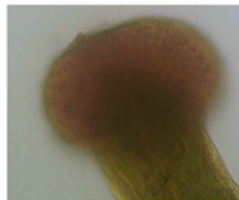
 2.1. Эпидермис верхней части листа ×40. 2.1. Epidermis of the upper part of the leaf ×40.	 2.2. Эпидермис нижней части листа ×40. 2.2. Epidermis of the lower part of the leaf ×40.	 2.3. Железка по краю листа ×10. 2.3. Gland on the edge of leaf ×10.	 2.4. Поперечный срез черешка листа (базальная часть) ×4. 2.4. Cross section of leaf petiole (basal part) ×4.
 2.5. Поперечный срез черешка листа (медиальная часть) ×4. 2.5. Cross section of leaf petiole (medial part) ×4.	 2.6. Поперечный срез черешка листа (апикальная часть) ×4. 2.6. Cross section of leaf petiole (apical part) ×4.	 2.7. Поперечный срез через жилку листа ×10. 2.7. Cross-section through the leaf vein ×10.	 2.8. Край прилистника ×10. 2.8. The edge of the stipule ×10.
 2.9. Эпидермис стебля ×10. 2.9. Stem epidermis ×10.	 2.10. Поперечный срез стебля ×10. 2.10. Cross section of the stem ×10.	 2.11. Фрагмент лепестка ×10. 2.11. Fragment of a petal ×10.	 2.12. Эпидермис чашечки ×10. 2.12. Epidermis of the calyx ×10.
 2.13. Край чашелистика ×10. 2.13. The edge of the sepal ×10.	 2.14. Поперечный срез цветоножки ×10. 2.14. Cross section of the pedicel ×10.	 2.15. Основание прицветника ×10. 2.15. Bract base ×10.	 2.16. Железка на ножке ×40. 2.16. Gland on the leg ×40.

Рисунок 2. Микроскопические признаки побегов боярышника мягковатого.

Figure 2. Microscopic characteristics of shoots of *Crataegus submollis* Sarg.

Цветоножка на поперечном срезе имеет черты сходства со стеблем (рисунок 2.14). Под слоем эпидермиса, покрытым кутикулой, обнаруживаются слой колленхимы и слой основной паренхимы. На поверхности цветоножки также встречаются простые волоски. Проводящая система представлена открытыми коллатеральными проводящими пучками, расположенными по центру.

Прицветники состоят из вытянутых клеток, по краям которых расположены железки с коричневым содержимым. По краю основания прицветника железки расположены на оттянутых, иногда

изогнутых многоклеточных ножках, в апикальной части железки сидячие (рисунки 2.15, 2.16).

Во всех частях сырья имеются друзы оксалата кальция. На препаратах заметны пыльцевые зерна желтого цвета (рисунок 2.13).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ микроскопических признаков побегов боярышника мягковатого и сырья других видов, описанных в литературе, позволяет сделать вывод о некоторых чертах сходства с другими близкородственными представителями [4, 8, 9]. Характер верхнего и нижнего эпидермиса листа, наличие сидячих железок по краям листа, сосочковидные выросты на эпителии лепестков типичны для многих представителей рода (*Crataegus* sp.). Характерными являются изменения формы проводящего пучка черешка листа боярышника мягковатого.

При этом имеются некоторые отличительные черты, типичные для *Crataegus submollis* Sarg. К последним относится обильное опушение простыми волосками стеблей, листьев, цветоложа и чашелистиков. Железки на ножке сосредоточены на чашелистиках, прицветниках и прилистниках. Наличие большого количества железок на чашелистиках боярышника мягковатого является яркой чертой, позволяющей отличить его от аналогичных видов сырья боярышника [4, 8, 9]. Результаты исследования морфолого-анатомических признаков цветущих побегов боярышника мягковатого будут включены в проект фармакопейной статьи на данное сырье.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный морфолого-анатомический анализ побегов боярышника мягковатого позволил выявить черты сходства и отличия с другими видами рода (*Crataegus* sp.).

2. К отличительным признакам побегов боярышника мягковатого относятся обильное опушение простыми волосками подавляющего большинства частей сырья. Также по краю листовых пластинок, прицветников и чашелистиков имеются многоклеточные железки с коричневым содержимым.

3. Впервые описана петиолярная анатомия черешка листа боярышника полумягкого, позволяющая выявить характерные изменения проводящего пучка по мере продвижения от базальной к апикальной части черешка листа.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Russian Federation State Pharmacopeia. XIVth edition. M., 2018. (In Russ.). [Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. М., 2018]. Available et: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
2. Kurkin VA, Pravdivtseva OE, Shaikhutdinov IKh, et al. *Species*

of the genus Crataegus L.: standardization and development of drugs. Samara, 2020. (In Russ.). [Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Шайхутдинов И.Х., и др. *Виды рода боярышник (Crataegus L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов*. Самара, 2020].

3. European Pharmacopoeia. 6th Ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2008.
4. Sagaradze VA, Babaeva EY, Kalenikova EI. The authentication criteria of the promising form of raw material – *Crataegus* flowers with leaves. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2017;2:26-31. (In Russ.). [Сагарадзе В.А., Бабаева Е.Ю., Каленикова Е.И. Установление подлинности перспективного вида лекарственного сырья – цветков с листьями боярышника. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2017;2:26-31].
5. Trees and bushes of the USSR. Moscow–Leningrad, 1954. Vol. 3. (In Russ.). [Деревья и кустарники СССР. Москва–Ленинград, 1954. Т. 3].
6. Morozova TV, Kurkin VA, Pravdivtseva OE, et al. Comparative phytochemical study of fruits, cormus and flowers of some species of the genus hawthorn. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2018;1-2:22-25. (In Russ.). [Морозова Т.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., и др. Сравнительное фитохимическое исследование плодов, побегов и цветков некоторых видов рода боярышник. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;1-2:22-25].
7. Morozova TV, Kurkin VA, Zajceva EN, et al. Antidepressant activity of *Crataegus sanguinea* Pall. extracts. *Pharmacy*. 2017;4:37-39. (In Russ.). [Морозова Т.В., Куркин В.А., Зайцева Е.Н., и др. Антидепрессантная активность экстрактов боярышника кроваво-красного. *Фармация*. 2017;4:37-39].
8. Sagaradze VA, Babaeva EYu, Ufimov RA, et al. Total flavonoids in *Crataegus* “flowers with leaves” raw material of Russian flora. *Chemistry of plant raw material*. 2018;4:95-104. (In Russ.). [Сагарадзе В.А., Бабаева Е.Ю., Уфимов Р.А., и др. Содержание флавоноидов в цветках с листьями боярышников (*Crataegus* L.) флоры РФ. *Химия растительного сырья*. 2018;4:95-104].
9. Khasanova SR, Krivoshechekov SV, Kudashkina NV, et al. Study on the polysaccharides of *Crataegus sanguinea* (*Rosaceae*) leaves from flora of Bashkortostan Republic. *Rastitelnye resursy*. 2015;3:397-406. (In Russ.). [Хасанова С.Р., Кривошечиков С.В., Кудашкина Н.В., и др. Компонентный состав полисахаридного комплекса листьев *Crataegus sanguinea* (*Rosaceae*) из флоры Республики Башкортостан. *Растительные ресурсы*. 2015;3:397-406].

■ Автор для переписки

Волкова Надежда Александровна
Адрес: Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Nadezhda A. Volkova
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

E-mail: n.a.volkova@samsmu.ru

ПОЛУЧЕНИЕ СОРБЕНТОВ ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ

М.Н. Качалкин, А.В. Воронин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Качалкин М.Н., Воронин А.В. Получение сорбентов для твердофазной экстракции бензойной кислоты из водных растворов. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):36-40. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.36-40

■ Сведения об авторах

Качалкин М.Н. – аспирант кафедры химии Института фармации. ORCID: 0000-0003-4356-9435

E-mail: m.n.kachalkin@samsmu.ru

Воронин А.В. – д-р фарм. наук, доцент, директор Института фармации. ORCID: 0000-0002-8472-3796

E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru

Рукопись получена: 15.10.2022

Рецензия получена: 16.01.2023

Решение о публикации: 06.02.2023

■ Аннотация

Цель – получение и определение некоторых свойств сорбентов на основе этилцеллюлозы для твердофазной экстракции бензойной кислоты из водных растворов.

Материал и методы. Для получения сорбентов для твердофазной экстракции были использованы следующие реактивы: этилцеллюлоза, меди сульфат пентагидрат, натрия гидроксид, бензойная кислота, вода очищенная, спирт этиловый 95%. Полученные образцы сорбентов на основе этилцеллюлозы исследовали методом ИК-спектроскопии с Фурье преобразованием на спектрометре Agilent Cary 630 FTIR. Регистрацию и первичную обработку ИК-спектров, статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Agilent Microlab PC Expert. Оценку сорбционной емкости сорбентов для ТФЭ проводили в динамическом режиме. Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Измерение удельной поверхности синтезированных сорбентов проводили методом низкотемпературной азотной порометрии с применением приближения Брунауэра – Эммета – Теллера на приборе Autosorb 1 с использованием программного обеспечения Quantachrome ASIWin по известной методике.

Результаты. Предложена методика получения сорбента для твердофазной экстракции бензойной кислоты из водных растворов. ИК-спектроскопия полученных сорбентов не выявила значимых различий в химической структуре этилцеллюлозной матрицы и синтезированных образцов. Определены оптимальные концентрации этилцеллюлозы и бензойной кислоты в реакционной смеси для получения сорбента с максимальным значением сорбционной емкости – 19,2 мкг/г. Установлены различия в морфологической структуре поверхности этилцеллюлозной матрицы и полученных сорбентов. Удельная поверхность этилцеллюлозного сорбента с максимальным значением сорбционной емкости по бензойной кислоте составила 14,10 см²/г.

■ **Ключевые слова:** бензойная кислота; твердофазная экстракция; сорбент.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Благодарность

Авторы благодарят Отдел структурных исследований ИОХ РАН за исследование образцов методом электронной микроскопии.

■ Список сокращений

ТФЭ – твердофазная экстракция.

PREPARATION OF SORBENTS FOR SOLID-PHASE EXTRACTION OF BENZOIC ACID FROM AQUEOUS SOLUTIONS

Maksim N. Kachalkin, Aleksandr V. Voronin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Kachalkin MN, Voronin AV. Preparation of sorbents for solid-phase extraction of benzoic acid from aqueous solutions. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(1):36-40. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.36-40

■ Information about authors

Maksim N. Kachalkin – a postgraduate student of the Department of Chemistry of the Institute of Pharmacy. ORCID: 0000-0003-4356-9435

E-mail: m.n.kachalkin@samsmu.ru

Aleksandr V. Voronin – PhD, Associate professor, Director of the Institute of Pharmacy. ORCID: 0000-0002-8472-3796

E-mail: a.v.voronin@samsmu.ru

Received: 15.10.2022

Revision Received: 16.01.2023

Accepted: 06.02.2023

■ Abstract

Aim – to obtain sorbents based on ethylcellulose for solid-phase extraction of benzoic acid from aqueous solutions.

Material and methods. To create the sorbents for solid-phase extraction, we used the following reagents: ethyl cellulose, copper sulfate pentahydrate, sodium hydroxide, benzoic acid, purified water, ethyl alcohol 95%. The samples of ethyl cellulose-based sorbents were studied by Fourier transform IR spectrometry on an Agilent Cary 630 FTIR spectrometer. The Agilent Microlab PC

Expert software was used for registration and primary processing of IR spectra, and for statistical analysis. The capacity of sorbents for solid-phase extraction was evaluated in a dynamic mode. The microstructure of the samples was studied by field emission scanning electron microscopy (FE-SEM) on a Hitachi SU8000 electron microscope. The specific surface area of the synthesized sorbents was measured by low-temperature nitrogen porometry using the Brunauer – Emmett – Teller approximation, on the Autosorb 1 device, using the Quantachrome AS1Win software, according to a well-known technique.

Results. A method was proposed for obtaining a sorbent for solid-phase extraction of benzoic acid from aqueous solutions. The IR-spectrometry did not reveal significant differences between ethylcellulose samples and the obtained sorbent samples. The optimal concentrations of ethylcellulose and benzoic acid in the reaction mixture were determined to create a sorbent with a maximum capacity of 19.2 µg/g. The differences in the morphological structure of the surface of ethylcellulose matrix and obtained sorbents were described. The specific surface area of ethylcellulose sorbent with a maximum capacity for benzoic acid was 14.10 cm²/g.

■ **Keywords:** benzoic acid; solid-phase extraction; sorbent.

■ **Conflict of interest:** nothing to disclose.

■ Acknowledgments

The authors thank the Department of Structural Studies of the IOH RAS for the study of samples by electron microscopy.

ВВЕДЕНИЕ

Бензойная кислота и ее производные нашли широкое применение в медицине и фармации в качестве антимикробного, фунгицидного и консервирующего средства в производстве лекарственных препаратов. Существуют лекарственные средства, содержащие бензойную кислоту и ее производные, в качестве одного из основных компонентов, такие как «Базирон® АС», «Ацербин®», «Бензилбензоат» и др. [1]. В связи с этим вопрос о стандартизации данных групп лекарственных и косметических средств является актуальным.

Известны титриметрические, электрохимические, хроматографические, спектрофотометрические методики количественного определения бензойной кислоты в лекарственных и косметических средствах, продуктах питания и других многокомпонентных системах [2]. Основными способами пробоподготовки в вышеуказанных методах являются перегонка с водяным паром, твердо-жидкостная и жидкость-жидкостная экстракция [3]. В настоящее время в химическом анализе идет разработка и внедрение как классического варианта твердофазной экстракции (ТФЭ), так и твердофазной микроэкстракции с применением сорбентов различной природы. Также в литературе описаны комплексы бензойной кислоты с ионами меди, железа, кобальта, что используется для ее идентификации и количественного определения [4].

Использование сорбентов позволяет осуществлять очистку и/или изолирование аналитов различной химической природы, что приводит к повышению уровня селективности, точности и чувствительности исследования инструментальными методами анализа. Особое место в ТФЭ занимают сорбенты на основе производных целлюлозы. Известно использование различных типов производных целлюлозы для получения сорбентов для ТФЭ с целью определения уровня загрязнения некоторыми веществами объектов окружающей среды [2]. Однако ввиду высокой гидрофильности основного компонента — целлюлозы — для полученных сорбентов уровень селективности был достаточно низким. Применение некоторых модифицированных видов целлюлозы позволяет решить проблему низкой селективности. Например, этилцеллюлоза из-за высокого

содержания этоксильных групп обладает меньшим уровнем гидрофильности по сравнению с микрокристаллической целлюлозой, что упрощает процесс получения сорбентов и пробоподготовки анализируемых образцов на основе гидрофильных матриц.

ЦЕЛЬ

Получение и определение некоторых свойств сорбентов на основе этилцеллюлозы для твердофазной экстракции бензойной кислоты из водных растворов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для получения сорбентов для ТФЭ были использованы следующие реактивы: этилцеллюлоза (степень замещения 48,0–49,5%, квалификация BioChemika, Fluka, Швейцария), меди сульфат пентагидрат (квалификация «х.ч.», АО «Вектон», РФ), натрия гидроксид (квалификация «х.ч.», АО «Вектон», РФ), бензойная кислота (квалификация «х.ч.», АО «Вектон», РФ), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18), спирт этиловый 95% (ФС.2.1.0036.15).

Таблица 1 / Table 1

Концентрации этилцеллюлозы и бензойной кислоты в реакционной смеси для получения сорбентов
Concentrations of ethylcellulose and benzoic acid to obtain sorbents

№ образца	Концентрация раствора этилцеллюлозы, %	Концентрация раствора бензойной кислоты, %
1	1,0	0,1
2	2,0	0,1
3	5,0	0,1
4	10,0	0,1
5	1,0	0,2
6	2,0	0,2
7	5,0	0,2
8	10,0	0,2
9	1,0	0,5
10	2,0	0,5
11	5,0	0,5
12	10,0	0,5
13	1,0	1,0
14	2,0	1,0
15	5,0	1,0
16	10,0	1,0

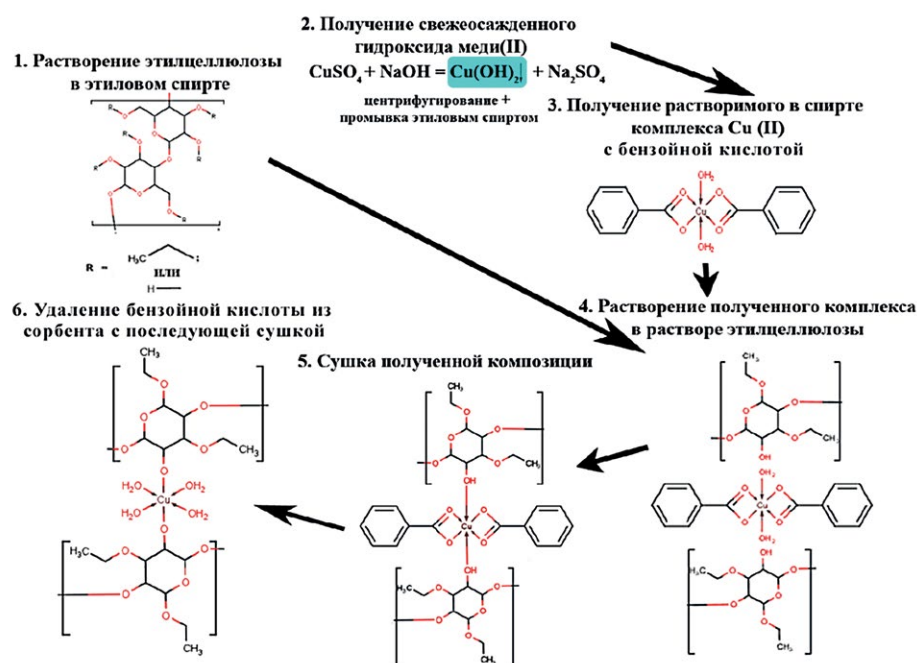


Рисунок 1. Схема получения сорбента для твердофазной экстракции бензойной кислоты из водных растворов.

Figure 1. A synthesis scheme for a sorbent for solid-phase extraction of benzoic acid from aqueous solutions.

Методика получения сорбентов для ТФЭ: точную навеску этилцеллюлозы (таблица 1) растворяли в 30 мл 95% спирта этилового при температуре 70–80°C (раствор А); 0,2 г меди сульфата пентагидрата растворяли в 30 мл воды очищенной и прибавляли 20 мл 1% свежеприготовленного раствора натрия гидроксида. Полученный осадок отделяли от раствора центрифугированием при 4000 об/мин в течение 5 минут и трижды промывали последовательно 50 мл воды очищенной и 50 мл 95% спирта этилового. К полученному осадку прибавляли 50 мл раствора бензойной кислоты известной концентрации в 95% этиловом спирте и перемешивали при нагревании на водяной бане в течение 15 мин. Надосадочную жидкость отделяли центрифугированием при 4000 об/мин в течение 5 мин (раствор Б). 30 мл раствора А и 20 мл раствора Б смешивали при нагревании на водяной бане при 40°C и высушивали в сушильном шкафу при 40°C до постоянной массы. Далее промывали последовательно 1% раствором натрия гидроксида и водой очищенной до отрицательной реакции на бензойную кислоту [5]. Дополнительно отсутствие бензойной кислоты подтверждали спектрофотометрическим методом при аналитической длине волны 225 нм на спектрофотометре СФ-56 (ООО «ОКБ СПЕКТР»). После полученные образцы высушивали при температуре 40°C до постоянной массы и измельчали до размеров частиц 0,5–1 мм. Общая схема получения сорбента представлена на рисунке 1.

Полученные образцы сорбентов на основе этилцеллюлозы исследовали методом ИК-спектрии с Фурье преобразованием на спектрометре Agilent Cary 630 FTIR. ИК-спектры были зарегистрированы в режиме нарушенного полного внутреннего отражения в соответствии с известной методикой в диапазоне волновых чисел (волн) от 4000 cm^{-1} до 650 cm^{-1} [6]. Регистрацию и первичную обработку ИК-спектров, статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Agilent Microlab PC Expert.

Микроструктуру образцов изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Съемку изображений вели в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2 кВ и рабочем расстоянии 8–10 мм. Морфология образцов исследовалась с учетом поправки на поверхностные эффекты напыления проводящего слоя [7]. Оптимизация аналитических измерений проведена в рамках описанного ранее подхода [8]. Перед съемкой образцы помещали на поверхность алюминиевого столика диаметром 25 мм, фиксировали при помощи углеродной липкой ленты и напыляли на них проводящий слой (Au/Pd, 60/40) толщиной 5 нм при помощи

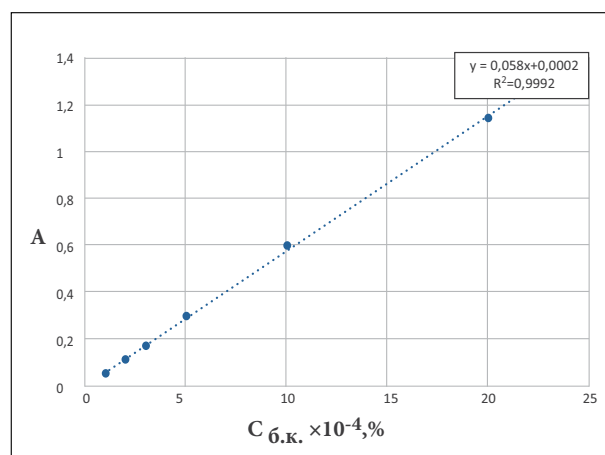


Рисунок 2. Градуировочный график для спектрофотометрического определения бензойной кислоты (аналитическая длина волны 225 нм, раствор сравнения – 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида).

Figure 2. A calibration curve for spectrophotometry quantitation of benzoic acid (wavelength 225 nm, a reference solution – 0,1 mol/L sodium hydroxide solution).

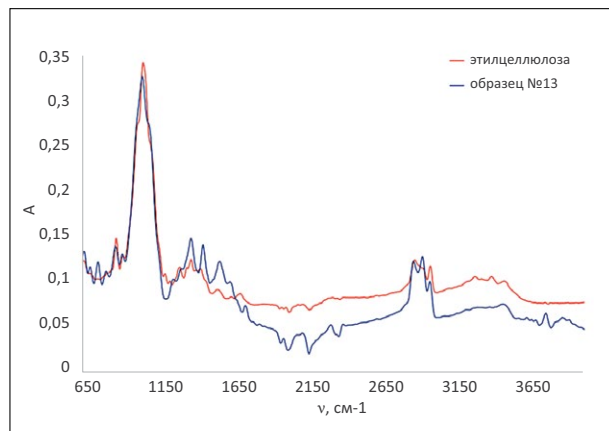


Рисунок 3. ИК-спектр этилцеллюлозы и образца сорбента №13.

Figure 3. IR-spectrum of ethylcellulose and sorbent sample No.13.

метода магнетронного распыления, описанного ранее [8].

Измерение удельной поверхности синтезированных сорбентов проводили методом низкотемпературной азотной порометрии с применением приближения

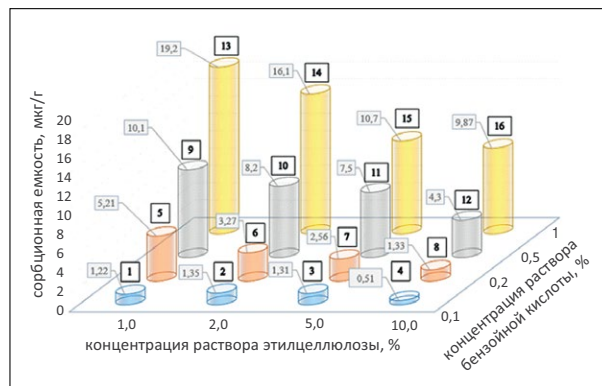


Рисунок 4. Распределение емкостей сорбентов в зависимости от концентрации этилцеллюлозы и бензойной кислоты в реакционной смеси.

Figure 4. The distribution of sorbent capacities depending on the concentration of ethylcellulose and benzoic acid in the reaction mixture.

Брунауэра – Эммета – Теллера на приборе Autosorb 1 с использованием программного обеспечения Quantachrome AS1Win по известной методике [9].

Оценку сорбционной емкости сорбентов для ТФЭ проводили в соответствии со следующей методикой:

в микроколонку высотой 10 см и диаметром 1 см помещали 1 г (точная навеска) образца сорбента, 1 мл пробы, содержащей 100 мкг бензойной кислоты (растворитель – вода очищенная), 5 мл воды очищенной, кондиционировали в течение 5 мин и элюировали последовательно 50 мл воды очищенной и 50 мл раствора 0,1 моль/л гидроксида натрия со скоростью 0,2 мл/мин, отбирали каждые 5 мл элюата и регистрировали оптическую плотность полученного раствора в кювете с толщиной оптического слоя – 1 см с аналитической длиной волны 225 нм (раствор сравнения – 0,1 моль/л раствор гидроксида натрия). Количественное содержание бензойной кислоты в элюате устанавливали с помощью предварительно построенного градуировочного графика в тех же условиях (**рисунок 2**).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ИК-спектроскопии свидетельствуют о полной идентичности матрицы этилцеллюлозы и полученных образцов сорбентов. В качестве примера на **рисушке 3** представлен спектр

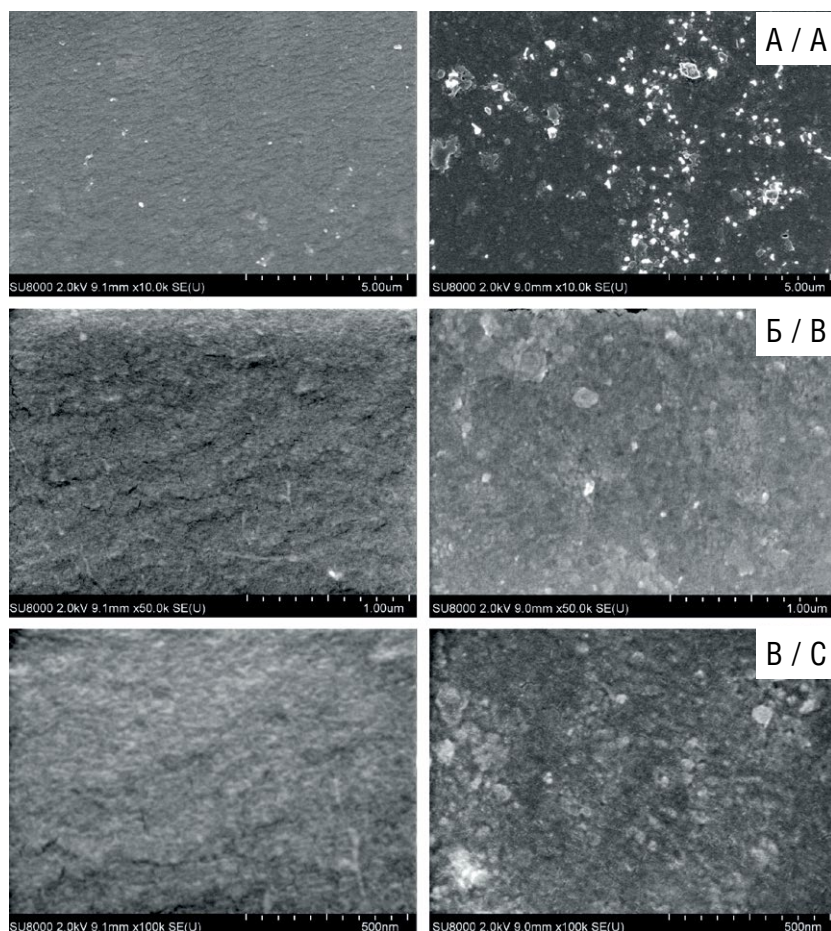


Рисунок 5. Микрофотографии этилцеллюлозной матрицы (слева) и образца сорбента №13 (справа). Разрешение: А – 5 мкм; В – 1 мкм; В – 500 нм.

Figure 5. Microphotos of ethylcellulose matrix (left) and sorbent sample No.13 (right). Resolution: А – 5 μm; В – 1 μm; В – 500 nm.

образца сорбента №13. На спектре отмечены следующие полосы поглощения $\nu_{\max}$, см^{-1} : 1050 (CO-C), 875 (C-O), 1375 (-O-C₂H₅), 1450 (C-H), 2850 (-CH₂-), 2915 (-CH₂-), 2965 (-O-C₂H₅).

По результатам оценки сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов были установлены оптимальные параметры состава, обеспечивающие ее максимальное значение – 1% раствор этилцеллюлозы и 1% раствор бензойной кислоты. Образец сорбента №13 имеет максимальное значение сорбционной емкости, которое составляет 19,20 мкг бензойной кислоты на 1 г сорбента. Остальные образцы обеспечивали сорбционную емкость в диапазоне значений от 0,51 мкг/г до 16,10 мкг/г сорбента (рисунок 4).

На рисунке 5 представлены микрофотографии образцов с наибольшей сорбционной емкостью (образец №13), изготовленных с добавлением и без добавления в реакционную смесь бензойной кислоты. Образец, изготовленный без бензойной кислоты (матрица полимера), имеет однородную и гладкую поверхность со значением удельной поверхности 4,86 $\text{см}^2/\text{г}$. При этом образец, полученный с добавлением бензойной кислоты, обладает шероховатой структурой, характеризующейся относительно высоким значением удельной поверхности – 14,1 $\text{см}^2/\text{г}$. Наличие гидроксильных групп, участвующих в образовании координационных связей с ионом меди (II), связывающих бензойную кислоту, и высокое значение удельной поверхности сорбента вносят основной вклад в формирование сорбционной емкости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования была предложена методика получения этилцеллюлозного сорбента для твердофазной экстракции из водных растворов бензойной кислоты. ИК-спектроскопия полученных сорбентов не выявила значимых различий в химической структуре этилцеллюлозной матрицы и синтезированных образцов. Определены оптимальные концентрации этилцеллюлозы и бензойной кислоты в реакционной смеси для получения сорбента с максимальным значением сорбционной емкости – 19,20 мкг/г. Установлены различия в морфологической структуре поверхности этилцеллюлозной матрицы и полученных сорбентов. Удельная поверхность этилцеллюлозного сорбента с максимальным значением сорбционной емкости по бензойной кислоте составила 14,10 $\text{см}^2/\text{г}$.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. RMR – Register of Medicines of Russia. (In Russ.). [РЛС® – Регистр лекарственных средств России®]. Available et: <https://www.rlsnet.ru>
2. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4th ed. London, 2011.
3. Sukhanov PT, Savina AG, Kushnir AA, Poluzhenkova EV. Benzoic and Benzoic acids concentration and determination in food and water mediums. *Analytics and Control*. 2018;22(2):92-116. (In Russ.). [Суханов П.Т., Савина А.Г., Кушнир А.А., Полуженкова Е.В. Концентрирование и определение бензойной и салициловой кислот в водных средах и продуктах питания. *Аналитика и контроль*. 2018;22(2):92-116]. doi: 10.15826/analitika.2018.22.2.003
4. Karimova NV, Benny Gerber R, Luo M, Grassian VH. Absorption spectra of benzoic acid in water at different pH and in the presence of salts: insights from the integration of experimental data and theoretical cluster models. *PCCP: physical chemistry chemical physics*. 2022;22(9):5046-5056. doi: 10.1039/c9cp06728k
5. General Pharmacopeial Article 1.2.2.0001.15 General reactions to authenticity. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. M., 2018. (In Russ.). [ОФС.1.2.2.0001.15 Общие реакции на подлинность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М., 2018].
6. General Pharmacopeial Article 1.2.1.1.0002.15 Infrared spectrometry. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Vol. 1. M., 2018. (In Russ.). [ОФС.1.2.1.1.0002.15 Спектрометрия в инфракрасной области. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М., 2018].
7. Kachala VV, Khemchyan LL, Kashin AS, et al. Target-Oriented Analysis of Gaseous, Liquid and Solid Chemical Systems by Mass Spectrometry, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Electron Microscopy. *Russ Chem Rev*. 2013;82(7):648-685. (In Russ.). [Качала В.В., Хемчян Л.Л., Кашин А.С. Комплексное исследование структуры и механизмов получения и превращений газообразных, жидких и твердых химических систем методами масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР и электронной микроскопии. *Успехи химии*. 2013;82(7):648-685]. doi: 10.1070/RC2013v082n07ABEH004413
8. Kashin AS, Ananikov VP. A SEM study of nanosized metal films and metal nanoparticles obtained by magnetron sputtering Microscopy. *Russ Chem Rev*. 2011;60:2602-2607. doi: 10.1007/s11172-011-0399-x
9. Ivanec MG, Nevar TN, Savickaya TA, Grinshpan DD. *Morphology and porous structure of carbon sorbents*. In: Sviridovskie chteniya. Minsk, 2009. (In Russ.). [Иванец М.Г., Нева Т.Н., Савицкая Т.А., Гриншпан Д.Д. *Морфология и пористая структура углеродных сорбентов*. В кн.: Свиридовские чтения. Минск, 2009]. Available et: <https://elib.bsu.by/handle/123456789/15937>

■ Автор для переписки

Качалкин Максим Николаевич
Адрес: Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Maksim N. Kachalkin
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.

E-mail: m.n.kachalkin@samsmu.ru

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТОГО УГЛЕРОДА ВО ФРЕОНАХ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФОРМЕ АЭРОЗОЛЯ

О.А. Селютин¹, Д.О. Шаталов¹, Д.И. Писарев², О.О. Новиков², Е.Т. Жиликова³, В.В. Чичулина¹

¹ИТХТ имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Москва, Россия)

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (Белгород, Россия)

Для цитирования: Селютин О.А., Шаталов Д.О., Писарев Д.И., Новиков О.О., Жиликова Е.Т., Чичулина В.В. Разработка и апробация аналитического метода количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, использованных в составе лекарственных средств в форме аэрозоля. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):41-46. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.41-46

■ Сведения об авторах

Селютин О.А. – соискатель кафедры биотехнологии и промышленной фармации. ORCID: 0000-0001-5825-1337

E-mail: selutinoa@yandex.ru

Шаталов Д.О. – канд. фарм. наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации. ORCID: 0000-0003-4510-1721

E-mail: shat-05@mail.ru

Писарев Д.И. – д-р фарм. наук, доцент. ORCID: 0000-0002-2996-7712 E-mail: juniper05@mail.ru

Новиков О.О. – д-р фарм. наук, профессор, заместитель директора НОРИЦ «Фармация» по научно-образовательной работе.

ORCID: 0000-0002-7038-9803 E-mail: ole9222@yandex.ru

Жиликова Е.Т. – д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии. ORCID: 0000-0002-8685-1601

E-mail: ezhiyakova@bsu.edu.ru

Чичулина В.В. – студентка кафедры биотехнологии и промышленной фармации. ORCID: 0000-0002-2701-3309

E-mail: murzilka991@gmail.com

Рукопись получена: 19.10.2022

Рецензия получена: 28.01.2023

Решение о публикации: 05.02.2023

■ Аннотация

Цель – разработать и апробировать аналитический метод количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, использованных в составе лекарственных препаратов в форме аэрозоля.

Материал и методы. Четыреххлористый углерод (тетрахлорметан, хладон 10) – CCl_4 , М.м. = 153,81, тяжелая, бесцветная, легколетучая жидкость со сладковатым запахом, напоминающим хлороформ. Температура плавления – 22,96 °С, температура кипения – 76,75 °С, относительная плотность при 20° – $[d]_4^{20}$ 1,595. Плохо растворяется в воде (0,5 г/л), неограниченно смешивается со спиртом, эфиром, ацетоном, бензолом (квалификация «х.ч.»).

Для испытаний на присутствие и количественное определение четыреххлористого углерода в газах-пропеллентах, применяемых в составе лекарственных препаратов, использован препарат «Сальбутамол-Фармстандарт». Для идентификации и количественного определения четыреххлористого углерода в пропеллентах, используемых в составе готовых лекарственных форм, применен метод газожидкостной хроматографии с детекцией электронного захвата с капиллярной колонкой.

Результаты. Разработанную методику применяли для определения четыреххлористого углерода в исследуемом тест-препарате «Сальбутамол-Фармстандарт». Результаты были обработаны статистически и показали, что содержание четыреххлористого углерода в тест-препарате составило $0,0158 \pm 0,0007$ мг/л. Ошибка единичного эксперимента при доверительной вероятности $P = 95\%$, составила 4,42%.

Выводы. Предложена методика оценки содержания примеси четыреххлористого углерода в аэрозольных лекарственных формах методом газожидкостной хроматографии с электрозахватным детектором. Методика заключается в газохроматографическом разделении пробы, отобранной из аэрозольного баллончика, на капиллярной хроматографической колонке. Наиболее целесообразным детектором в данном случае оказался детектор электронного захвата.

■ **Ключевые слова:** газовая хроматография, четыреххлористый углерод, аэрозоли, канцероген.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ТМТД – тетраметилтиурамдисульфид, ЭЗ – электронный захват.

DEVELOPMENT AND APPROBATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CARBON TETRACHLORIDE IN FREONS USED IN THE COMPOSITION OF MEDICINES IN THE FORM OF AN AEROSOL

Oleg A. Selyutin¹, Denis O. Shatalov¹, Dmitrii I. Pisarev², Oleg O. Novikov², Elena T. Zhilyakova³, Victoriya V. Chichulina¹

¹MIREA – Russian Technological University (Moscow, Russia)

²RUDN University (Moscow, Russia)

³Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

Citation: Selyutin OA, Shatalov DO, Pisarev DI, Novikov OO, Zhilyakova ET, Chichulina VV. Development and approbation of an analytical method for the quantitative determination of carbon tetrachloride in freons used in the composition of medicines in the form of an aerosol. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(1):41-46. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.41-46

Information about authors

Oleg A. Selyutin – an external PhD student of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy. ORCID: 0000-0001-5825-1337

E-mail: selutinoa@yandex.ru

Denis O. Shatalov – PhD, Associate professor of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy. ORCID: 0000-0003-4510-1721

E-mail: shat-05@mail.ru

Dmitrii I. Pisarev – PhD, Associate professor. ORCID: 0000-0002-2996-7712 E-mail: juniper05@mail.ru

Oleg O. Novikov – PhD, Professor, Deputy Director of the RERC "Pharmacy" for scientific and educational work. ORCID: 0000-0002-7038-9803

E-mail: ole9222@yandex.ru

Elena T. Zhilyakova – PhD, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology. ORCID: 0000-0002-8685-1601

E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Victoriya V. Chichulina – a student of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy. ORCID: 0000-0002-2701-3309

E-mail: murzilka991@gmail.com

Received: 19.10.2022

Revision Received: 28.01.2023

Accepted: 05.02.2023

Abstract

Aim – to develop and test an analytical method for the quantitative determination of carbon tetrachloride in freons used in the composition of medicines in the form of an aerosol.

Material and methods. Carbon tetrachloride (tetrachloromethane, Freon-10) - CCl_4 , M.m. = 153.81, heavy, colorless, volatile liquid with a sweet smell reminiscent of chloroform. Melting point - 22.96 °C, boiling point - 76.75 °C, relative density at 20 ° - $[d]_4^{20}$ 1.595. Poorly soluble in water (0.5 g/l), unrestrictedly miscible with alcohol, ether, acetone, benzene (chemically pure grade).

To determine the tests for the presence and quantitative determination of carbon tetrachloride in propellant gases used in medicinal preparations, we chose the drug "Salbutamol-Pharmstandard". To identify and quantify carbon tetrachloride in propellants used in medicinal products, the gas-liquid chromatography method with electron capture detection with a capillary column was applied.

Results. The developed method was used to determine carbon tetrachloride in the test preparation "Salbutamol". The results were statistically processed and showed that the content of carbon tetrachloride in the test preparation was 0.0158 ± 0.0007 mg/l. The error of a single experiment with a confidence probability $P = 95\%$ was 4.42%

Conclusion. We proposed a method for estimating the content of carbon tetrachloride impurities in aerosol dosage forms by gas-liquid chromatography with an electron capture detector. The technique involved the gas chromatographic separation of a sample, taken from an aerosol can, on a capillary chromatographic column. The most appropriate detector in this case turned out to be an electron capture detector.

Keywords: gas chromatography, carbon tetrachloride, aerosols, carcinogen.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Жесткое нормирование любых примесей в лекарственных препаратах и исключение возможности попадания в макроорганизм токсичных примесей – важная задача современного фармацевтического анализа. К сожалению, существующий набор аннотированных методик не позволяет решать ряд определенных специфических задач. Применение фреонов в медицинских аэрозолях сопряжено с вероятностью ингаляционного внесения в организм пациента четыреххлористого углерода – исходного продукта получения ряда пропеллентов. Четыреххлористый углерод – канцероген [1], сильнейший гепатотоксический яд, вызывающий при регулярном попадании в организм человека и животных цирроз печени [2].

Таким образом, крайне важно разработать инструментарий, позволяющий идентифицировать и количественно определить примеси четыреххлористого углерода в соответствующих лекарственных формах. Газожидкостная хроматография остается перспективным методом фармацевтического анализа [3, 4]. Дополнительные преимущества данному физико-химическому методу добавляет детекция электронного захвата [5]. Первичные данные исследований были опубликованы нами ранее [6]. Материал, представленный в настоящей статье, отражает детальное описание и содержит конечные результаты по разработке и апробации

аналитического метода количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, использованных в составе лекарственных средств в форме аэрозоля.

ЦЕЛЬ

Разработать и апробировать аналитический метод количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, используемых в составе лекарственных препаратов в форме аэрозоля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект. Четыреххлористый углерод (тетрахлорметан, хладон 10) – CCl_4 , М.м. = 153,8, тяжелая, бесцветная, легколетучая жидкость со сладковатым запахом, напоминающим хлороформ. Температура плавления – 22,96 °C, температура кипения – 76,75 °C, относительная плотность при 20° – $[d]_4^{20}$ 1,595. Плохо растворяется в воде (0,5 г/л), неограниченно смешивается со спиртом, эфиром, бензолом, бензином [2]. Производитель – «Экос-1» (Россия).

Фреон-12 (дифтордихлорметан, хладон -12) – CCl_2F_2 , М.м. = 120,9, бесцветный негорючий газ с эфироподобным запахом при высоких концентрациях. Температура плавления – 155,95 °C, температура кипения – 29,74 °C. Растворим в воде (0,286 г/л) и в органических растворителях [7]. Производитель – «Холодпромсервис» (Россия).

Фреон Novek 7100 (метокси-нонафторбутан) – $C_4H_9OCHF_3$, М.м. = 88,1, прозрачная бесцветная жидкость, температура кипения – 61 °С. Производитель – «Платан» (Россия).

Фреон R141b (фтордихлорэтан) – $C_2FCl_2H_3$, М.м. = 116,9, легкокипящая, прозрачная и бесцветная горячая жидкость, температура кипения – 32 °С [8], температура плавления – 103,5 °С. Производитель – «Русский холод» (Россия).

Севофлуран (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2- (фторметокси) пропан) – $C_4H_3F_7O$, М.м. = 200,1, прозрачная, бесцветная летучая жидкость, температура кипения – 58,5 °С. Производитель – «Химмед» (Россия).

Для проведения испытаний на присутствие и количественное определение четыреххлористого углерода в газах-пропеллентах, применяемых в составе лекарственных препаратов, использован препарат «Сальбутамол-Фармстандарт» (Россия).

Подготовка установки и образца. Измерения проводили на газовом хроматографе Agilent 7890 с детектором ЭЗ. Были использованы капиллярные кварцевые колонки средней полярности (неподвижная фаза 6% цианопропилфенилсилоксан / 94 % диметилполисилоксан): DB-624 Agilent, ZB-624 zebron (G43) и полярная колонка (неподвижная фаза – полиэтиленгликоль): ZB-wax zebron (G16).

Условия хроматографирования. Температура колонки – температура термостата колонки начальная 70 °С – 1 мин, подъем температуры до 240 °С, 20 °С/мин; скорость газа-носителя (азот) – 1,5 мл/мин; скорость поддува детектора по захвату электронов – 35 мл/мин; температура инжектора – + 250 °С; температура детектора (ЭЗ) – + 200 °С; деление потока – 1 : 5; объем пробы – 1,0 мкл.

Анализируемый компонент – четыреххлористый углерод – является веществом летучим, следовательно, определение подобных соединений с указанными физическими свойствами обычно проводится в варианте парофазного инжестирования проб при помощи автосемплера. Поскольку анализируемый компонент является контаминантом газов-пропеллентов, находящихся под давлением в специальных газовых баллончиках, необходимо было оптимизировать способ отбора пробы из указанной тары и способ введения образца в колонку. Для этого нами разработан способ, изложенный ниже.

К баллону, содержащему испытуемый фреон, подсоединяли игольчатый кран (регулятор), соединенный стальной трубкой с внутренним диаметром 1,6 мм с насадкой с припаянным капилляром из нержавеющей стали длиной 25 мм и внутренним диаметром 0,3 мм.

В качестве резиновой прокладки (уплотнителя) использовали септу от блока-испарителя хроматографа GC-14B Shimadzu (кат. № 201-35584).

Насадку с капилляром с помощью силиконовой трубки подсоединяли к шприцу вместимостью 100 мл, открывали игольчатый кран и несколько раз (не менее 7) заполняли шприц испытуемым фреоном. Затем шприц с помощью той же самой силиконовой трубки подсоединяли к дозирующему устройству MGS-4 с дозирующей петлей 0,5 мм и пропускали через дозирующую петлю не менее 25 мл газообразной пробы.

Образцы вводили в хроматографическую колонку, заполняя промежуточный газоплотный шприц вместимостью 100 мл.

При проведении оптимизации условий хроматографического разделения четыреххлористого углерода с фреонами изучали влияние скорости газа-носителя и температурных режимов термостата на их разделение. Подобран градиент хроматографического разделения для оптимизации и ускорения процесса анализа единичного образца.

Поскольку анализируемая система представляет собой смесь компонентов с разной температурой испарения, то для разделения использовали режим программируемых температур. Температура кипения четыреххлористого углерода составляет 77 °С, поэтому начальную температуру колонки устанавливали при 70 °С в течение 1 мин. Для интенсификации процесса разделения подъем температуры задавали в режиме 20 °С/мин. Конечную температуру разделения устанавливали до 240 °С, руководствуясь температурой кипения определяемых фреонов. Остальные параметры разделения устанавливались в рутинном варианте (указаны выше).

После подготовки установки хроматографировали стандартный раствор, получая не менее 6 хроматограмм, измеряя площади пика четыреххлористого углерода.

Содержание четыреххлористого углерода в фреоне (X) в ppm рассчитывали по формуле 1:

$$X = \frac{S \times a_0 \times P}{S_0 \times a \times 100}; \quad (1)$$

где: S – площадь пика четыреххлористого углерода на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 – средняя площадь пика четыреххлористого углерода на хроматограмме стандартного раствора; a – навеска испытуемого образца, мг; a_0 – навеска стандартного образца четыреххлористого углерода, мг; P – содержание основного вещества в стандартном образце четыреххлористого углерода, %.

Проверка пригодности хроматографической системы для определения четыреххлористого углерода. Хроматографическая система считалась пригодной, если эффективность хроматографической колонки, рассчитанная для четыреххлористого углерода, на хроматограмме составляла не менее 10 000 теоретических тарелок; разрешение между пиком четыреххлористого углерода и ближайшими

пиками на хроматограмме – не менее 2,0; относительное стандартное отклонение площади пика четыреххлористого углерода на хроматограммах стандартного раствора – не более 2,0%; фактор асимметрии пика четыреххлористого углерода – не менее 0,8 и не более 2,0.

Приготовление исходного раствора (образца) для приготовления калибровочных образцов. В предварительно взвешенный на аналитических весах стеклянный флакон вместимостью 100 мл с клапанным устройством помещали 50 мг (точная навеска) четыреххлористого углерода. Клапанную систему сразу запрессовывали на баллоне, баллон охлаждали до температуры – 35 °С и заполняли фреоном, до прироста массы около 100 г. Концентрация четыреххлористого углерода в исходном растворе составила около 0,05% (м/м) (около 500 ppm).

Приготовление калибровочных образцов четыреххлористого углерода. В 8 предварительно взвешенных флаконов для аэрозольных препаратов вместимостью 60 мл помещали около 0,1 г, 0,4 г, 0,8 г, 1,6 г, 3,2 г, 6,4 г, 12,8 г, 25,6 г исходного раствора четыреххлористого углерода и доводили массу раствора фреоном до 50 г. Концентрацию четыреххлористого углерода в растворах рассчитывали по разнице масс пустого флакона, флакона с исходным раствором четыреххлористого углерода и флакона после введения фреона. Концентрации четыреххлористого углерода в калибровочных образцах близки к значениям 1, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 и 512 ppm. В качестве калибровочного образца с концентрацией четыреххлористого углерода около 512 ppm применяли исходный раствор четыреххлористого углерода.

Измерения. Калибровочные образцы вводили в хроматографическую колонку, аналогично испытуемой пробе, заполняя промежуточный газоплотный шприц вместимостью 100 мл.

Приготовление стандартного раствора. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещали около 20,0 мг (точная навеска) четыреххлористого углерода, доводили объем раствора матричным раствором до метки и перемешивали (концентрация четыреххлористого углерода – около 0,2 мг/мл).

1,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводили объем раствора матричным раствором до метки и перемешивали (концентрация четыреххлористого углерода – около 0,004 мг/мл).

1,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, доводили объем раствора матричным раствором до метки и перемешивали (концентрация четыреххлористого углерода – около 0,0004 мг/мл). Раствор использовали свежеприготовленным.

Приготовление испытуемого раствора. Образцы фреонов (Novek 7100, R141b, Севофлуран) смешивали в эквимольных количествах. Раствор

испытуемого образца фреона помещали в вialу для хроматографии объемом 2,0 мл. Раствор использовали свежеприготовленным.

Статистическую обработку полученных данных проводили, учитывая вероятность 95%. Значение критерия Стьюдента выбиралось в соответствии с таблицами. В расчетах использовались следующие формулы 2–5:

$$S = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n}} \quad (2)$$

$$RSD = \frac{\sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n}}}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (3)$$

$$\Delta x = x_{\text{изм}} - x_{\text{д}} \quad (4)$$

$$\varepsilon = \frac{x - x_{\text{д}}}{x_{\text{д}}} \cdot 100\% \quad (5)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для идентификации и количественного определения четыреххлористого углерода в пропеллентах, используемых в составе готовых лекарственных средств, применяли метод газожидкостной хроматографии с детекцией электронного захвата в режиме программируемых температур, скорость газа-носителя 1,5 мл/мин, скорость поддува детектора по захвату электронов 35 мл/мин, температура инжектора + 250 °С, температура детектора (ЭЗ) +200 °С, деление потока 1 : 5, объем пробы 1,0 мкл.

По результатам предварительных исследований в качестве оптимальной колонки было решено использовать капиллярную кварцевую колонку DB-624 Agilent с параметрами 30 м × 0,32 мм, толщина пленки 1,8 мкм.

Достоверность полученных данных была подтверждена в ходе определения содержания четыреххлористого углерода в модельных смесях и в лекарственном препарате «Сальбутамол-Фармстандарт».

ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения четыреххлористого углерода в составе испытуемых фреонов была изучена его хроматографическая подвижность на трех разных колонках. Все колонки показали надлежащую способность разделения, однако наилучшее разделение четыреххлористого углерода с фреонами обеспечивала колонка DB-624 Agilent, 30 м × 0,32 мм, толщина пленки 1,8 мкм, которую в дальнейшем и использовали.

Условия определения четыреххлористого углерода и пробоподготовка были изложены выше. Для подтверждения отсутствия в стандартном образце пропелленте – фреоне 12 четыреххлористого углерода – получена хроматограмма, на которой должен присутствовать только пик фреона 12

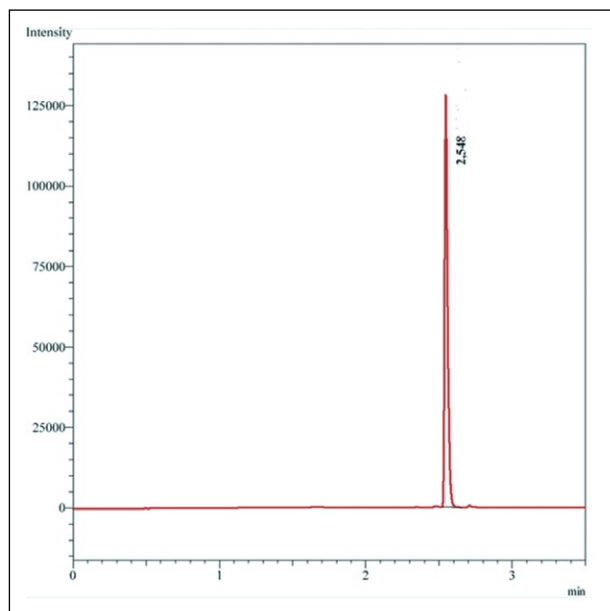


Рисунок 1. Хроматограмма стандартного образца фреона 12.

Figure 1. A chromatogram of the Freon-12 reference sample.

и отсутствовать пики, совпадающие со временем удерживания с четыреххлористым углеродом (**рисунок 1**).

На хроматограмме видно, что присутствует один пик со временем удерживания 2,548 мин, принадлежащий фреону 12.

Для демонстрации разделяющей способности используемой хроматографической системы было проведено хроматографическое исследование стандартного образца фреона 12 с добавлением четыреххлористого углерода (**рисунок 2**).

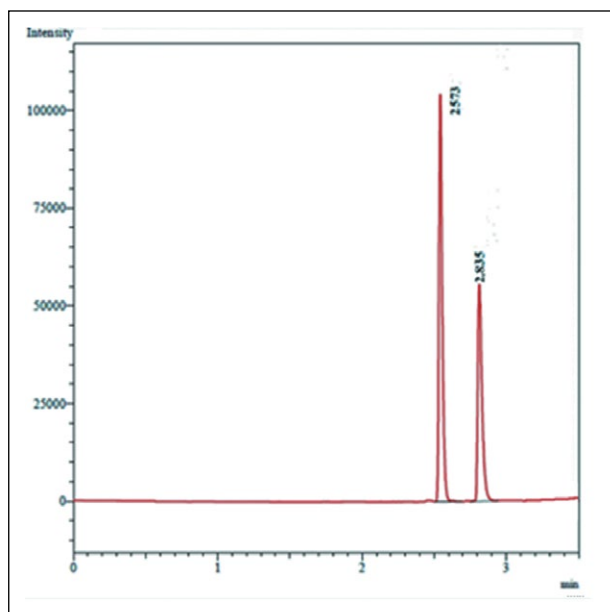


Рисунок 2. Хроматограмма стандартного образца фреона 12 с добавлением четыреххлористого углерода.

Figure 2. A chromatogram of the reference sample of Freon-12 with the addition of carbon tetrachloride.

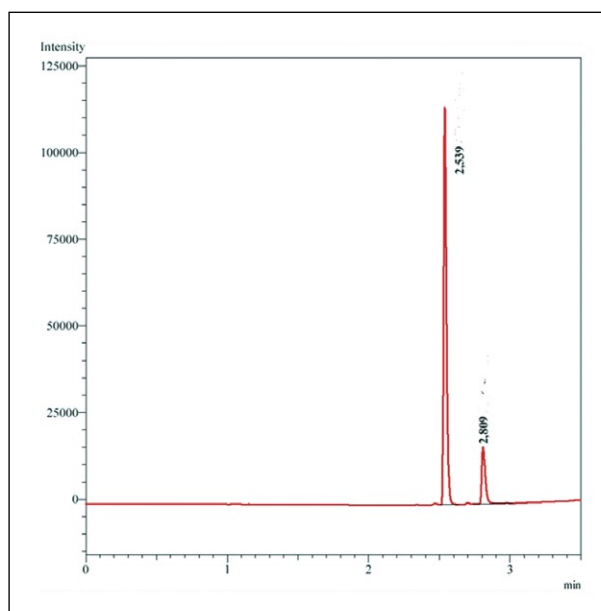


Рисунок 3. Хроматограмма испытуемого образца фреона 12.

Figure 3. Chromatogram of the test sample of Freon-12.

Полученные хроматографические параметры свидетельствуют, что предложенные нами условия хроматографирования позволяют разделять фреон 12 с четыреххлористым углеродом, время удерживания 2,573 мин для фреона 12 и 2,835 мин для четыреххлористого углерода.

Хроматограмма испытуемого образца фреона 12 представлена на **рисушке 3**.

Как видно на представленной хроматограмме, в испытуемом образце фреона 12 присутствует примесь четыреххлористого углерода (время удерживания 2,809 мин). Разработанную методику применяли для определения четыреххлористого углерода в тест-препарате «Сальбутамол-Фармстандарт» (Россия). Результаты анализа в рамках данного метода обработки статистически и приведены в **таблице 1**.

Как свидетельствуют результаты, приведенные в таблице 1, содержание четыреххлористого углерода в тест-препарате составило $0,0158 \pm 0,0007$ мг/л. Ошибка единичного эксперимента при доверительной вероятности $P = 95\%$ составила $\pm 4,42\%$.

ВЫВОДЫ

Обоснована актуальность контроля примесей в пропеллентах, применяемых в таких лекарственных формах, как аэрозоли. Обозначено, что целесообразно применять газожидкостную хроматографию с детекцией электронного захвата в варианте с капиллярной колонкой. В качестве наиболее оптимальных условий выбран режим программируемых температур, скорость газа-носителя составляла 1,5 мл/мин, скорость поддува детектора по захвату электронов 35 мл/мин, температура инжектора $+250$ °С, температура детектора $+200$ °С, деление потока 1 : 5, объем пробы 1,0 мкл. Для хроматографического

Таблица 1 / Table 1

Результаты статистической обработки определения содержания четыреххлористого углерода в тест-препарате «Сальбутамол-Фармстандарт» (Россия)

The statistical results of determining the content of tetrachlormethane in the preparation "Salbutamol-Pharmstandart" (Russia)

$\bar{X}$ мг/л	f	S ²	S	RSD	P	ΔX	t(P,f)	ϵ
0,0158	5	$7,4 \times 10^{-8}$	$2,72 \times 10^{-4}$	1,72	95	$6,9 \times 10^{-4}$	2,57	$\pm 4,42$

исследования была использована капиллярная кварцевая колонка DB-624 Agilent с параметрами 30 м × 0,32 мм, толщина пленки 1,8 мкм. Достоверность полученных данных подтверждена анализом модельных смесей и лекарственного препарата «Сальбутамол-Фармстандарт» (Россия), в котором идентифицировано присутствие четыреххлористого углерода.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bogdanova VD. The problem of the formation of organochlorine compounds during the disinfection of water from unprotected underground sources. In: Hygienic science – the path to public health. 2020:23-34. (In Russ.). [Богданова В.Д. Проблема образования хлорорганических соединений при обеззараживании воды незащищенных подземных источников. В кн.: Гигиеническая наука – путь к здоровью населения. 2020:23-34].
2. Kozvonin VA, Sazanov AV, Syrchina NV. Experimental confirmation of the hepatotoxic properties of carbon tetrachloride. *Modern Science*. 2019;10-2:27-32. (In Russ.). [Козвонин В.А., Сазанов А.В., Сырчина Н.В. Экспериментальное подтверждение гепатотоксических свойств четыреххлористого углерода. *Modern Science*. 2019;10-2:27-32].
3. Ioutsi AN, Sumtsov MA, Artyushenko DA, et al. Applicability of Capillary Gas-Liquid Chromatography for Determination of Parabens in Pharmaceutical Analysis. *The bulletin of the scientific centre for expert evaluation of medicinal products*. 2019;9(2):123-130. (In Russ.). [Иютси А.Н., Сумцов М.А., Артюшенко Д.А., и др. Возможность применения капиллярной газожидкостной хроматографии в фармацевтическом анализе при определении парабенов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского при-*
4. Zabolotnaya E, Trokhin VE. Optimization of the process of performing chromatographic analysis of chemical reagents and highly pure substances based on the differentiation of effective analysis methods. In: Chemical technology and biotechnology of new materials and products. 2018:31-33. (In Russ.). [Заболотная Е., Трохин В.Е. Оптимизация процесса выполнения хроматографического анализа химических реактивов и особо чистых веществ на основе дифференцированности эффективных методик анализа. В кн.: Химическая технология и биотехнология новых материалов и продуктов. 2018:31-33].
5. Saraji M, Javadian S. Single-drop microextraction combined with gas chromatography-electron capture detection for the determination of acrylamide in food samples. *Food chemistry*. 2019;274:55-60. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.08.108
6. Selyutin OA, Novikov OO, Pisarev DI. Development of methods for detecting and quantifying carbon tetrachloride in propellants used in finished dosage forms. In: Harmonization of Approaches to Pharmaceutical Development. 2020:60-62. (In Russ.). [Селютин О.А., Новиков О.О., Писарев Д.И. Разработка методик обнаружения и количественного определения четыреххлористого углерода в пропеллентах, используемых в составе готовых лекарственных форм. В кн.: Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. 2020:60-62].
7. Tomanovskaya VF, Kolotova BE. *Freons. Properties and application*. L., 1970. (In Russ.). [Томановская В.Ф., Колотова Б.Е. *Фреоны. Свойства и применение*. Л., 1970].
8. Peters AN, Temnikova EYu, Bogomolov AR. Direction of research on the intensification of heat transfer processes in thermosyphons. In: Young Russia 2021;21111.1-21111.5. (In Russ.). [Петерс А.Н., Темникова Е.Ю., Богомолов А.Р. Направление исследований по интенсификации процессов переноса теплоты в термосифонах. В кн.: Россия молодая. 2021:21111.1-21111.5].

■ Автор для переписки

Селютин Олег Анатольевич
Адрес: Российский технологический университет,
пр-кт Вернадского, 86, г. Москва, Россия, 119571.

■ Corresponding Author

Oleg A. Selyutin
Address: Russian Technological University,
86 Vernadsky ave., Moscow, Russia, 119571.

E-mail: selutinoa@yandex.ru

3.1.19 ЭНДОКРИНОЛОГИЯ / ENDOCRINOLOGY

УДК 612.397.4:575.174.015.3:616-008.9-08

DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.47-56

РОЛЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ – КАНДИДАТОВ УГЛЕВОДНОГО И ЖИРОВОГО ОБМЕНА В ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Ф.В. Валеева, К.Б. Хасанова, Е.В. Валеева, Т.А. Киселева, Д.Р. Исламова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Для цитирования: Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Валеева Е.В., Киселева Т.А., Исламова Д.Р. Роль включения однонуклеотидных полиморфизмов некоторых генов – кандидатов углеводного и жирового обмена в прогностические шкалы риска развития сахарного диабета 2 типа. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):47-56. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.47-56

■ Сведения об авторах

Валеева Ф.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии. ORCID: 0000-0001-6000-8002 E-mail: val_farida@mail.ru

Хасанова К.Б. – ассистент кафедры эндокринологии. ORCID: 0000-0003-1825-487X E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru

Валеева Е.В. – младший научный сотрудник лаборатории генетики старения и долголетия. ORCID: 0000-0001-7080-3878

E-mail: vevaleeva@yandex.ru

Киселева Т.А. – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии. ORCID: 0000-0001-8959-093X E-mail: tattiana@mail.ru

Исламова Д.Р. – ординатор кафедры эндокринологии. ORCID: 0000-0003-3639-6361 E-mail: radiana2007@yandex.ru

Рукопись получена: 09.01.2023

Рецензия получена: 12.02.2023

Решение о публикации: 13.02.2023

■ Аннотация

В течение последнего десятилетия были достигнуты определенные успехи в идентификации и характеристике вариантов ДНК-полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к сахарному диабету 2 типа (СД2). Анализ полиморфизмов генов в сочетании с социально-демографическими, клинико-метаболическими параметрами может рассматриваться как перспективный подход выявления групп высокого риска развития СД2. В обзор включены зарубежные и отечественные исследования прогностических моделей риска развития СД2 с включением однонуклеотидных полиморфизмов, опубликованные в период с 2006 по 2021 год. Поиск источников литературы проводился на платформе PubMed. Точность прогнозирования оценок полигенного риска оценивали путем сравнения площади под кривой (AUC). Наиболее часто используемыми клиническими предикторами риска развития СД2 являются пол, возраст, ИМТ, семейный анамнез диабета, наличие артериальной гипертензии, окружность талии, соотношение ОТ/ОБ. Все генетические модели риска развития СД2 имели более низкие значения AUC, чем фенотипические (клинические) модели риска. Добавление генетических факторов, в свою очередь, улучшило AUC по сравнению с исключительно клиническими моделями риска во многих исследованиях, что может быть полезным инструментом для первичной профилактики СД2. Однако включать в прогностические шкалы риска стоит только те полиморфизмы, которые стойко подтверждают свою ассоциацию с риском развития СД2 на разных популяциях.

■ **Ключевые слова:** полигенная шкала риска СД2; прогностическая модель СД2.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

СД2 – сахарный диабет 2 типа; AUC (Area Under Curve) – значение площади под ROC-кривой; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ОТ – окружность талии; γ -ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; HbA1c – гликированный гемоглобин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; НГН – нарушенная гликемия натощак; ОТ/ОБ – отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ); ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХ – общий холестерин.

THE ROLE OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF SOME CANDIDATE GENES OF CARBOHYDRATE AND FAT METABOLISM IN PREDICTING THE RISK OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Farida V. Valeeva, Kamilya B. Khasanova, Elena V. Valeeva, Tatyana A. Kiseleva, Diana R. Islamova

Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Citation: Valeeva FV, Khasanova KB, Valeeva EV, Kiseleva TA, Islamova DR. The role of single-nucleotide polymorphisms of some candidate genes of carbohydrate and fat metabolism in predicting the risk of type 2 diabetes mellitus. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(1):47-56. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.47-56

■ Information about the authors

Farida V. Valeeva – PhD, Professor, Head of the Endocrinology Department. ORCID: 0000-0001-6000-8002 E-mail: val_farida@mail.ru

Kamilya B. Khasanova – assistant of the Endocrinology Department. ORCID: 0000-0003-1825-487X E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru

Elena V. Valeeva – junior researcher of the Laboratory of Genetics of Aging and Longevity. ORCID: 0000-0001-7080-3878

E-mail: vevaleeva@yandex.ru

■ Abstract

Over the past decade, some progress has been made in identifying and characterizing variants of DNA polymorphisms of genes associated with predisposition to type 2 diabetes mellitus (T2DM). The analysis of gene polymorphisms in combination with socio-demographic, clinical and metabolic parameters can be considered as a promising approach to identify high-risk groups for the development of T2DM. The review includes foreign and domestic studies of predictive models for the risk of developing T2DM comprising single-nucleotide polymorphisms, published in the period from 2006 to 2021. The search for the literature sources was carried out on the PubMed platform. The predictive accuracy of polygenic risk scores was assessed by comparing the area under the curve (AUC). The most commonly used clinical predictors of T2DM risk are sex, age, BMI, family history of diabetes, presence of arterial hypertension, waist circumference, waist-to-hip ratio. All genetic risk models for T2DM had lower AUC values than phenotypic (clinical) risk models. The addition of genetic factors has, in turn, improved AUC compared to purely clinical risk models in many studies, which may be a useful tool for primary prevention of T2DM. However, only those polymorphisms that strongly confirm their association with the risk of developing T2DM in different populations studies should be added to predictive risk scales.

■ **Keywords:** polygenic risk score type 2 diabetes; genetic prediction models type 2 diabetes.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – это полигенное нарушение обмена веществ, характеризующееся гипергликемией, которая возникает в результате нарушения секреции инсулина и/или инсулинорезистентности.

Согласно 9 изданию Атласа Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation – IDF), количество больных СД2 увеличится с 425 млн человек в 2017 году до 629 млн к 2045 году. Общемировая распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) на 2019 год среди взрослого населения составила 7,5% (373,9 млн человек), что на 0,8% больше, чем в 2015 году. По прогнозам, к 2030 году данное число вырастет до 8,0%, а к 2045 году – до 8,6%, что составит 548,4 млн человек [1]. Ситуация в России по эпидемиологическим показателям распространенности СД2 и смертности от осложнений не отличается от таковой в экономически развитых странах [2].

СД2 развивается в результате сложного взаимодействия неблагоприятных внешних и генетических факторов. За последние десятилетия крупномасштабные генетические исследования описали уже более 700 ДНК-полиморфизмов генов, которые ассоциированы с развитием СД2 [3, 4]. В связи с тем, что генетических вариантов полиморфизмов, создающих основу предрасположенности к СД2, много, это обуславливает полигенный характер развития данного заболевания [5].

В настоящее время активно исследуются клинические и генетические факторы риска, которые могли бы приводить к развитию СД2, список которых с каждым годом изменяется. Разные по составу прогностические модели и шкалы риска СД2 широко используются в клинической практике.

Поскольку генетический риск остается неизменным на протяжении всей жизни человека, он может быть предсказан при рождении до воздействия многих факторов риска окружающей среды. Несмотря

на хорошую прогностическую способность традиционных моделей, основанных на уже известных клинических факторах риска (возраст, пол, курение, индекс массы тела (ИМТ), СД2 и артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе), активно изучается возможность дополнительного улучшения прогностической эффективности таких моделей риска с помощью добавления генетической информации [6]. В этой связи некоторые исследования, в основном зарубежные, показывают, что добавление новых локусов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) потенциально может повысить прогностическую способность новых моделей [7–9]. Точность прогнозирования полигенных шкал риска (polygenic risk score, PRS) оценивается путем измерения значения площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC). Чем выше показатель AUC, тем большей прогностической силой обладает модель. Однако прогностическая способность оценок риска развития диабета, которые были разработаны для популяций разного этнического происхождения, может значительно различаться между популяциями.

Наш обзор направлен на изучение и сравнение новейших исследований, в которых были созданы полигенные шкалы риска развития СД2. Это может дать возможность исследователям разработать оптимальную PRS развития СД2 или улучшить уже существующие модели.

ЦЕЛЬ

Обзор прогностических моделей риска развития сахарного диабета 2 типа с включением однонуклеотидных полиморфизмов.

СТРАТЕГИИ ПОИСКА

Базы данных для поиска литературы были выбраны на основе рекомендации оптимальных комбинаций баз данных [10]. Для поиска литературы была выбрана платформа PubMed. В базе данных был произведен поиск исследований полигенных

шкал риска развития СД2, опубликованных в период с 2006 по 2021 год. Ключевыми словами запросов были “type 2 diabetes”, “polygenic risk score”, “genetic risk score”, “genetic prediction models”.

Учитываемые параметры: первый автор, год публикации, идентификатор цифрового объекта (DOI) при наличии, этническая принадлежность группы исследования, страна, дизайн (поперечный или продольный), периоды наблюдения (в случае продольного исследования), количество пациентов и здоровых, количество ОНП, клинические факторы риска, AUC для клинических факторов риска и комбинированный AUC для клинических факторов риска и PRS.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ (КЛИНИЧЕСКИЕ) ШКАЛЫ РИСКА

Использование различных моделей прогнозирования развития СД2 позволяет выявить пациентов с высоким риском и планировать необходимые профилактические мероприятия. Согласно данным литературы, насчитывается около десяти видов фенотипических шкал и ведутся дальнейшие исследования по их разработке или адаптации к различным популяциям [11, 12].

В рекомендациях по профилактике СД2 в качестве инструментов первичного скрининга рекомендуется использовать шкалы клинического риска с последующим измерением уровня глюкозы в крови для выявления лиц с предиабетом [13]. Наиболее распространенными неинвазивными моделями прогнозирования являются финская шкала риска диабета и калькулятор риска диабета [14, 15]. Шкала FINDRISC была протестирована и утверждена во всем мире [16–18] и включает информацию о возрасте, ИМТ, окружности талии, физической активности, потреблении фруктов и овощей, приеме антигипертензивных препаратов, повышенном уровне глюкозы в крови в анамнезе и случаи СД2 в семейном анамнезе. Калькулятор риска диабета высчитывает вероятность развития заболевания с учетом возраста, окружности талии, роста, гестационного сахарного диабета, этнической принадлежности, АГ, семейного анамнеза СД2 и физических упражнений.

Значение AUC по шкале FINDRISC, прогнозирующей нарушение глюкозы натощак, нарушенную толерантность к глюкозе или недиагностированный СД2, составляло 0,65 у мужчин и 0,66 у женщин, для выявления метаболического синдрома – 0,72 и 0,75 соответственно [14]. AUC калькулятора риска диабета составляла 0,70 для выявления нарушения глюкозы натощак, нарушения толерантности к глюкозе или недиагностированного диабета [15]. Такие небольшие значения AUC свидетельствуют о том, что часть лиц с истинным риском развития СД2 будут ложно отнесены к группе невысокого риска, а группа лиц с низким риском развития СД2, наоборот, к повышенному риску [19]. Некоторые модели клинического риска, которые включают биохимические

параметры, показали более высокие значения AUC для выявления людей с высоким риском развития СД2. Например, шкала риска Framingham включает, помимо возраста, пола, наличия ожирения, АГ и СД2 в анамнезе, еще и отдельные лабораторные показатели крови, такие как низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенные уровни триглицеридов (ТГ) и глюкозы. AUC этой модели риска составила 0,85 для прогнозирования развития СД2 [20]. Однако включение в клинические модели риска развития СД2 лабораторных показателей, которые меняются в зависимости от различных условий, может быть неоптимальным на уровне популяции.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Количество исследований моделей риска развития СД2, основанных только на генетических маркерах или на комбинации генетических и клинических данных, быстро увеличивается.

Некоторые авторы утверждают, что включение генетической информации в шкалу станет более прогностической, чем традиционные клинические факторы риска на протяжении всей жизни [6]. Кроме того, учет генетического фактора является более значимым у молодых лиц с семейным анамнезом СД2 и ожирения [21]. Поскольку СД2 является полигенным заболеванием, прогностическое тестирование, основанное на одном генетическом маркере, вероятно, будет иметь ограниченную ценность [22]. Исследования показывают, что прогностическая ценность может быть улучшена путем объединения нескольких ОНП [23–25]. Например, AUC модели PRS только с тремя ОНП, ранее ассоциированными с СД2, составила 0,57 [26]. После включения в другую модель 18 ОНП AUC увеличилась до 0,60 [27].

Обзор исследований прогностических моделей риска развития СД2 с включением различных ОНП, проведенных к настоящему времени, представлен в таблицах 1 и 2. Нами проанализировано 52 работы, проведенные в период с 2006 по 2021 год, включая 22 поперечных (таблица 1) и 30 проспективных исследований (таблица 2).

Анализ показал, что количество ОНП, включенных в полигенные шкалы риска, увеличилось с 3 до 7 млн за последние 15 лет. Модели показывают значительное совпадение рассмотренных фенотипов, но также имеется много различий. Большинство клинических моделей включали, по крайней мере, возраст, пол и ИМТ, но они различались по другим добавленным факторам, таким как семейный анамнез СД2, уровень глюкозы в плазме натощак, а также антропометрическим и биохимическим показателям и т.д.

Мы обнаружили, что почти все исключительно генетические модели риска развития СД2 имели более низкие значения AUC, чем исключительно фенотипические (клинические) модели риска. Таблицы 1 и 2 показывают, что добавление генетических

Таблица 1 / Table 1

Поперечные исследования по прогнозированию генетического риска развития сахарного диабета 2 типа
Cross-sectional studies on prediction of type 2 diabetes mellitus genetic risk

Исследование (автор, год)	Дизайн Популяция (n НУО/н контроль)	Количество ОНП	Клинические факторы	AUC для клинических факторов	AUC для ОНП с клиническими факторами	Уровень значимости
Weedon и др. (2006) [26]	Европейская (2409/3668)	3	-	-	0,580 (только для ОНП)	-
Lango и др. (2008) [27]	Европейская (2309/2598)	18	Пол, возраст, ИМТ	0,780	0,800	$2,88 \times 10^{-12}$
Cauchi и др. (2008) [42]	Европейская (4232/4595)	15	Пол, возраст, ИМТ	-	0,860	-
Cornelis и др. (2009) [43]	Европейская (2809/3501)	10	Возраст, пол, ИМТ, семейный анамнез СД2, курение, потребление алкоголя, физическая активность	0,780	0,790	<0,001
Sparso и др. (2009) [44]	Европейская (4093/5302)	19	Пол, возраст, ИМТ	0,920	0,930	-
Lin и др. (2009) [38]	Европейская (356/5004)	15	Возраст, пол, семейный анамнез СД2, физическая активность, соотношение ОТ/ОБ, соотношение ТГ/ЛПВП	0,860	0,870	0,002
Miyake и др. (2009) [45]	Азиатская (2316/2370)	11	Пол, возраст, ИМТ	0,68	0,72	-
Hu и др. (2009) [46]	Азиатская (1849/1785)	11	Пол, возраст, ИМТ	0,614	0,668	0,0002
Fontaine-Bisson и др. (2010) [47]	Европейская (1327/1424)	17	Сравнивают с нулевой моделью	-	0,591 (только для ОНП)	$<1,00 \times 10^{-20}$
		13			0,543	$9,38 \times 10^{-6}$
		26			0,565	$1,44 \times 10^{-9}$
		4			0,557	$2,30 \times 10^{-7}$
		73			0,626	$<1,0 \times 10^{-20}$
Wang и др. (2010) [48]	Европейская (518/6714)	19	FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score): возраст, ИМТ, ОТ, употребление овощей, фруктов и ягод, физическая активность, прием антигипертензивных препаратов, гипергликемия в анамнезе, семейный анамнез СД	0,727	0,730	-
			FINDRISC + ТГ, ЛПВП, адипонектин, АЛТ	0,772	0,772	-
Xu и др. (2010) [49]	Азиатская (3250/2200)	4	Пол, возраст, ИМТ, семейный анамнез СД2	0,714	0,730	<0,0001
Qi и др. (2010) [50]	Азиатская (424/1908)	17	Пол, возраст, регион, ИМТ, семейный анамнез СД2, курение, прием алкоголя, физическая активность, ЛПВП, ТГ	0,770	0,790	<0,001
Ruchat и др. (2010) [51]	Европейская (99/386)	38	Возраст, пол, ИМТ, систолическое и диастолическое артериальное давление, статус курения	0,810	0,850	0,004
Rees и др. (2011) [52]	Азиатская (1678/1584)	28	Пол, возраст, ИМТ, регион	0,71	0,74	$2,36 \times 10^{-7}$
Janipalli и др. (2012) [53]	Азиатская (1808/1549)	32	Пол, возраст, ИМТ, ОТ/ОБ	0,959	0,963	0,001
Tam и др. (2013) [54]	Азиатская (5882/2569)	8	Пол, возраст, ИМТ	0,747	0,769	<0,05
Chatterjee и др. (2013) [55]	Европейская (130/38987)	22	Возраст, пол, семейный анамнез СД	0,595	0,740	0,170
Muhlenbruch и др. (2013) [36]	Европейская (578/1968)	42	German Diabetes Risk Score (GDRS): возраст, рост, ОТ, АГ, физическая активность, курение, потребление алкоголя, потребление красного мяса, цельнозернового хлеба, кофе	0,846	0,853	-
			GDRS + глюкоза, HbA1c, ТГ, ЛПВП, γ-ГТП, АЛТ	0,899	0,901	-
Imamura и др. (2013) [56]	Азиатская (2613/1786)	49	Возраст, пол, ИМТ	0,743	0,773	<0,001
Shigemizu и др. (2014) [57]	Азиатская (4449/2911)	9	Возраст, пол, ИМТ	0,798	0,806	-
Qian и др. (2015) [58]	Азиатская (2925/3281)	9	Возраст, пол, ИМТ	0,760	0,780	<0,0001
Chikowore и др. (2016) [59]	Африканская (178/178)	4	Возраст, пол, ИМТ, АД	0,652	0,665	0,013

Таблица 2 / Table 2

Продольные исследования по прогнозированию генетического риска развития сахарного диабета 2 типа
Longitudinal studies on prediction of genetic risk of type 2 diabetes mellitus

Исследование (автор, год)	Дизайн		Количество ОНП	Клинические факторы	AUC для клинических факторов	AUC для ОНП с клиническими факторами	Уровень значимости
	Популяция (п НВО/п контроль)	Длительность наблюдения (гг)					
Janssens и др. (2006) [60]	Европейская (132/1529)	6	3	ИМТ, глюкоза	0,680	0,690	>0,05
Lyssenko и др. (2008) [39]	Европейская (2201/16630)	23,5	16	Пол, возраст, семейный анамнез СД2, ИМТ, АД, ТГ, аполипопротеин А-I, повышенный уровень ферментов печени, текущий статус курения, снижение показателей секреции и действия инсулина	0,740	0,750	0,010
van Hoek и др. (2008) [35]	Европейская (601/5221)	10,6	18	Возраст, пол, ИМТ	0,66	0,68	<0,0001
Vaxillaire и др. (2008) [61]	Европейская (523/2919)	9	19	Возраст, пол, ИМТ	0,820	0,830	0,26
Meigs и др. (2008) [31]	Популяция США (255/2122)	28	18	Возраст, пол,	0,534	0,581	0,01
				Возраст, пол, семейный анамнез СД	0,595	0,615	0,11
				Возраст, пол, семейный анамнез СД, ИМТ, уровень глюкозы натощак, систолическое АД, ТГ, ЛПВП	0,900	0,910	0,49
Balkau и др. (2008) [62]	Европейская (203/3614)	9	2	Уровень глюкозы натощак, ОТ, АГ, курение и γ -ГТП для мужчин	0,850	0,851	0,07
				Уровень глюкозы натощак, ИМТ, АГ, ТГ и семейный анамнез СД2 для женщин	0,917	0,912	0,07
Schulze и др. (2009) [29]	Европейская (579/1962)	7,1	20	German Diabetes Risk Score (GDRS): возраст, рост, ОТ, АГ, физическая активность, курение, потребление алкоголя, потребление красного мяса, цельнозернового хлеба, кофе + уровень глюкозы, HbA1c, ТГ, ЛПВП, γ -ГТП, АЛТ	0,900	0,900	0,69
Rotger и др. (2010) [63]	Европейская (94/550)	10	4	Пол, возраст, ИМТ, ЛПВП, ТГ, CD4 Т-лимфоциты, антиретровирусная терапия	0,75	0,78	<0,05
Talmud и др. (2010) [30]	Европейская (302/5233)	10	20	Кембриджская диабетическая шкала риска (Cambridge risk score): возраст, пол, ИМТ, прием лекарственных препаратов, семейный анамнез СД2, статус курения	0,72	0,73	-
				Фремлингская шкала риска СД2 у потомства (Framingham offspring T2D risk score): возраст, пол, ИМТ, семейный анамнез СД2, ЛПВП, ТГ, уровень глюкозы натощак, систолическое АД, прием антигипертензивных препаратов	0,78	0,78	-
Xu и др. (2010) [49]	Азиатская (67/667)	3,5	4	Возраст, пол, семейный анамнез СД2, ИМТ	0,634	0,663	0,002
de Miguel-Yanes и др. (2011) [21]	Популяция США (446/3025)	34	40	Пол, семейный анамнез СД2, ИМТ, глюкоза крови, АГ, ЛПВП, ТГ	0,903	0,906	0,04
Hivert и др. (2011) [64]	27 клинических центров в США: 56,4% – европейского происхождения, 20,2% – афроамериканцы, 16,8% – латиноамериканцы, 4,3% – азиаты, 2,4% – американские индейцы(2843)	5	34	Пол, возраст, этническая группа, ИМТ, ОТ	0,628	0,631	0,34
Schmid и др. (2012) [65]	Европейская (207/2617)	5	39		0,859	0,861	-
Raynor и др. (2013) [66]	Популяция США (1457/10820)	7,6	30	Возраст, семейный анамнез СД2, этническая принадлежность, уровень глюкозы, ТГ, АД, ЛПВП, рост, ОТ	0,841	0,850	0,001
Mühlenbruch и др. (2013) [36]	Европейская (578/1968)	7	42	German Diabetes Risk Score (GDRS): возраст, рост, ОТ, АГ, физическая активность, курение, потребление алкоголя, потребление красного мяса, цельнозернового хлеба, кофе	0,846	0,853	0,007

Anand и др. (2013) [67]	Европейцы, южноазиаты, латиноамериканцы 2231 СД2/ 6538 НТГ и НГН/6697 контроль Европейцы (9408 с 599 новыми случаями СД2), южноазиаты (2764 с 194 новыми случаями СД2), латиноамериканцы (3294 с 223 новыми случаями СД2)	3,3	16	Возраст, пол, этническая принадлежность, ИМТ, ОТ, семейный анамнез СД2, курение, умеренная или высокая физическая активность, апополипротеин В, апополипротеин А-1, АГ при приеме лекарств и статус исследования	0,708	0,714	0,005
Kwak и др. (2013) [41]	Азиатская (116/395)	3,7	48	Возраст, ИМТ перед беременностью, семейный анамнез СД, АД, уровень глюкозы и инсулина натощак	0,741	0,775	0,015
Walford и др. (2014) [68]	Европейская (206/1416)	13,5	62	Пол, возраст, уровень глюкозы, АД, ЛПВП, ТГ, НОМА-IR, НОМА-β	0,856	0,861	0,08
Vaxillaire и др. (2014) [69]	Европейская (148/3927)	9	65	ИМТ, уровень глюкозы, семейный анамнез СД2, курение, ТГ	0,894	0,896	0,17
Talmud и др. (2015) [70]	Европейская (804/12490)	10	65	Пол, возраст, ИМТ, АГ, ЛПВП, ТГ	0,75	0,76	0,0003
Park и др. (2015) [71]	Азиатская (1240/5670)	8	3	Возраст, ИМТ, семейный анамнез СД2, анамнез АГ, регулярные физические упражнения, ТГ, ЛПВП, уровень глюкозы, HbA1c	0,723	0,726	0,024
			18		0,724	0,725	0,130
			36		0,735	0,740	0,050
Go и др. (2016) [72]	Азиатская (1042/2943)	10	55	Пол, возраст, ИМТ	-	0,77	-
Läll и др. (2016) [33]	Европейская (1181/9092)	5	1000	Пол, возраст	0,699	0,740	0,042
				Пол, возраст, ИМТ	0,718	0,767	0,049
				Пол, возраст, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, АГ, уровень глюкозы, физическая активность, курение, потребление пищи	0,777	0,790	0,012
Stančáková A. и др. (2017) [73]	Европейская (1448/10197)	8,2	216	Возраст, ИМТ, физическая активность, статус курения, ТГ, ЛПВП, систолическое АД	0,711	0,721	0,010
Khera и др. (2018) [34]	Европейская (5853/283125)		7 млн	Пол, возраст	0,720	0,730	0,070
Goto и др. (2018) [37]	Азиатская (439/1284)	5	11	Пол, возраст, курение, ИМТ, прием антигипертензивных средств и семейный анамнез СД2	0,637	0,657	<0,001
Kim J (2018) [74]	Популяция США (2680/3148)		678	Возраст, ИМТ, семейный анамнез СД2 у родственников 1-й линии, АГ, гиперхолестеринемия, физическая активность, курение, употребление алкоголя	0,764 у мужчин 0,803 у женщин	0,931 у мужчин 0,928 у женщин	<0,001
Liu и др. (2021) [9]	Европейская (182422/274029)	-	25454	Пол, возраст и первые 10 основных компонентов происхождения	0,667	0,795	-
				Пол, возраст, ИМТ, ОТ, диастолическое и систолическое АД, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, уровень глюкозы, ОХ	0,880	0,901	-
Wang и др. (2021) [75]	Азиатская (324/5388)	3	17	Уровень глюкозы натощак, ТГ, ОТ, СД2 и АГ в анамнезе	0,851	0,885	0,041
Chen и др. (2021) [76]	Европейская (6724/296804)	8,9	1692	Глюкоза, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ИМТ, АГ и СД2 в анамнезе, курение	0,850	0,854	<0,001

факторов к клиническим улучшало AUC по сравнению с исключительно клиническими моделями риска во многих работах. В изученных нами поперечных исследованиях прогностических моделей риска развития СД2 значения AUC для клинических моделей варьировались от 0,595 до 0,920, а для комбинированных моделей – от 0,543 до 0,930. В продольных исследованиях значения AUC варьировались от 0,534 до 0,903 для клинических моделей, от 0,581 до 0,931 – для комбинированных моделей.

Различия в значениях AUC в комбинированных моделях риска нельзя объяснить количеством полиморфизмов, включенных в модели. Фактически одно из самых высоких значений AUC (0,912) было обнаружено для модели, которая включала 2 ОНП, а AUC для модели, включающей 1000 ОНП, составила всего

0,740. Объяснение отсутствия этой взаимосвязи, вероятно, заключается в низкой величине эффекта генетических вариантов, а также в отличиях фенотипических параметров.

В целом проспективные исследования показали ограниченную прогностическую ценность генетических маркеров, особенно по сравнению или даже в сочетании с классическими негенетическими факторами риска [28]. Например, известно, что 20 ОНП не являются информативными для прогнозирования развития СД2 в исследовании EPIC-Potsdam [29]. Оценка генетического риска на основе других 20 известных аллелей риска СД2 в сочетании с фенотипической оценкой риска в проспективном исследовании Великобритании также не улучшила AUC [30].

Поэтому необходимо подчеркнуть роль негенетических факторов риска, таких как пол, возраст, физические показатели и клинические характеристики. С поправкой на пол и возраст J.B. Meigs с соавт. [31] получили AUC 0,581 на основании данных 2776 человек, Vassy [32] продемонстрировал AUC 0,726 на 11883 людях, а AUC в исследовании Läll с соавт. [33] достигла 0,740 у 9092 человек. Интересно, что в исследовании, в котором было проанализировано почти 7 млн ОНП у 288978 человек, AUC после добавления пола и возраста составила только 0,730, что было меньше, чем в исследовании Khera с соавт. с использованием 25454 ОНП (AUC=0,795) [34]. Наблюдаемое уменьшение значения AUC при добавлении большого количества ОНП в PRS может быть связано с включением генетических вариантов генов, которые не были доказаны значимой ассоциацией с развитием СД2 в выборках других популяций. Возможное включение реплицируемых полиморфизмов генов, скорее всего, могло бы решить данную проблему.

Однако некоторые исследования показывают, что прогнозирование по генетическим вариантам может быть полезным для определенных подгрупп, например, для лиц моложе 50 лет [21, 35] или страдающих ожирением [35].

Немецкие ученые предполагают, что включение ОНП в шкалы риска может иметь важное диагностическое значение относительно людей с уже выраженными факторами риска и улучшить точность прогноза [36].

Проспективное исследование на базе Центра общественного здравоохранения в Японии показало, что добавление всего 11 ОНП, ассоциированных с развитием СД2, усовершенствовало прогностическую эффективность стандартной фенотипической шкалы риска развития СД2 [37]. Lin с соавт. в своем исследовании на популяции Швейцарии показали, что добавление в шкалу риска 15 ОНП, ассоциированных с СД2, также немного улучшило значение площади под кривой (с 0,86 до 0,87, $p = 0,002$) [38]. Клиническими предикторами, в свою очередь, были возраст, ИМТ, семейный анамнез диабета, ОТ/ОБ, уровни ТГ, ЛПВП.

J.B. Meigs с соавт. оценили влияние других 18 аллелей риска, связанных с СД2, на возникновение новых случаев развития СД2 у 2377 участников исследования Framingham Offspring Study. Включение данных ОНП в шкалу риска, учитывающую возраст, пол, семейный анамнез, ИМТ, уровень глюкозы натощак, систолическое артериальное давление (АД), ТГ, ЛПВП, показало увеличение относительного риска диабета на 12% при включении каждого аллеля риска [31]. Поправка на пол и семейный анамнез, в свою очередь, не уменьшила размер или значимость этой связи.

Исследование с участием респондентов шведского и финского населения также показало, что сильными предикторами диабета были семейный анамнез заболевания, повышенный ИМТ, повышенные уровни ферментов печени, текущий статус курения

и снижение показателей секреции и действия инсулина. Включение в шкалу риска СД2 16 ОНП генов улучшило прогноз развития СД2 с небольшим увеличением площади под кривой с 0,74 до 0,75 ($p = 0,0001$) [39].

Полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* подтвердил свою ассоциацию с прогнозом развития СД2 в совместной работе российских ученых и ученых Университетского колледжа Лондона, что указывает на возможность его рассмотрения в качестве кандидата на внесение в шкалу риска СД2 [40]. Полиморфизмы rs1799883 гена *FABP2*, rs2237892 гена *KCNQ1* и rs6773957 гена *ADIPOQ* ассоциации не подтвердили. Е.С.Мельникова и соавт. разработали варианты рискметров для оценки прогноза развития СД2 у мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет.

Проспективное когортное исследование, в котором участвовали 395 женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе, показало, что у 116 (29,4%) СД2 развился в течение 45 месяцев наблюдения. Добавление данных 48 ОНП в клиническую модель, учитывающую возраст, ИМТ перед беременностью, семейный анамнез диабета, АД, уровень глюкозы и инсулина натощак, показало увеличение значения AUC с 0,741 до 0,775 ($p = 0,015$) [41].

Большое количество ОНП в полигенных шкалах риска дает лишь незначительное увеличение AUC, которое, возможно, удастся получить за счет включения ряда фенотипических параметров. Различия в прогностических способностях представленных шкал могут быть связаны с тем, что модели прогнозирования генетического риска изучались в разного рода исследованиях: проспективных когортных, «случай – контроль» и в перекрестных. Эти методологические аспекты, особенности клинических и демографических характеристик исследуемой популяции могли повлиять на значения AUC как генетических и клинических, так и комбинированных моделей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема оценки совокупного риска развития СД2 на основании учета комплекса факторов остается нерешенной. Использование современных шкал риска без учета полиморфизмов генов, скорее всего, не является оптимальным и требует дальнейшего изучения. Таким образом, идентификация и характеристика новых молекулярно-генетических маркеров среди определенной этнической группы являются одной из наиболее важных областей в персонифицированном подходе диагностики и лечения СД2.

Полигенные шкалы риска в дополнение к клиническим могут оказаться полезным инструментом для первичной профилактики СД2 и ранних нарушений углеводного обмена. Однако добавлять в прогностические шкалы риска стоит только те полиморфизмы, которые подтвердили свою ассоциацию с риском развития СД2 в нескольких исследованиях на разных популяциях.

Тем не менее необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на улучшение полигенных шкал риска и более точного прогнозирования риска развития СД2.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th dn. Brussels, Belgium; 2019.
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159]. doi: 10.14341/DM9686
3. Krentz NAJ, Gloyn AL. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(4):202-212. doi: 10.1038/s41574-020-0325-0
4. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet*. 2020;52(7):680-691. doi: 10.1038/s41588-020-0637-y
5. Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002090. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002090
6. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev*. 2011;33(1):46-62. doi: 10.1093/epirev/mxq019
7. Wray NR, Yang J, Hayes BJ, et al. Pitfalls of predicting complex traits from SNPs. *Nat Rev Genet*. 2013;14(7):507-515. doi: 10.1038/nrg3457
8. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019;177(3):587-596.e9. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028
9. Liu W, Zhuang Z, Wang W, et al. An Improved Genome-Wide Polygenic Score Model for Predicting the Risk of Type 2 Diabetes. *Front Genet*. 2021;12:632385. doi: 10.3389/fgene.2021.632385
10. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal Database Combinations for Literature Searches in Systematic Reviews: A Prospective Exploratory Study. *Syst Rev*. 2017;6(1):245. doi: 10.1186/s13643-017-0644-y
11. Mustafina SV, Simonova GI, Rymar OD. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):17-22. (In Russ.). [Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;17(3):17-22]. doi: 10.14341/DM2014317-22
12. Noble D, Mathur R, Dent T, et al. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2011;343:d7163. doi: 10.1136/bmj.d7163
13. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42(1):S3-36. doi: 10.1055/s-0029-1240928
14. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2:67-72. doi: 10.3132/dvdr.2005.011
15. Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1040-5. doi: 10.2337/dc07-1150
16. Meijnikman AS, De Block CE, Verrijken A, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus in overweight and obese subjects made easy by the FINDRISC score. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1043-9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.004
17. Witte DR, Shipley MJ, Marmot MG, Brunner EJ. Performance of existing risk scores in screening for undiagnosed diabetes: an external validation study. *Diabet Med*. 2010;27(1):46-53. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02891.x
18. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, et al. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999-2010. *PLoS One*. 2014;9(5):e97865. doi: 10.1371/journal.pone.0097865
19. Colagiuri S. Epidemiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011;95:299-307. doi: 10.1016/j.mcna.2010.11.003
20. Wilson PWF, Meigs JB, Sullivan L, et al. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults. *Arch Intern Med*. 2007;167:1068-74. doi: 10.1001/archinte.167.10.1068
21. de Miguel-Yanes JM, Shrader P, Pencina MJ, et al. Genetic risk reclassification for type 2 diabetes by age below or above 50 years using 40 type 2 diabetes risk single nucleotide polymorphisms. *Diabetes Care*. 2011;34(1):121-125. doi: 10.2337/dc10-1265
22. Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *N Engl J Med*. 2000;343(2):141-4. doi: 10.1056/NEJM200007133430213
23. Janssens AC, Moonesinghe R, Yang Q, et al. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. *Genet Med*. 2007;9(8):528-35. doi: 10.1097/gim.0b013e31812eece0
24. Yang Q, Khoury MJ, Botto L, et al. Improving the prediction of complex diseases by testing for multiple disease-susceptibility genes. *Am J Hum Genet*. 2003;72(3):636-649. doi: 10.1086/367923
25. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Res*. 2007;17(10):1520-1528. doi: 10.1101/gr.6665407
26. Weedon MN, McCarthy MI, Hitman G, et al. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Med*. 2006;3(10):e374. doi: 10.1371/journal.pmed.0030374
27. Lango H; UK Type 2 Diabetes Genetics Consortium, Palmer CN, et al. Assessing the combined impact of 18 common genetic variants of modest effect sizes on type 2 diabetes risk. *Diabetes*. 2008;57(11):3129-3135. doi: 10.2337/db08-0504
28. Willems SM, Mihaescu R, Sijbrands EJ, et al. A methodological perspective on genetic risk prediction studies in type 2 diabetes: recommendations for future research. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):511-518. doi: 10.1007/s11892-011-0235-6
29. Schulze MB, Weikert C, Pischon T, et al. Use of multiple metabolic and genetic markers to improve the prediction of type 2 diabetes: the EPIC-Potsdam Study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2116-2119. doi: 10.2337/dc09-0197
30. Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA, et al. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes:

- Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:b4838. doi: 10.1136/bmj.b4838
31. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2208-19. doi: 10.1056/NEJMoa0804742
 32. Vassy JL, Hivert MF, Porneala B, et al. Polygenic type 2 diabetes prediction at the limit of common variant detection. *Diabetes*. 2014;63(6):2172-2182. doi: 10.2337/db13-1663
 33. Läll K, Mägi R, Morris A, et al. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med*. 2017;19(3):322-329. doi: 10.1038/gim.2016.103
 34. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219-1224. doi: 10.1038/s41588-018-0183-z
 35. van Hoek M, Dehghan A, Witteman JC, et al. Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study. *Diabetes*. 2008;57(11):3122-3128. doi: 10.2337/db08-0425
 36. Mühlenbruch K, Jeppesen C, Joost HG, et al. The value of genetic information for diabetes risk prediction – differences according to sex, age, family history and obesity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64307. doi: 10.1371/journal.pone.0064307
 37. Goto A, Noda M, Goto M, et al. JPHC Study Group. Predictive performance of a genetic risk score using 11 susceptibility alleles for the incidence of Type 2 diabetes in a general Japanese population: a nested case-control study. *Diabetic Med*. 2018;35(5):602-11. doi: 10.1111/dme.13602
 38. Lin X, Song K, Lim N, et al. Risk prediction of prevalent diabetes in a Swiss population using a weighted genetic score – the CoLaus Study. *Diabetologia*. 2009;52(4):600-8. doi: 10.1007/s00125-008-1254-y
 39. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2220-32. doi: 10.1056/NEJMoa0801869
 40. Mel'nikova ES, Rymar OD, Ivanova AA, et al. Association of polymorphisms of genes TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2020;92(10):40-47. (In Russ.). [Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., и др. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):40-47]. doi: 10.26442/00403660.2020.10.000393
 41. Kwak SH, Choi SH, Kim K, et al. Prediction of type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes using a genetic risk score. *Diabetologia*. 2013;56(12):2556-63. doi: 10.1007/s00125-013-3059-x
 42. Cauchi S, Meyre D, Durand E, et al. Post genome-wide association studies of novel genes associated with type 2 diabetes show gene-gene interaction and high predictive value. *PLoS One*. 2008;3(5):e2031. doi: 10.1371/journal.pone.0002031
 43. Cornelis MC, Qi L, Zhang C, et al. Joint effects of common genetic variants on the risk for type 2 diabetes in U.S. men and women of European ancestry. *Ann Intern Med*. 2009;150(8):541-550. doi: 10.7326/0003-4819-150-8-200904210-00008
 44. Sparso T, Grarup N, Andreasen C, et al. Combined analysis of 19 common validated type 2 diabetes susceptibility gene variants shows moderate discriminative value and no evidence of gene-gene interaction. *Diabetologia*. 2009;52(7):1308-14. doi: 10.1007/s00125-009-1362-3
 45. Miyake K, Yang W, Hara K, et al. Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet*. 2009;54(4):236-41. doi: 10.1038/jhg.2009.17
 46. Hu C, Zhang R, Wang C, et al. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One*. 2009;4(10):e7643. doi: 10.1371/journal.pone.0007643
 47. Fontaine-Bisson B, Renström F, Rolandsson O, et al. Evaluating the discriminative power of multi-trait genetic risk scores for type 2 diabetes in a northern Swedish population. *Diabetologia*. 2010;53(10):2155-2162. doi: 10.1007/s00125-010-1792-y
 48. Wang J, Stancáková A, Kuusisto J, Laakso M. Identification of undiagnosed type 2 diabetic individuals by the Finnish diabetes risk score and biochemical and genetic markers: a population-based study of 7232 Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3858-62. doi: 10.1210/jc.2010-0012
 49. Xu M, Bi Y, Xu Y, et al. Combined effects of 19 common variations on type 2 diabetes in Chinese: results from two community-based studies. *PLoS One*. 2010;5(11):e14022. doi: 10.1371/journal.pone.0014022
 50. Qi Q, Li H, Wu Y, et al. Combined effects of 17 common genetic variants on type 2 diabetes risk in a Han Chinese population. *Diabetologia*. 2010;53(10):2163-6. doi: 10.1007/s00125-010-1826-5
 51. Ruchat SM, Vohl MC, Weisnagel SJ, et al. Combining genetic markers and clinical risk factors improves the risk assessment of impaired glucose metabolism. *Ann Med*. 2010;42(3):196-206. doi: 10.3109/07853890903559716
 52. Rees SD, Hydrie MZ, Shera AS, et al. Replication of 13 genome-wide association (GWA)-validated risk variants for type 2 diabetes in Pakistani populations. *Diabetologia*. 2011;54(6):1368-74. doi: 10.1007/s00125-011-2063-2
 53. Janipalli CS, Kumar MV, Vinay DG, et al. Analysis of 32 common susceptibility genetic variants and their combined effect in predicting risk of Type 2 diabetes and related traits in Indians. *Diabet Med*. 2012;29(1):121-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03438.x
 54. Tam CH, Ho JS, Wang Y, et al. Use of net reclassification improvement (NRI) method confirms the utility of combined genetic risk score to predict type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(12):e83093. doi: 10.1371/journal.pone.0083093
 55. Chatterjee N, Wheeler B, Sampson J, et al. Projecting the performance of risk prediction based on polygenic analyses of genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2013;45(4):400-5, 405e1-3. doi: 10.1038/ng.2579
 56. Imamura M, Shigemizu D, Tsunoda T, et al. Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:e1667-73. doi: 10.1210/jc.2013-1642
 57. Shigemizu D, Abe T, Morizono T, et al. The construction of risk prediction models using GWAS data and its application to a type 2 diabetes prospective cohort. *PLoS One*. 2014;9(3):e92549. doi: 10.1371/journal.pone.0092549
 58. Qian Y, Lu F, Dong M, et al. Cumulative effect and predictive value of genetic variants associated with type 2 diabetes in Han Chinese: a case-control study. *PLoS One*. 2015;10:e0116537. doi: 10.1371/journal.pone.0116537
 59. Chikowore T, van Zyl T, Feskens EJ, Conradie KR. Predictive utility of a genetic risk score of common variants associated with type 2 diabetes in a black South African population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:1-8. doi: 10.1016/j.diabres.2016.09.019
 60. Janssens AC, Gwinn M, Khoury MJ, Subramonia-Iyer S. Does genetic testing really improve the prediction of future type

- 2 diabetes? *PLoS Med.* 2006;3(2):e114-e127. doi: [10.1371/journal.pmed.0030114](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030114)
61. Vaxillaire M, Veslot J, Dina C, et al. DESIR Study Group. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. *Diabetes.* 2008;57(1):244-54. doi: [10.2337/db07-0615](https://doi.org/10.2337/db07-0615)
 62. Balkau B, Lange C, Fezeu L, et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care.* 2008;31(10):2056-2061. doi: [10.2337/dc08-0368](https://doi.org/10.2337/dc08-0368)
 63. Rotger M, Gsponer T, Martinez R, et al. Swiss HIV Cohort Study. Impact of single nucleotide polymorphisms and of clinical risk factors on new-onset diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2010;51(9):1090-8. doi: [10.1086/656630](https://doi.org/10.1086/656630)
 64. Hivert MF, Jablonski KA, Perreault L, et al. Updated genetic score based on 34 confirmed type 2 diabetes loci is associated with diabetes incidence and regression to normoglycemia in the diabetes prevention program. *Diabetes.* 2011;60(4):1340-1348. doi: [10.2337/db10-1119](https://doi.org/10.2337/db10-1119)
 65. Schmid R, Vollenweider P, Bastardot F, et al. Current genetic data do not improve the prediction of type 2 diabetes mellitus: The CoLaus study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1338-41. doi: [10.1210/jc.2011-3412](https://doi.org/10.1210/jc.2011-3412)
 66. Raynor LA, Pankow JS, Duncan BB, et al. Novel risk factors and the prediction of type 2 diabetes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care.* 2013;36(1):70-76. doi: [10.2337/dc12-0609](https://doi.org/10.2337/dc12-0609)
 67. Anand SS, Meyre D, Pare G, et al. Genetic information and the prediction of incident type 2 diabetes in a high-risk multiethnic population: the EpiDREAM genetic study. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2836-2842. doi: [10.2337/dc12-2553](https://doi.org/10.2337/dc12-2553)
 68. Walford GA, Porneala BC, Dauriz M, et al. Metabolite traits and genetic risk provide complementary information for the prediction of future type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(9):2508-2514. doi: [10.2337/dc14-0560](https://doi.org/10.2337/dc14-0560)
 69. Vaxillaire M, Yengo L, Lobbens S, et al. Type 2 diabetes-related genetic risk scores associated with variations in fasting plasma glucose and development of impaired glucose homeostasis in the prospective DESIR study. *Diabetologia.* 2014;57:1601-10. doi: [10.1007/s00125-014-3277-x](https://doi.org/10.1007/s00125-014-3277-x)
 70. Talmud PJ, Cooper JA, Morris RW, et al. Sixty-five common genetic variants and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64:1830-1840. doi: [10.2337/db14-1504](https://doi.org/10.2337/db14-1504)
 71. Park HY, Choi HJ, Hong YC. Utilizing Genetic Predisposition Score in Predicting Risk of Type 2 Diabetes Mellitus Incidence: A Community-based Cohort Study on Middle-aged Koreans. *J Korean Med Sci.* 2015;30(8):1101-1109. doi: [10.3346/jkms.2015.30.8.1101](https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.8.1101)
 72. Go MJ, Lee Y, Park S, et al. Genetic-risk assessment of GWAS-derived susceptibility loci for type 2 diabetes in a 10 year follow-up of a population-based cohort study. *J Hum Genet.* 2016;61(12):1009-1012. doi: [10.1038/jhg.2016.93](https://doi.org/10.1038/jhg.2016.93)
 73. Stančáková A, Kuulasmaa T, Kuusisto J, et al. Genetic risk scores in the prediction of plasma glucose, impaired insulin secretion, insulin resistance and incident type 2 diabetes in the METSIM study. *Diabetologia.* 2017;60(9):1722-1730. doi: [10.1007/s00125-017-4313-4](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4313-4)
 74. Kim J, Kim J, Kwak MJ, Bajaj M. Genetic prediction of type 2 diabetes using deep neural network. *Clin Genet.* 2018;93(4):822-829. doi: [10.1111/cge.13175](https://doi.org/10.1111/cge.13175)
 75. Wang Y, Zhang L, Niu M, et al. Genetic Risk Score Increased Discriminant Efficiency of Predictive Models for Type 2 Diabetes Mellitus Using Machine Learning: Cohort Study. *Front Public Health.* 2021;9:606711. doi: [10.3389/fpubh.2021.606711](https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.606711)
 76. Chen X, Liu C, Si S, et al. Genomic risk score provides predictive performance for type 2 diabetes in the UK biobank. *Acta Diabetol.* 2021;58(4):467-474. doi: [10.1007/s00592-020-01650-1](https://doi.org/10.1007/s00592-020-01650-1)

■ Автор для переписки

Хасанова Камиля Булатовна
Адрес: Казанский государственный медицинский университет,
ул. Бутлерова, 49, г. Казань, Республика Татарстан, Россия, 420012.

E-mail: kamilya_khasanova@mail.ru

■ Corresponding Author

Kamilya B. Khasanova
Address: Kazan State Medical University, 49 Butlerova st., Kazan,
Republic of Tatarstan, Russia, 420012.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ДИСТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ И СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА

А.С. Денисюкова, Л.А. Иванова, И.И. Павлюченко, В.И. Попов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар, Россия)

Для цитирования: Денисюкова А.С., Иванова Л.А., Павлюченко И.И., Попов В.И. Влияние полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, матричных металлопротеиназ и интерлейкинов на развитие и течение дистальной нейропатии и синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):57-64. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.57-64

■ Сведения об авторах

Денисюкова А.С. – аспирант кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. ORCID: 0000-0002-0592-5753 E-mail: denisyukovaa@yandex.ru

Иванова Л.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. ORCID: 0000-0001-5302-3802 E-mail: lascorp@mail.ru

Павлюченко И.И. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики. ORCID: 0000-0001-8019-9598 E-mail: nter-dekanat@mail.ru

Попов В.И. – канд. тех. наук, заведующий лабораторией. ORCID: 0000-0001-9526-118X E-mail: ya28vip@mail.ru

Рукопись получена: 20.01.2023

Рецензия получена: 16.02.2023

Решение о публикации: 17.02.2023

■ Аннотация

Цель – повышение эффективности ранней диагностики, прогнозирования и терапии ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

Материал и методы. В группу исследования вошли 150 человек (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 70 лет с СД 1 и 2 типа, имеющие ДН и СДС, и 20 здоровых человек. Применялись клиническое объективное исследование; молекулярно-генетический и популяционно-статистический методы.

Результаты. У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значительные различия между частотой выявления вариантов полиморфизмов: G681A(*2) гена CYP2C19 ($\chi^2 = 9,642$, $p = 0,008$), ($OR = 0,334$, (95% CI 0,145-0,768)); A8202G гена MMP9 ($\chi^2 = 7,589$, $p = 0,022$), ($OR = 0,476$, (95% CI 0,226-1,005)); Ile105Val гена GSTP ($\chi^2 = 19,521$, $p = 0,000$), ($OR = 0,174$, (95% CI 0,070-0,435)); G-1293C (c1/c2) гена CYP2E ($\chi^2 = 15,996$, $p = 0,000$), ($OR = 0,163$, (95% CI 0,034-0,772)).

Заключение. Среди пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа с генотипом A/A полиморфизма G681A(*2) гена CYP2C19, ДН и СДС развиваются в 4 раза чаще. Носительство генотипа G/G полиморфизма A8202G гена MMP9 повышает риск развития ДН и СДС почти в 2 раза. При носительстве генотипа G/G полиморфизма Ile105Val гена GSTP риск развития ДН и СДС повышается в 4 раза. Вариант генотипа C/C полиморфизма G-1293C(c1/c2) гена CYP2E повышает риск развития ДН и СДС в 5 раз.

Ключевые слова: сахарный диабет; дистальная нейропатия; синдром диабетической стопы; полиморфизм генов; матричные металлопротеиназы; интерлейкины; система биотрансформации ксенобиотиков.

Конфликт интересов: не заявлен.

■ Финансирование

Исследование выполнено за счет средств гранта «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере».

■ Список сокращений

СД – сахарный диабет; ДН – дистальная нейропатия; СДС – синдром диабетической стопы; MMP – матриксная металлопротеиназа; СОД 2 – супероксиддисмутаза 2.

A STUDY OF THE EFFECT OF GENE POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION SYSTEM, MATRIX METALLOPROTEINASES AND INTERLEUKINS ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF DISTAL NEUROPATHY AND DIABETIC FOOT SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Anna S. Denisiukova, Lyudmila A. Ivanova, Ivan I. Pavlyuchenko, Vladimir I. Popov

Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Citation: Denisiukova AS, Ivanova LA, Pavlyuchenko II, Popov VI. A study of the effect of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation system, matrix metalloproteinases and interleukins on the development and course of distal neuropathy and diabetic foot syndrome in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2023;23(1):57-64. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.57-64

Information about the authors

Anna S. Denisiukova – a postgraduate student of the Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists. ORCID: 0000-0002-0592-5753 E-mail: denisiukovaa@yandex.ru

Lyudmila A. Ivanova – PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists. ORCID: 0000-0001-5302-3802 E-mail: lascorp@mail.ru

Ivan I. Pavlyuchenko – PhD, Professor, Head of the Department of Biology with the course of Medical Genetics. ORCID: 0000-0001-8019-9598 E-mail: nter-dekanat@mail.ru

Vladimir I. Popov – PhD, Head of Laboratory. ORCID: 0000-0001-9526-118X E-mail: ya28vip@mail.ru

Received: 20.01.2023

Revision Received: 16.02.2023

Accepted: 17.02.2023

Abstract

Aim – to improve the effectiveness of early diagnosis, prediction and therapy of distal neuropathy (DN) and diabetic foot syndrome (DFS) in patients with type 1 and type 2 diabetes by identifying the features of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation systems and antioxidant protection, pro- and anti-inflammatory cytokines.

Material and methods. The study group included 150 patients aged from 18 to 70 years, men and women with type 1 and type 2 diabetes, having DN and DFS, and 20 healthy people. Research methods used in the study: 1) clinical objective research; 2) molecular genetic methods; 3) population-statistics methods.

Results. In patients with type 1 and type 2 diabetes with DN and DFS, the significant differences were found between the frequency of occurrence of polymorphism variants: G681A(*2) of the CYP2C19 gene ($\chi^2 = 9.642$, $p = 0.008$), ($OR = 0.334$, (95% CI 0.145-0.768)); A8202G of the MMP9 gene ($\chi^2 = 7.589$, $p = 0.022$), ($OR = 0.476$, (95% CI 0.226-1.005)); Ile105Val of the GSTP gene ($\chi^2 = 19.521$, $p = 0.000$), ($OR = 0.174$, (95% CI 0.070-0.435)); G-1293C(c1/c2) of the CYP2E gene ($\chi^2 = 15.996$, $p = 0.000$), ($OR = 0.163$, (95% CI 0.034-0.772)).

Conclusion. Among patients suffering from type 1 and type 2 diabetes with the genotype A/A polymorphism G681A(*2) of the CYP2C19 gene, the DN and DFS are 4 times more likely to develop. The G/G polymorphism genotype A8202G of the MMP9 gene increases the risk of developing DN and DFS by almost 2 times. The genotype G/G polymorphism Ile105Val of the GSTP gene in patients increases the risk of developing DN and DFS by 4 times. The variant of the genotype C/C polymorphism G-1293C(c1/c2) of the CYP2E gene increases the risk of DN and DFS by 5 times.

Keywords: diabetes mellitus; distal neuropathy; diabetic foot syndrome; gene polymorphism; matrix metalloproteinases; interleukins; xenobiotic biotransformation system.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Study funding

The research was funded by the grant "Participant of the youth scientific and innovative competition" of FSBI "Fund for Assistance to the Development of Small Enterprises in the Scientific and Technical Field".

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является социально значимым заболеванием. В настоящее время в мире зарегистрировано 351,7 млн человек трудоспособного возраста (20–64 года) с диагностированным или недиагностированным СД. Ожидается, что это число увеличится до 417,3 млн к 2030 году и до 486,1 млн к 2045 году [1]. В России общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным регистра, составила 4,8 млн человек [2]. Наиболее распространенным по-прежнему остается СД 2 типа, составляющий 90–95% от всех случаев диабета в мире [3].

Дистальная нейропатия (ДН) – наиболее распространенное и самое раннее осложнение СД, значительно повышающее риск развития синдрома диабетической стопы (СДС), который сопровождается ампутациями, язвами нижних конечностей. Данные осложнения СД связаны с повышением расходов системы здравоохранения и увеличением случаев летального исхода [4].

СДС развивается у 8–10% больных СД, а 40–50% из них могут быть отнесены в группы риска по возникновению этого состояния. СДС – комплекс анатомо-функциональных изменений, развивающихся на фоне ДН, микро- и макроангиопатии, остеартропатии, способствующих повышенной

травматизации и инфицированию мягких тканей стопы, развитию гнойно-некротического процесса и ведущих к ампутации.

Развитию ДН и СДС способствуют гипергликемия, артериальная гипертензия и дислипидемия. Кроме того, по причине продолжительной гипергликемии, сопровождающейся повышением концентрации продуктов перекисного окисления липидов, активацией полиолового пути и неферментативного гликирования, возникают «оксидативный стресс», изменения в микрососудистом русле и нарушается липидный обмен [5]. Дополнительное изучение этих осложнений является важным аспектом углубления и расширения знаний о механизмах развития и течения ДН и СДС.

Накопление знаний в области молекулярно-генетических исследований способствует активному изучению взаимосвязи между отдельными аллельными генами и патологическими процессами [6]. Новые возможности в диагностике позволили не только изменить взгляд на эффективность и безопасность назначаемых препаратов, но и пополнить знания о процессах развития многих заболеваний. Появилась возможность изучить безопасность и эффективность сахароснижающих препаратов благодаря персонализированной фармакотерапии [7].

Гены, отвечающие за фармакодинамику и фармакокинетику препарата, и гены различных ферментов и белков, отвечающих за различные процессы в организме, в том числе и такие, как «окислительный стресс», выступают кандидатами для их изучения. Установлена взаимосвязь нарушений в функционировании системы генов биотрансформации ксенобиотиков и возникновения различных заболеваний [8], особенно таких, как СД 1 и 2 типа и его осложнений, связанных с полиморфизмом этих генов или нарушением их экспрессии.

Из-за нарушения системы детоксикации ксенобиотиков возникает продолжительная циркуляция токсических веществ. Происходит повреждение органов и клеток, активируются процессы свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов, мутагенеза и канцерогенеза в клетках. Из-за полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков наблюдаются индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств, что определяет эффективность лечения.

Однако при таком мультифакториальном заболевании, как СД 1 и 2 типа, данные процессы изучены недостаточно, в том числе и во взаимосвязи с полиморфизмом генов интерлейкинов и металлопротеиназ.

Роль полиморфизма G-1082A гена IL10 в заживлении ран требует дальнейшего исследования. Интерлейкин-10 (IL-10) представляет собой противовоспалительный цитокин с более низкими уровнями циркуляции у пациентов с СД 2 типа. IL-10 подавляет выработку провоспалительных цитокинов, которые нарушают правильную функцию инсулина. Таким образом, любая мутация в гене IL-10 приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, влияют на действие инсулина и повышают вероятность развития СД 2 типа [9].

Также необходимо изучить полиморфизм C-174G гена IL6. Мутантный генотип G/G интерлейкина-6 (IL-6) имеют люди с более высоким риском впервые возникшего СД и более высоким уровнем С-реактивного белка по сравнению с генотипом C/C. Соответственно выявление аллеля G повышает риск развития СД, однако исследование европеоидов с СД 2 типа показало, что носители C имеют чувствительный к IL-6 фенотип резистентности к инсулину, поэтому методы контроля и лечения инсулинорезистентности должны отличаться у носителей C и G/G. Кроме того, есть взаимосвязь полиморфизма IL-6 с микрососудистыми осложнениями при СД [10].

Существует взаимосвязь мутации CYP2C19 с наиболее вероятным развитием СД 2 типа. Следовательно, потенциальная роль полиморфизма CYP2C19 в развитии диабета 2 типа подчеркивает важность геномики для предотвращения этой растущей эпидемии [11].

Активность ММП-9 регулируется на уровне экспрессии A-8202G гена MMP9. При наличии мутантного аллеля увеличивается транскрипционная активность и концентрация ММП9. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство внеклеточных протеаз, продуцируемых различными типами клеток, такими как фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и эозинофилы. Различные ММП либо привязаны к плазматической мембране, либо секретируются из клетки. Основной функцией ММП9 является разрушение белков эндоплазматического ретикулума. Они расщепляют декорин, эластин, фибриллин, ламинин, желатин, коллагены IV, V, XI и XVI типов, а также активируют различные факторы роста. Кроме того, установлено, что высокий уровень ММП9 в раневой жидкости свидетельствует об активности воспаления и является маркером плохого заживления ран при СД [12].

Анализ полиморфизма Ile105Val гена GSTP может помочь выявить людей, подверженных риску, и обеспечить надлежащее медицинское лечение. Генотипирование гена GSTP было бы полезным биомаркером для ранней диагностики развития СД. Дополнительные исследования, посвященные ассоциации полиморфизма GSTP у пациентов с СД, помогут лучше определить патофизиологию [13].

Изучение мутаций полиморфизма T58C гена SOD2 представляется значимым, так как супероксиддисмутаза 2 (СОД 2) – важный антиоксидантный фермент для устранения супероксида в митохондриях. Кроме того, СОД 2 может детоксифицировать нитрующий агент пероксинитрит и катализировать супероксид в перекись водорода, что уменьшает окислительный стресс и соответственно улучшает заживление ран при СДС [14].

При анализе имеющихся научных данных о полиморфизме G-1293C(c1/c2) гена CYP2E было выявлено, что увеличение экспрессии CYP2E наблюдалось в периферической крови у лиц с СД 1 и 2 типа, а именно в условиях длительной гипергликемии [15].

Полиморфизм -308A гена TNFα также требует изучения, так как TNFα играет важную роль в воспалительной реакции эндотелиальных клеток сосудов посредством индукции адгезии нейтрофилов к ним и связан с большим количеством микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа, включая пациентов с ДН [16].

Основываясь на имеющихся в литературе данных о проблемных полиморфных вариантах различных генов, поддерживающих гомеостаз организма и влияющих на клиническую картину мультифакториальных заболеваний, можно выдвинуть предположение о влиянии полиморфизма данных генов на утяжеление и более быстрое прогрессирование ДН и СДС у лиц с СД 1 и 2 типа. Поэтому особую ценность имеет поиск полиморфных ассоциаций генов биотрансформации ксенобиотиков и других важных защитно-адаптационных систем организма при определенном типе СД,

которые способны влиять на развитие заболевания, его течение и эффективность проводимого лечения.

Исходя из вышесказанного, направленное исследование роли полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунорегуляции в развитии патобиохимических нарушений у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, является актуальным. Это позволит повысить эффективность диагностики и прогнозирования тяжелого течения данных патологий, а также определить дополнительные эффективные методы мониторинга проводимой терапии на молекулярно-генетическом уровне.

ЦЕЛЬ

Выявить особенности полиморфизма генов систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов для повышения эффективности ранней диагностики, прогнозирования и терапии ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методы исследования: 1) клиническое объективное исследование; 2) молекулярно-генетические методы: а) выделение геномной ДНК из цельной крови стандартным методом фенольно-хромосомной экстракции или сорбционным методом и определение ее концентрации; б) проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации интересующих генов (в реальном времени и с электрофоретической детекцией); в) проведение генотипирования полиморфизма белковых компонентов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты: G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, G681A(*2) гена CYP2C19, A-8202G гена MMP9, Ile105Val гена GSTP, T58C гена SOD2, G-1293C(c1/c2) гена CYP2E, -308A гена TNF α ; 3) популяционно-статистический метод – статистический анализ материала с использованием персонального компьютера и необходимого программного обеспечения (IBM SPSS Statistics Version 26.0).

Использованные средства. Клинико-лабораторное оборудование Краснодарской городской клинической больницы скорой помощи и лаборатории молекулярно-генетических и биохимических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики Кубанского государственного медицинского университета: ламинарные шкафы 2 класса защиты, ПЦР-бокс, холодильники с морозильником -20°C, криоморозильник -70°C, спектрофотометр «Пикодроп» с ПК, весы аналитические электрические, pH-метр, термостат твердотельный TDB 2400, термостаты-инкубаторы, центрифуги «Вортекс», центрифуга MiniSpin, мешалки электромагнитные, отсасыватель OM-1, ротомикс, амплификатор в режиме реального времени Rotor-Gene Q, амплификатор «Терцик», камеры электрофоретические горизонтальные и вертикальные

с источниками электрического питания, столик для заливки гелей, система визуализации гелей, система визуализации гелей с ПК VILBERLOURMAT.

Время исследования: с сентября 2021 года по июль 2022 года.

Исследуемые популяции. Популяция 1 – пациенты в возрасте 40–70 лет с СД 2 типа и ДН, принимающие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или получающие инсулинотерапию, и пациенты в возрасте старше 18 лет с СД 1 типа, имеющие ДН, получающие инсулинотерапию. Популяция 2 – пациенты в возрасте 40–70 лет с СД 2 типа и ДН, осложнившейся СДС, получающие инсулинотерапию; пациенты в возрасте старше 18 лет с СД 1 типа, имеющие ДН, осложнившуюся СДС, получающие инсулинотерапию.

Критерии включения: пациенты в возрасте 40–70 лет с СД 2 типа и ДН, принимающие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или получающие инсулинотерапию; пациенты в возрасте 40–70 лет с СД 2 типа и ДН, осложнившейся СДС, получающие инсулинотерапию; пациенты в возрасте старше 18 лет с СД 1 типа, имеющие ДН или СДС, получающие инсулинотерапию.

Критерии исключения: лица с СД 1 типа младше 18 лет, лица с СД 1 типа без ДН или СДС; лица с СД 2 типа в возрасте моложе 40 и старше 70 лет; лица без ДН или СДС; лица с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, онкологическими заболеваниями; лица с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии цирроза или фиброза; лица с острым коронарным синдромом; лица с бронхообструктивными заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, обструктивный бронхит и др.); лица с тяжелыми неврологическими расстройствами; отсутствие добровольного медицинского согласия; беременные женщины.

В исследовании применялся принцип «выборка по квоте».

Дизайн исследования. Исследование можно охарактеризовать как одноцентровое, интервенционное, одномоментное, двухвыборочное, нерандомизированное. Предварительно были получены добровольные информированные согласия участников исследования на вмешательство.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований). В ходе медицинского исследования были проведены забор периферической венозной крови; выделение ДНК из периферической венозной крови; анализ аллелей полиморфизмов: G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, G681A(*2) гена CYP2C19, A-8202G гена MMP9, Ile105Val гена GSTP, T58C гена SOD2, G-1293C(c1/c2) гена CYP2E, -308A гена TNF α .

Статистический анализ. Результаты исследования статистически обработаны при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 26.0. Данные

описаны в абсолютных значениях, процентных долях, десятичных долях единицы. Путем построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона оценивалась статистическая значимость различий показателей. При помощи сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (уровень значимости p) оценивалась зависимость относительных показателей. Ячейки, выделенные жирным шрифтом (в графе OR и ДИ), по каждому генотипу дают возможность оценить риск развития ДН и СДС у людей с исследуемым генотипом по сравнению с другими вариациями внутри группы с одним полиморфизмом. Оценка значимости (уровень p -value) проведена с помощью критерия Кокрена. Все расчеты проведены последовательно для каждого генотипического варианта полиморфизма.

Регрессионный анализ исследования, оценка значимости различий показателей проводилась путем определения отношения шансов (OR) при учете результативных и факторных признаков. Относительный риск статистически оценивался исходя из показателей 95% доверительного интервала (95% CI). Значение уровня двусторонней значимости $p < 0,05$ интерпретировалось как статистически значимое. Описание полученных данных проводилось с опорой на варианты генотипов, выделенные жирным шрифтом и соответственно являющиеся статистически значимыми (обозначения: * – p – уровень значимости менее 0,05, ** – p – уровень значимости менее 0,01).

Этическая экспертиза. Исследование получило одобрение этического комитета Кубанского государственного медицинского университета (протокол №102 от 01.10.2021 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 150 человек в возрасте от 18 до 70 лет, мужчины и женщины, с СД 1 и 2 типа, имеющие ДН и СДС. Все пациенты были разделены на две группы: популяцию 1 (78 человек) и популяцию 2 (72 человека).

Частота генотипов обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди – Вайнберга, что позволило сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах. Полученные результаты исследований представлены в **таблице 1**.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок. По полученным данным, у пациентов изученных групп не выявлено значимых отличий в частоте распределения полиморфизмов G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, -308A гена TNF α . При исследовании полиморфизма T58C гена SOD2 у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, не было обнаружено генотипа T/T, а генотип T/C не встречался у пациентов с СД, имеющих только ДН. Из этого следует, что генотип T/T полиморфизма

T58C не характерен для пациентов с СД 1 и 2 типа, осложненного ДН и СДС, а генотип T/C полиморфизма T58C не характерен для пациентов с СД 1 и 2 типа, осложненного ДН.

У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значимые различия между частотой выявления вариантов полиморфизма G681A(*2) гена CYP2C19 ($\chi^2 = 9,642$, $p = 0,008$). Генотип A/A полиморфизма G681A(*2) исследованного гена встречался чаще почти в 4 раза при СД 1 и 2 типа, осложненном ДН и СДС, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Частота встречаемости генотипа A/G при ДН была выше, чем при синдроме диабетической стопы в 2,4 раза. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма G681A(*2) гена CYP2C19 у пациентов риск развития ДН и СДС возрастает почти в 4 раза (OR = 0,334, (95% CI 0,145-0,768)).

У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значимые различия между частотой выявления вариантов полиморфизма A8202G гена MMP9 ($\chi^2 = 7,589$, $p = 0,022$). Генотип G/G полиморфизма A8202G исследованного гена встречался чаще почти в 2 раза при СД 1 и 2 типа, осложненном ДН и СДС, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Генотип G/A полиморфизма A8202G исследованного гена встречался чаще в 1,5 раза у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма A8202G гена MMP9 у пациентов риск развития ДН и СДС возрастает почти в 2 раза (OR = 0,476, (95% CI 0,226-1,005)).

У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значительные различия между частотой выявления вариантов полиморфизма Ile105Val гена GSTP ($\chi^2 = 19,521$, $p = 0,000$). Генотип G/G полиморфизма Ile105Val исследованного гена встречался чаще в 4 раза при СД 1 и 2 типа, осложненном ДН и СДС, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих только ДН. Генотип A/A полиморфизма Ile105Val исследованного гена встречался чаще в 2,1 раза у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма Ile105Val гена GSTP у пациентов риск развития ДН и СДС возрастает в 4 раза (OR = 0,174, (95% CI 0,070-0,435)).

У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значительные различия между частотой выявления вариантов полиморфизма G-1293C(c1/c2) гена CYP2E ($\chi^2 = 15,996$, $p = 0,000$). Генотипы C/C и G/C полиморфизма G-1293C(c1/c2) исследованного гена встречались чаще в 5 и 2,4 раза соответственно при СД 1 и 2 типа, осложненном ДН и СДС, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих только ДН. Генотип G/G полиморфизма G-1293C(c1/c2) исследованного гена встречался чаще в 1,5 раза у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма

Таблица 1 / Table 1

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС ($df = 2$)
The frequency of occurrence of polymorphisms of the studied genes in patients with type 1 and type 2 DM having DN and DFS ($df = 2$)

Генотипы	Пациенты с СД и ДН без СДС <i>n</i> = 78	Пациенты с СД, имеющие ДН и СДС <i>n</i> = 72	χ^2	<i>p</i>	OR (95% CI)
Полиморфизм G-1082A гена IL10					
Генотип A/A	41% (32/78)	29.2% (21/72)	2,563	0,278	1,689 (0,856-3,333)
Генотип A/G	41% (32/78)	45.8% (33/72)			1,216 (0,637-2,323)
Генотип G/G	18% (14/78)	25% (18/72)			1,524 (0,694-3,347)
Полиморфизм C-174G гена IL6					
Генотип G/G	16.6% (13/78)	25% (18/72)	2,021	0,364	0,647 (0,289-1,449)
Генотип G/C	74.4% (58/78)	63.9% (46/72)			0,648 (0,321-1,309)
Генотип C/C	9% (7/78)	11.1% (8/72)			0,789 (0,271-2,298)
Полиморфизм G681A(*2) гена CYP2C19					
Генотип A/A	12.8% (10/78)	30.6% (22/72)	9,642	0,008	0,334 (0,145-0,768)**
Генотип A/G	23.1% (18/78)	9.7% (7/72)			0,359 (0,140-0,920)*
Генотип G/G	64.1% (50/78)	59.7% (43/72)			0,830 (0,429-1,607)
Полиморфизм A-8202G гена MMP9					
Генотип G/G	19.2% (15/78)	33.3% (24/72)	7,589	0,022	0,476 (0,226-1,005)*
Генотип G/A	65.4% (51/78)	43.1% (31/72)			0,400 (0,207-0,774)**
Генотип A/A	15.4% (12/78)	23.6% (17/72)			1,700 (0,748-3,864)
Полиморфизм Ile105Val гена GSTP					
Генотип G/G	9% (7/78)	36.1% (26/72)	19,521	0,000	0,174 (0,070-0,435)**
Генотип A/G	41% (32/78)	40.3% (29/72)			0,969 (0,505-1,861)
Генотип A/A	50% (39/78)	23.6% (17/72)			0,309 (0,153-0,624)**
Полиморфизм T58C гена SOD2					
Генотип T/T	0% (0/78)	0% (0/72)	11,607	0,001	-
Генотип T/C	0% (0/78)	13.9% (10/72)			-
Генотип C/C	100% (78/78)	86.1% (62/72)			-
Полиморфизм G-1293C(c1/c2) гена CYP2E					
Генотип C/C	2.6% (2/78)	13.9% (10/72)	15,996	0,000	0,163 (0,034-0,772)**
Генотип G/C	12.8% (10/78)	30.5% (22/72)			2,992 (1,302-6,875)**
Генотип G/G	84.6% (66/78)	55.6% (40/72)			0,334 (0,145-0,768)**
Полиморфизм -308A гена TNF α					
Генотип G/G	10.3% (8/78)	15.3% (11/72)	1,961	0,375	0,634 (0,239-1,677)
Генотип A/G	12.8% (10/78)	18% (13/72)			1,498 (0,612-3,667)
Генотип A/A	76.9% (60/78)	66.7% (48/72)			0,600 (0,292-1,232)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, OR – odds ratio (отношение шансов), 95% CI – 95% доверительный интервал OR, p – уровень значимости между группами.

G-1293C(c1/c2) гена CYP2E у пациентов риск развития ДН и СДС возрастает в 5 раз (OR = 0,163, (95% CI 0,034-0,772)).

С позиций нарушений метаболизма прогрессирование СД 1 и 2 типа определяется многообразной комбинацией модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Одним из основных факторов риска является генетическая предрасположенность [17]. Именно поэтому важно знать генетическую предрасположенность к заболеваниям, чтобы своевременно начать профилактику и тем самым предотвратить их развитие.

Сопоставление с другими публикациями. В ходе исследования был проведен поиск аналогичных и близких по контексту исследований, который выявил ряд недостатков в известных работах [18, 19, 20], а именно:

– с помощью способа [18] прогнозируют тяжелое течение ДН и СДС у пациентов с СД только на основании степени компенсации углеводного обмена и не рассматривают взаимосвязь выявления полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у пациентов с СД 1 и 2 типа;

– с помощью способа [19] выявляют только наличие диабетической ДН у пациентов с СД 2 типа, что не позволяет спрогнозировать тяжелое течение ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа, так как не рассматривается взаимосвязь выявления полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты с данными патологиями;

– с помощью способа [20] рассматривают взаимосвязь влияния только одного генетического полиморфизма на одно из осложнений СД 2 типа – диабетическую ангиопатию, при этом не рассматривается влияние других полиморфизмов на риск развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Полученные результаты исследования улучшают возможности диагностики осложнений СД с помощью определения взаимосвязей полиморфизмов G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, G681A(*2) гена CYP2C19, A-8202G гена MMP9, Ile105Val гена GSTP, T58C гена SOD2, G-1293C(c1/c2) гена CYP2E, -308A гена TNFα с тяжелым течением ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Клиническая значимость результатов. Полученные результаты имеют клиническую значимость в отношении повышения эффективности ранней диагностики, прогнозирования и терапии ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизма генов систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Ограничения исследования. Необходимо учитывать длительность СД, степень контроля гликемии, уровень гликированного гемоглобина, так как эти факторы, помимо влияния полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, матричных металлопротеиназ и интерлейкинов, оказывают влияние на развитие и течение ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа. Если не учитывать эти факторы, то может возникнуть смешение – вид предвзятости, который изменяет связь между воздействием и результатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа с генотипом A/A полиморфизма G681A(*2) гена CYP2C19, ДН и СДС развиваются в 4 раза чаще. Носительство генотипа G/G полиморфизма A8202G гена MMP9 повышает риск развития ДН и СДС почти в 2 раза. При носительстве генотипа G/G полиморфизма Ile105Val гена GSTP риск развития ДН и СДС повышается в 4 раза. Вариант генотипа C/C полиморфизма G-1293C (c1/c2) гена CYP2E повышает риск развития ДН и СДС в 5 раз.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Milestones in U.S. Food and Drug Law History. FDA. 2019. URL: <https://www.fda.gov/about-fda/fdas-evolving-regulatory-powers/milestones-us-food-and-drug-law-history> (01 January 2022).
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the diabetes mellitus register as of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
3. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/> (05 January 2021).
4. Dedov II, Shestakova MV. *Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention*. М., 2017. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В. *Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика*. М., 2017].
5. Dyck PJ, Alberts JW, Andersen H. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7): 620. doi: 10.1002/dmrr.1226
6. Izmerov NF, Kuzmina LP, Kolyaskina MM, et al. Polymorphism of genes of the xenobiotic biotransformation system in patients with occupational allergic dermatoses. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;7:39-43. (In Russ.). [Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., и др. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными аллергическими дерматозами. *Вестник РАМН*. 2012;7:39-43].
7. Kononenko IV, Mayorov AY, Koksharova EO, Shestakova MV. Pharmacogenetics of hypoglycemic drugs. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):28-34. (In Russ.). [Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Шестакова М.В. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):28-34]. doi: 10.14341/DM7681
8. Stozharov AN. Medical ecology. Minsk, 2008. (In Russ.). [Стожаров А.Н. Медицинская экология. Минск, 2008].
9. Naz S, Shafiq N, Sharif S, et al. Association of the interleukin 10 (IL-10) gene with type 2 diabetes mellitus by the single-nucleotide polymorphism of its promoter region G/A 1082. *Eukaryotic Gene Expression. Crit Rev*. 2020;30(4):285-289. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020030714
10. Cui Jia, Zhang X, Guo S, Zhang L. Relationship of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20201105. doi: 10.1042/BSR20201105
11. Chang K, et al. Association of cytochrome P450 2C19* 2 and* 3 variants with type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Journal of Xiangya Medicine*. 2019;4(34)2-7. doi: 10.21037/jxym.2019.08.01
12. Tokmakova AY, Zaitseva EL, Voronkova IA, Shestakova MV. Clinical and morphological study of tissue repair in diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2018;6:490-496. (In Russ.). [Токмакова А.Ю., Зайцева Е.Л., Воронкова И.А., Шестакова М.В. Клинико-морфологическое исследование тканевой репарации при синдроме диабетической стопы. *Сахарный диабет*. 2018;6:490-496]. doi: 10.14341/DM9823
13. Oliveri LM, Milena SM, Buzaleh AM, Gerezi EN. Diabetes and Pi Class Glutathione S-Transferase. *New Innovations in Chemistry and Biochemistry*. 2022;7:137-153. doi: 10.9734/bpi/nicb/v7/2250C
14. Ghareghomi S, Rahban Mahdie, Moosavi-Movahed Z, et al. The potential role of curcumin in modulating the master antioxidant pathway in diabetic hypoxia-induced

- complications. *Molecules*. 2021;26(24):7658. doi: 10.3390/molecules26247658
15. Howe CG, Cox Bianca, Fore R, et al. Maternal gestational diabetes mellitus and newborn DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium. *Diabetes Care*. 2020;43(1):98-105. doi: 10.2337/dc19-0524
 16. Nádró B, Lörcincz H, Molnár Á, et al. Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(5):03000605211012213. doi: 10.1177/03000605211012213
 17. Kamynina LL, Chernus NP. Management of type 2 diabetes mellitus: the impact of urbanization. Health of the metropolis. 2020;2:76-88. (In Russ.). [Камынина Л.Л., Чернусь Н.П. Управление сахарным диабетом 2 типа: влияние урбанизации. *Здоровье мегаполиса*. 2020;2:76-88].
 18. Karakulova YuV, Filimonova TA, Karakulov AO. Patent 2687978 RF, IPC G01N 33/48 (2006.01) "Method for predicting the severe course of diabetic polyneuropathy and the development of diabetic foot syndrome". Application No. 2018135934 dated 10.10.2018, publ. 17.05.2019. Bul. No. 14. (In Russ.). [Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А., Каракулов А.О. Патент 2687978 РА, МПК G01N 33/48 (2006.01) «Способ прогнозирования тяжелого течения диабетической полинейропатии и развития синдрома диабетической стопы». Заявка № 2018135934 от 10.10.2018 г., опубл. 17.05.2019 г. Бюл. № 14].
 19. Gribanova EK, Khasanova YuV, Petrov IM, Ponomareva MN. Patent 2751973 RF, IPC G01N 33/72 (2006.01) G01N 33/92 (2006.01) "Method of diagnosis of diabetic peripheral neuropathy". Application No. 2021100823 dated 16.01.2021, publ. 21.07.2021. Byul. No. 21. (In Russ.). [Грибанова Е.К., Хасанова Ю.В., Петров И.М., Пономарева М.Н. Патент 2751973 РФ, МПК G01N 33/72 (2006.01) G01N 33/92 (2006.01) «Способ диагностики диабетической периферической нейропатии». Заявка № 2021100823 от 16.01.2021 г., опубл. 21.07.2021. Бюл. № 21].
 20. Churnosov MI, Belousova ON, Sirotina SS, Churnosova YuYu. Patent 2507520 RF, IPC G01N 33/50 (2006.01) "Method for predicting the risk of developing diabetic angiopathy of the lower extremities in patients with type 2 diabetes". Application No. 2012155169/15 dated 12/18/2012, publ. 20.02.2014 Byul. No. 5. (In Russ.). [Чурносков М.И., Белоусова О.Н., Сиротина С.С., Чурносова Ю.Ю. Патент 2507520 РФ, МПК G01N 33/50 (2006.01) «Способ прогнозирования риска развития диабетической ангиопатии нижних конечностей у больных СД 2 типа». Заявка № 2012155169/15 от 18.12.2012 г., опубл. 20.02.2014. Бюл. № 5].

■ Автор для переписки

Денисюкова Анна Сергеевна
Адрес: Бульвар Евскина, 9, корп. 3, кв. 10, г. Анапа, Краснодарский край, Россия, 353454.

■ Corresponding Author

Anna S. Denisiukova
Address: 9 Evskina Boulevard, building 3, apt. 10, Anapa, Krasnodar Territory, Russia, 353454.

E-mail: denisyukovaa@yandex.ru

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ДИНАМИКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Н.А. Первышин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Для цитирования: Первышин Н.А. Диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):65-72. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72

■ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Первышин Н.А. – ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии. ORCID: 0000-0002-9609-2725 E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Рукопись получена: 09.01.2023

Рецензия получена: 27.01.2023

Решение о публикации: 03.02.2023

■ Аннотация

Цель – разработать и клинически обосновать объективный количественный диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД).

Материал и методы. Выполнено сравнительное перекрестное наблюдательное исследование клинических показателей в генеральной выборке пациентов с СД 2 типа, разделенной на группы по параметру «Индекс снижения СКФ», характеризующему динамику процесса прогрессирования ХБП и развитие кардиоренального синдрома при СД. По критериям соответствия отобраны 150 протоколов амбулаторных консультаций, включающих в себя данные по 72 клиническим показателям. Пороговым значением деления групп «медленного» и «быстрого» прогрессирования ХБП по параметру ИС_СКФ принято 4,21 мл/мин/1,73м². Методом корреляционного анализа определена теснота взаимосвязей клинических показателей, для сравнения средних значений независимых переменных использованы критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты. Для количественной характеристики динамики прогрессирования ХБП при СД предложен диагностический параметр ИС_СКФ, расчет которого проводится по оригинальной формуле исходя из значения СКФ и длительности заболевания СД. При оценке статистических взаимосвязей между ИС_СКФ и клиническими показателями отмечены значимость корреляций с уровнем креатинина, длительностью СД, инсулинотерапией, возрастом, событием «острый инфаркт миокарда» в анамнезе, дозировкой препаратов сульфонилмочевины, а также отсутствие корреляции с показателями достижения целей гликемического контроля. При делении выборки на группы по темпу прогрессирования ХБП установлены значимые различия по параметрам длительности заболевания СД и применения инсулинотерапии, общей дозе инсулина, уровню гликемии, индексу массы тела; с недостаточным уровнем достоверности – по параметрам дозировки препаратов сульфонилмочевины и возраста.

Выводы. Разработанный оригинальный диагностический параметр ИС_СКФ позволяет дать объективную характеристику динамике прогрессирования ХБП у пациентов с СД. Установлена статистически значимая взаимосвязь темпа прогрессирования диабетического поражения почек с факторами сердечно-сосудистого риска при меньшем влиянии фактора достижения целей гликемического контроля на стадии формирования кардиоренального синдрома. Для уточнения меры влияния гемодинамических и гликемических факторов на развитие КРС требуется продолжение исследования с применением регрессионного логистического анализа.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая болезнь почек, кардиоренальный синдром, скорость клубочковой фильтрации, диагностический параметр.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, КРС – кардиоренальный синдром, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АРМЭ СД – автоматизированное рабочее место эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИС_СКФ – индекс снижения скорости клубочковой фильтрации, RI_GFR – glomerular filtration rate reduction index, HbA1c – гликированный гемоглобин, АД – артериальное давление.

A DIAGNOSTIC CRITERION FOR THE DYNAMICS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES

Nikolai A. Pervyshin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Citation: Pervyshin NA. A diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease in patients with diabetes. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2023;23(1):65-72. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.65-72

■ Information about authors

Nikolai A. Pervyshin – assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics. ORCID: 0000-0002-9609-2725

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Received: 09.01.2023

Revision Received: 27.01.2023

Accepted: 03.02.2023

■ Abstract

Aim – to develop and clinically substantiate an objective quantitative diagnostic criterion for the dynamics of chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM).

Material and methods. A comparative cross-observational study of clinical indicators was performed in a general sample of patients with type 2 diabetes, divided into groups according to the parameter "GFR reduction index (RI_GFR)", which characterizes the dynamics of CKD and the development of cardiorenal syndrome in patients with diabetes. 150 protocols of outpatient consultations were selected using the compliance criteria, including the data on 72 clinical indices. The threshold value for dividing the groups of "slow" and "fast" progression of CKD according to the RI_GFR parameter was 4.21 ml/min/1.73 m². By the method of correlation analysis, the strength of the interrelations of clinical indicators was determined, the Student's t-test and one-factor analysis of variance were used to compare the mean values of independent variables.

Results. To quantify the dynamics of the progression of CKD in DM patients, a diagnostic parameter RI_GFR was proposed, calculated according to the original formula based on the value of GFR and the duration of the disease of DM. When assessing the statistical relationships between RI_GFR and clinical indicators, the significance of correlations with creatinine levels, duration of diabetes, insulin therapy, age, history of acute myocardial infarction, dosage of sulfonylureas, as well as the absence of correlation with indicators of achievement of glycemic control goals was noted. When dividing the sample into groups according to the rate of progression of CKD, significant differences were found in the parameters of the duration of DM disease and the use of insulin therapy, the total dose of insulin, the level of glycemia, and body mass index. Insufficient level of reliability was found in the parameters of the dosage of sulfonylureas and age.

Conclusion. The developed original diagnostic parameter RI_GFR allows us to give an objective characteristic of the dynamics of CKD in patients with DM. A statistically significant correlation was found between the rate of progression of diabetic kidney damage and cardiovascular risk factors with less influence of the glycemic control factor at the stage of formation of cardiorenal syndrome. To clarify the influence of hemodynamic and glycemic factors on the development of cardiorenal syndrome, it is necessary to continue the study using the logistic regression analysis.

■ **Keywords:** diabetes mellitus, chronic kidney disease, cardiorenal syndrome, glomerular filtration rate, diagnostic parameter.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

По актуальным данным НМИЦ эндокринологии, в условиях оказания своевременной нефрологической помощи причиной большинства случаев неблагоприятных исходов у пациентов с сахарным диабетом (СД) на сегодняшний день являются именно сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз крупных магистральных сосудов, сердечная недостаточность), а не уремические стадии диабетического поражения почек. По данным 2021 года, терминальная хроническая почечная недостаточность стала причиной смерти лишь у 3,9% пациентов СД 1 типа и 2,0% пациентов СД 2 типа, в то время как сердечно-сосудистые заболевания привели к летальному исходу в 38,1% случаев при СД 1 типа и 52,0% при СД 2 типа [1]. Изучение кардиоренальных взаимоотношений при СД представляет несомненный интерес и рассматривается в современной научной литературе в рамках новой концепции кардиоренального континуума [2]. Точное определение понятия «кардиоренальный синдром» (КРС) активно обсуждается научной общественностью. Одна из наиболее лаконичных формулировок была предложена Guido Boerrigter, определившим КРС как одновременное наличие у пациента нарушения и/или недостаточности функции сердца и почек вне зависимости от этиологического фактора [3].

Классификация КРС предусматривает 5 типов в зависимости от ведущего этиологического фактора и динамики развития патологического процесса: острый КРС (типы 1, 3) и хронический КРС (типы 2, 4, 5) [4–8]. Если рассматривать классификацию с формальной позиции, то для СД характерно развитие КРС 5 типа, однако многие исследователи отмечают,

что патогенетические механизмы при данном заболевании имеют много общих черт с КРС 2 и 4 типов [9].

При всей очевидности тесной патогенетической взаимосвязи механизмов развития КРС его диагностика при СД представляет определенные трудности, особенно на начальных стадиях, когда терапевтические методы наиболее эффективны и способны оказывать значимое влияние на прогноз пациента с СД. Согласно современным представлениям, наличие у пациента с СД хронической болезни почек (ХБП) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) существенно повышает риски высокого темпа прогрессирования патологии и почечной, и сердечно-сосудистой систем. Однако многие исследователи отмечают, что в реальной клинической практике коморбидная патология часто создает определенные затруднения в выполнении клинических рекомендаций по диагностике [10].

Приоритетным критерием верификации диагноза КРС при СД является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², что указывает на сохранность фильтрационной функции почек менее 50%. При значении СКФ в диапазоне 60–90 мл/мин/1,73 м² необходимо принимать во внимание иные маркеры повреждения почек: альбуминурию, изменения мочевого осадка, симптомы канальцевой дисфункции, гистологически подтвержденный нефросклероз и др. [11]. Однако при подобном формальном подходе не учитывается феномен почечной гиперфильтрации, характерный для ранних стадий развития СД.

Одним из перспективных направлений изучения закономерностей развития КРС при СД может стать анализ динамики снижения СКФ. Аналогичным образом верифицируется диагноз острого КРС 1 типа

путем оценки трех основных динамических индикаторов: повышения креатинина более 26,5 мкмоль/л за временной интервал 48 часов; повышения креатинина более чем в 1,5 раза за временной интервал 7 дней; снижения диуреза на 0,5 мл/кг/ч за временной интервал 6 часов [12]. Концепция объективной оценки темпа снижения фильтрационной способности почек может быть применена и для диагностики КРС 5 типа, характерного для СД.

ЦЕЛЬ

Разработка и клиническое обоснование объективного количественного диагностического критерия динамики прогрессирования ХБП при СД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Выполнено сравнительное перекрестное наблюдательное исследование общеклинических показателей, доступных на амбулаторном приеме, в популяционной выборке пациентов с СД 2 типа в конкретный момент времени.

Для сбора первичной медицинской информации участников при амбулаторном приеме использовано программное обеспечение «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с СД» АРМЭ СД [13, 14]. Отобраны 150 протоколов амбулаторных консультаций за период с января по декабрь 2021 года. В матрице формализованного протокола [15] консультации АРМЭ СД отражены 72 позиции общеклинических показателей, которые были разделены на 2 группы:

- количественные показатели: анамнестические (давность событий), антропометрические, гемодинамические, лабораторные, самоконтроль гликемии и АД, доза инсулина (в Единицах), доза пероральных сахароснижающих препаратов (в % от максимальной терапевтической);

- номинальные показатели: наличие и стадия отдельных хронических осложнений СД и коморбидной патологии, применение гипотензивной терапии и количество принимаемых пациентом препаратов по отдельным классам.

Анамнестические показатели учитывались с использованием данных АРМЭ СД, определяющих давность наступления следующих событий (в годах на момент консультации): манифестации СД, начала инсулинотерапии, АГ, острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), лазеркоагуляции сетчатки. Диагнозы диабетической полинейропатии и/или хронического нарушения кровообращения нижних конечностей, ожирения, дислипидемии учитывались как качественные (наличие/отсутствие в анамнезе) или номинальные параметры (стадия процесса). Учитывались актуальные и ретроспективные данные о медикаментозном лечении СД (инсулин с указанием дозы, год начала приема, пероральные сахароснижающие препараты отдельных групп (сульфонилмочевины,

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика генеральной выборки исследования факторов, влияющих на динамику прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа

Clinical characteristics of the general sample of the study of factors influencing the dynamics of CKD progression in patients with type 2 diabetes

Участники, n	150	
Пол (м/ж), n (%)	44 (29,3%) / 106 (70,7%)	
Из них на инсулинотерапии, n (%)	109 (72,7%)	
Средний возраст, лет	64,84 ± 8,57	66,0 [60,0; 71,0]
Стаж СД, лет	11,80 ± 7,80	11,0 [6,0; 14,0]
ИМТ, кг/м ²	31,80 ± 5,70	31,6 [27,6; 35,1]
HbA1c, %	8,78 ± 2,70	8,1 [7,2; 9,8]
Креатинин, мкмоль/л	92,66 ± 29,25	84,0 [74,6; 102,5]
СКФ CKD-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	72,16 ± 22,38	73,5 [56,0; 92,7]

бигуанидов, и-ДПП4, и-SGLT2 с указанием % от максимальной дозы); а также данные о гипотензивной терапии (приеме препаратов из групп ингибиторов АПФ, ингибиторов РААС или блокаторов рецепторов к ангиотензину, бета-блокаторов, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков).

Характеристика группы участников. Объектом исследования являлись пациенты с СД 2 типа. Критерии включения: пациенты с СД 2 типа в возрасте более 18 лет, в формализованном протоколе консультации которых заполнены поля показателей креатинина и HbA1c, а также не менее 75% общеклинических параметров, используемых при анализе результатов, а также уровень СКФ находится в диапазоне 15–150 мл/мин/1,73м². Критерии исключения: СД 1 типа, острые осложнения СД 2 типа (гипогликемия, кетоацидоз), интеркуррентные заболевания, которые могли оказать влияние на фильтрационную функцию почек (подагра, анемия и др.), терминальная стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73м²). Описательная статистика участников представлена в **таблице 1**.

Общеклинические методы исследования. Объективное обследование включало сбор жалоб, антропометрическое обследование, измерение основных физикальных показателей (включая «офисное» АД), аускультацию органов кровообращения и дыхания, пульсации артерий нижних конечностей. Расчет индекса массы тела (ИМТ) выполнялся АРМЭ СД в автоматическом режиме по стандартной формуле. Всем участникам выполнено лабораторное обследование по стандартной программе диспансерного наблюдения при СД, забор крови проводился утром натощак (не менее 10 часов после последнего приема пищи). В обязательном порядке учитывались следующие биохимические показатели: уровень гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), креатинина. Расчет СКФ проводился АРМЭ СД в автоматическом режиме по стандартной формуле CKD-EPI на основании значений креатинина, возраста и пола.

Таблица 2 / Table 2

Взаимосвязи ИС_СКФ и количественных клинических показателей у пациентов с СД 2 типа

The relationship of RI_GFR and quantitative clinical indicators in patients with type 2 diabetes

	r	p
Возраст, лет	-0,239*	0,016
САД в офисе, мм рт. ст.	-0,147	0,14
ДАД в офисе, мм рт. ст.	0,051	0,611
Гликемия на приеме, ммоль/л	-0,121	0,225
ИМТ, кг/м ²	-0,188	0,058
HbA1c, %	0,082	0,411
Креатинин, мкмоль/л	0,348**	0
САД дома, мм рт. ст.	-0,093	0,426
ДАД дома, мм рт. ст.	-0,002	0,984
Самоконтроль_гликемии_от	-0,124	0,248
Самоконтроль_гликемии_до	-0,132	0,22
Стаж СД на момент конс., лет	-0,685**	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	-0,323**	0,001
Давность события АГ, лет	-0,08	0,427
Давность события ОИМ, лет	-0,155	0,502
Давность события ОНМК, лет	0,041	0,89
Давность события ЛКС, лет	-0,718	0,108
ЦУ HbA1c, %	-0,108	0,281
delta HbA1c = X-ЦУ, %	0,122	0,223
СКФ CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	-0,416**	0
Лечение СД инсулин	-0,134	0,181
Общая доза инсулина, Ед.	-0,186	0,109
Доза СМ, % от максимума	-0,401*	0,021
Доза Мет, % от максимума	-0,227	0,129

Примечание: r – коэффициент корреляции; * – корреляция является значимой на уровне 0,05; ** – корреляция является значимой на уровне 0,01.

Статистический анализ данных. Выгрузку первичного материала из базы данных АРМЭ СД по сформированным запросам осуществляли в файл Microsoft Excel; статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SPSS 25.0. Оценку нормальности распределения проводили по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова; применяли параметрические и непараметрические методы анализа. Описательная статистика для количественных признаков представлена средним и среднеквадратическим отклонением ($M \pm SD$) либо, в случае больших отклонений от нормальности, – медианой и квартилями (Me ($[Q1; Q3]$)); для номинальных признаков числом наблюдений и процентом от размера группы. Для сравнения количественных признаков в группах применяли критерии Манна – Уитни, Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ и анализ Краскела – Уоллиса. Частоты номинальных признаков сравнивались между собой с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и двустороннего критерия Фишера. Метод корреляционного анализа Спирмена использовали для определения тесноты взаимосвязей показателей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

На предварительном этапе исследования выполнена оценка клинических параметров пациентов

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязи ИС_СКФ и качественных клинических показателей у пациентов с СД 2 типа

The relationship of RI_GFR and qualitative clinical indicators in patients with type 2 diabetes

	r	p
Пол	0,029	0,769
Гипогликемии ночью	-0,188	0,059
Гипогликемии днем	-0,029	0,773
Инсулин в Ас	0,144	0,148
ПССП в Ас	-0,111	0,266
АГ в Ас	-0,046	0,649
ОИМ в Ас	-0,210*	0,034
ОНМК в Ас	0,13	0,192
ЛКС в Ас	0,047	0,641
Пульс на подколенной артерии	-0,07	0,483
Пульс на лодыжечной артерии	-0,062	0,534
Стадия СД	0,032	0,752
Ds СН	-0,159	0,11
Ds стенокардии	-0,098	0,329
Ds ХОЗНК	-0,118	0,237
Ds ретинопатии	-0,139	0,162
Ds нефропатии	0,071	0,479
Стадия ХБП	0,199*	0,045
Ds полинейропатии НК	-0,134	0,178
Стадия полинейропатии НК	0,167	0,11
Ds АГ	-0,096	0,338
Группа риска АГ	-0,178	0,073
Ds дислипидемии	-0,025	0,802
Ds ЭКО	-0,187	0,06
Степень ЭКО	-0,017	0,888
Лечение СД инсулин	-0,134	0,181
Лечение СД СМ	0,293**	0,003
Лечение СД Метформин	-0,032	0,751
Лечение и-ДПП4	0,141	0,158
Лечение и-SGLT2	-0,035	0,723
Лечение АГ	0,15	0,133

Примечание: r – ранговая корреляция Спирмена; * – корреляция является значимой на уровне 0,05; ** – корреляция является значимой на уровне 0,01.

в группах с различным уровнем СКФ [16]. Выявлены следующие значимые клинические признаки, взаимосвязанные с прогрессированием ХБП у пациентов СД 2 типа: пол, возраст, длительность заболевания СД и инсулинотерапии, достижение целевых значений гликемического контроля, уровень АД, перенесенный ОИМ, снижение или отсутствие пульсации на магистральных артериях. Определен разнонаправленный тренд отдельных показателей гликемического контроля по стадиям ХБП. Установлен факт корреляции неудовлетворительного гликемического контроля и недостаточной компенсации АД с повышением креатинина плазмы и снижением СКФ на ранних стадиях ХБП. При развернутых стадиях ХБП влияние гликемического контроля на функцию почек практически утрачивается.

Для оценки взаимосвязей между темпом прогрессирования ХБП и показателями клинического статуса пациентов из общей выборки выделена группа

Таблица 4 / Table 4

Сравнение количественных клинических показателей пациентов с СД 2 типа по диагностическому параметру ИС_СКФ**Comparison of quantitative clinical indicators of patients with type 2 diabetes according to the diagnostic parameter RI_GFR**

	ИС_СКФ ≤ 4 мл/мин за год	ИС_СКФ > 4 мл/мин за год	p
Возраст, лет	66,40±9,44	63,56±9,12	0,077
САД в офисе, мм рт. ст.	135,27±10,71	133,33±10,28	0,389
ДАД в офисе, мм рт. ст.	80,20±2,39	80,00±0,00	0,726
Гликемия на приеме, ммоль/л	9,75±3,30	8,43±2,48	0,022
ИМТ, кг/м ²	32,90±5,83	29,44±6,21	0,019
HbA1c, %	9,37±3,20	8,84±2,50	0,298
Креатинин, мкмоль/л	99,55±30,31	110,14±31,38	0,041
САД дома, мм рт. ст.	171,56±19,97	164,33±12,66	0,204
ДАД дома, мм рт. ст.	100,25±6,92	100,00±7,56	0,715
Самоконтроль_гликемии_от	7,64±5,34	5,52±1,34	0,032
Самоконтроль_гликемии_до	14,21±3,38	12,87±3,15	0,094
Стаж СД на момент конс., лет	15,52±7,83	5,13±4,14	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	5,81±5,71	2,09±2,90	0,009
Давность события АГ, лет	16,47±10,17	16,23±9,09	0,909
Давность события ОИМ, лет	7,30±7,34	7,00	0,559
Давность события ОНМК, лет	11,10±7,71	10,25±3,50	1,000
Давность события ЛКС, лет	1,50±1,41	1,00	1,000
ЦУ HbA1c, %	6,85±0,33	6,74±0,42	0,057
delta HbA1c = X-ЦУ, %	2,52±3,24	2,10±2,67	0,526
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	62,53±18,32	55,74±15,60	0,091
Общая доза инсулина, Ед.	47,39±20,31	27,67±23,06	0,001
Доза СМ, % от максимума	54,17±19,65	41,67±15,43	0,060
Доза Мет, % от максимума	34,08±14,66	31,00±15,78	0,479
Доза и-ДПП4, % от максимума	50,00	100,00±0,00	0,083
Доза и-SGLT2, % от максимума	100,00	–	–

Примечание: данные представлены средним значением, стандартным отклонением (M±SD); p – значимость различий.

с СКФ <90 мл/мин/1,73м² (102 участника), у которых было определено значение индекса скорости снижения СКФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концепция индекса скорости снижения СКФ (ИС_СКФ). В качестве количественной характеристики процесса прогрессирования ХБП предложен оригинальный расчетный диагностический параметр ИС_СКФ. Принимая за исходную гипотезу общепризнанный факт, что прогрессирование ХБП при СД является непрерывным необратимым поступательным процессом, принято допущение о том, что у конкретного пациента темп прогрессирования ХБП имеет линейную характеристику и определяется снижением СКФ с каждым годом течения СД. В таком случае ИС_СКФ может быть рассчитан по формуле:

$$\text{Индекс скорости снижения СКФ (ИС_СКФ)} = (90 - X) / \text{стаж СД},$$

где X – уровень СКФ на момент консультации, 90 мл/мин/1,73м² – пороговый уровень нормального значения СКФ.

С целью предварительной оценки статистических взаимосвязей между ИС_СКФ и клиническими показателями в выборке пациентов с СД 2 типа выполнен корреляционный анализ (таблицы 2, 3).

Отмечена статистическая значимость взаимосвязей ИС_СКФ с уровнем креатинина, абсолютным значением СКФ (эти показатели используются в формуле расчета параметра и оказывают прямое влияние на его уровень); определены корреляции с длительностью СД, инсулинотерапии и возрастом. Обращают на себя внимание выявленные взаимосвязи между темпом снижения СКФ и событием ОИМ в анамнезе, дозировкой препаратов сульфонилмочевин, а также отсутствием корреляции с полом и показателями гликемического контроля.

С целью углубленного изучения клинических показателей, оказывающих влияние на ИС_СКФ, генеральная выборка разделена на две параллельные группы: группа А «Медленное прогрессирование ХБП» (ИС_СКФ ≤ 4 мл/мин/1,73м² за год), группа Б «Быстрое прогрессирование ХБП» (ИС_СКФ > 4 мл/мин/1,73м² за год).

За пороговое значение разделения групп принят верхний квартиль распределения пациентов в выборке, поскольку при оценке описательной статистики параметра ИС_СКФ было выявлено значительное смещение кривой распределения вправо 4,29 ± 5,61; 2,75 [1,22; 4,21]. Значение максимума параметра достигало 25 мл/мин/1,73м² за год (5 наблюдений в диапазоне 15–25 мл/мин/1,73м²). По результатам оценки гистограммы распределения и индивидуального разбора клинической ситуации пациентов с высокими значениями ИС_СКФ выбросы посчитали влиятельными наблюдениями, поскольку они оказывали клинически обоснованное влияние на параметры математической модели. Количественные параметры, показавшие статистически значимые различия в группах, представлены в таблице 4.

В группах с различным ИС_СКФ определены значимые различия следующих количественных клинических показателей: уровень гликемии на приеме, ИМТ, длительность СД и инсулинотерапии, общая доза инсулина; а также с невысоким уровнем достоверности (0,05<p<0,1): возраст, дозировка препаратов сульфонилмочевин и и-ДПП4. При анализе данных получен парадоксальный результат: в группе пациентов с более благоприятным прогнозом

(низкий ИС_СКФ) гликемия выше (что соответствует значимым различиям терапевтических целей ЦУ HbA1c), ИМТ больше (среднее значение $32,90 \pm 5,83$, на уровне ожирения 1 степени), длительность течения СД выше, инсулинотерапия применяется в течение долгого периода и в большей дозе. Не выявлены значимые различия по показателю delta HbA1c ($p=0,526$), что является косвенным подтверждением предположения о том, что весовость гликемического контроля развития КРС не так велика, как влияние гемодинамических факторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических параметров пациентов в группах с различным уровнем СКФ и показателями гликемического контроля, выполненный на ранних этапах исследования, позволил сформировать подробный клинический портрет пациента с СД 2 типа на разных этапах диабетического поражения почек и развития КРС [16]. Многообразие выявленных клинических факторов охватило большинство патогенетических механизмов поражения почек: гемодинамические, связанные с нарушением углеводного обмена, сосудистыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Было сделано предположение о приоритетном влиянии гемодинамических факторов (наличие события АГ, ИБС, ОИМ в анамнезе и сопутствующей коморбидной патологии) на процесс развития ХБП при СД при меньшей роли гликемического контроля. Эта гипотеза получила подтверждение в настоящем исследовании: при анализе динамики процесса прогрессирования КРС у пациентов с СД с применением диагностического параметра ИС_СКФ продемонстрировано отсутствие значимых различий по показателю delta HbA1c ($p=0,526$). Аналогичные данные были получены в отечественном исследовании состояния углеводного обмена пациентов трудоспособного возраста, перенесших ОИМ: наличие сопутствующего СД 2 типа (фактор хронической гипергликемии) не оказал самостоятельного негативного влияния на отдаленный прогноз ОИМ, но продолжительность заболевания СД усугубляла тяжесть течения постинфарктного периода ($p=0,004$) [17]. В ходе крупнейшего международного многоцентрового исследования меры влияния гемодинамических, анамнестических и гликемических факторов на развитие и прогрессирование ХБП различной этиологии были определены отношения шансов отдельных факторов: для АССЗ – ОШ=1,21; для АГ – ОШ=1,44; для абсолютного уровня HbA1c (на 1%) – ОШ=1,06; для инсулинотерапии – ОШ=1,11 [18]. В ретроспективном исследовании НМИЦ эндокринологии по результатам ROC-анализа математической модели прогрессирования ХБП при СД для абсолютного значения HbA1c было продемонстрировано значение AUC 0,550, что свидетельствует о приемлемой, но невысокой диагностической точности данного фактора; при пороговом

значении HbA1c=7,3% ОШ составляло 1,55 [1,44; 1,67], $p < 0,001$ [19]. По всей видимости, при СД фактор хронической гипергликемии играет наибольшую роль именно на ранних стадиях развития ХБП, являясь триггером для каскада биохимических, гуморальных и эндокринных процессов, приводящих к гиперперфузии почки. На более поздних стадиях приоритетное значение приобретают системные гемодинамические нарушения, которые приводят к формированию полноценного симптомокомплекса КРС.

Парадоксальные результаты получены по качественному показателю наличия события ОИМ в анамнезе: отмечено, что его взаимосвязь с показателем ИС_СКФ значима ($p=0,034$) и имеет отрицательный знак. С клинических позиций это можно объяснить следующим образом: абсолютное большинство пациентов, перенесших ОИМ, находятся под усиленным диспансерным наблюдением, получают комплексную ангиопротективную и гиполипидемическую терапию, достигают более жестких терапевтических целей по уровню АД. И этот фактор оказывает большее позитивное влияние, чем собственно перенесенное острое сосудистое событие. Эта гипотеза косвенно подтверждается данными американских исследователей, которые продемонстрировали, что в когорте женщин с СД, перенесших ОИМ, но при этом достигших нормального уровня гликемии, средний возраст смерти превышает данный показатель в общей популяции [20].

Обращает на себя внимание отсутствие корреляции темпа снижения СКФ с полом. При этом значимая корреляция абсолютного уровня СКФ с женским полом доказана во многих исследованиях и была подтверждена на ранних этапах настоящего исследования [16]. Это позволяет сделать заключение о большей распространенности ХБП у пациентов с СД женского пола, однако динамика развития процесса у мужчин и у женщин, согласно полученным данным, идентична.

Отдельного внимания заслуживают данные о корреляциях между медикаментозной терапией и ИС_СКФ. В ходе исследования выявлено, что прием препаратов сульфонилмочевины оказывает значимое влияние на темп прогрессирования ХБП, выявлена корреляция ИС_СКФ с качественным показателем (факт приема препарата на момент консультации) высоким уровнем достоверности ($p=0,003$), а также значимые различия в группах «медленного» и «быстрого» прогрессирования ХБП по количественному показателю дозировки препарата ($p=0,021$).

Анализ результатов, полученных при анализе взаимосвязей клинических факторов и ИС_СКФ, привел к выводу о том, что для получения более полного и систематизированного представления о развитии КРС у пациентов с СД недостаточно статичного описания распространенности клинических показателей по стадиям ХБП. Необходимо выявить факторы, которые оказывают наиболее мощное влияние именно

на динамику процесса развития ХБП при СД 2 типа, а также дать их аргументированную интерпретацию с точки зрения патогенеза. С этой целью предложен оригинальный количественный параметр – «индекс скорости снижения СКФ», который позволил определить и оценить совокупности наиболее значимых факторов темпа прогрессирования ХБП, установить их взаимосвязи с объективными факторами сердечно-сосудистого риска при СД.

Активное изучение предложенного диагностического индекса ИС_СКФ ведется на кафедре эндокринологии и гериатрии Самарского государственного медицинского университета. Анализ меры влияния отдельных клинических факторов на ИС_СКФ требует дальнейшего исследования с применением регрессионного анализа, который позволит выявить наиболее значимые предикторы высокого темпа прогрессирования ХБП и построить математическую модель развития КРС у пациентов с СД.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный оригинальный диагностический параметр «индекс снижения скорости клубочковой фильтрации» позволяет дать объективную характеристику динамике процесса прогрессирования ХБП у пациентов с СД.

2. При анализе взаимосвязей ИС_СКФ с клиническими показателями выборки пациентов с СД 2 типа выявлены значимые корреляции с длительностью СД ($p < 0,001$), инсулинотерапии ($p = 0,001$), возрастом ($p = 0,016$), применением препаратов сульфонилмочевины ($p = 0,003$), событием ОИМ в анамнезе ($p = 0,034$); отмечено отсутствие достоверной корреляции с полом и показателями достижения целей гликемического контроля.

3. При оценке гистограммы распределения параметра ИС_СКФ в выборке выявлено смещение кривой вправо 2,75 [1,22; 4,21], поэтому за пороговое значение разделения групп «медленного» и «быстрого» прогрессирования ХБП принят верхний квартиль.

4. При сравнении клинических показателей в группах выборки, выделенных по темпу прогрессирования ХБП, установлены значимые различия следующих количественных клинических показателей: длительность СД ($p < 0,001$), общая доза инсулина ($p = 0,001$), длительность применения инсулинотерапии ($p = 0,009$), уровень гликемии на приеме ($p = 0,022$), ИМТ ($p = 0,019$); с недостаточным уровнем достоверности: дозировка препаратов сульфонилмочевины ($p = 0,060$), возраст ($p = 0,077$).

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to

the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221]. doi: 10.14341/DM12759

2. Demidova TYu, Zenina SG. New accents in type 2 diabetes mellitus management: early prevention of cardiorenal complications. *Therapy*. 2020;6(8):55-63. (In Russ.). [Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Новые акценты в управлении сахарным диабетом 2 типа: ранняя профилактика кардиоренальных осложнений. *Терапия*. 2020;6(8):55-63]. doi: 10.18565/therapy.2020.8.55-63
3. Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):485-506. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_21
4. Ismail Y, Kasmikha Z, Green HL, et al. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):18-25. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.003
5. Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):26-30. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.004
6. Chuasuwan A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):31-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.005
7. House AA. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):40-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.006
8. Soni SS, Ronco C, Pophale R, et al. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012;32(1):49-56. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.007
9. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5-22. (In Russ.). [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22]. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
10. Markova AV, Korsunova EN, Aristarin MA. Cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Modern problems of science and education*. 2015;2. [Маркова А.В., Корсунова Е.Н., Аристарин М.А. Сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2]. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17375>
11. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89-115. (In Russ.). [Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115]. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
12. Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(8):7-37.

- (In Russ.). [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7-37].
13. Pervyshin NA, Zelenko LS, Galkin RA, Spivakov DA. Automated workplace of an endocrinologist for the admission of patients with diabetes mellitus (ARME SD). Certificate of state registration of computer programs No. 2018619024 dated July 27, 2018. (In Russ.). [Первышин Н.А., Зеленко Л.С., Галкин Р.А., Спиваков Д.А. Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД). Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018619024 от 27 июля 2018 г.].
 14. Pervyshin NA, Lebedeva IV, Lebedeva EA, et al. Formalization and informatization of outpatient admission of patients with thyroid diseases. *Preventive medicine*. 2019;22(6):24-33. (In Russ.). [Первышин Н.А., Лебедева И.В., Лебедева Е.А., и др. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с заболеваниями щитовидной железы. *Профилактическая медицина*. 2019;22(6):24-33]. doi: [10.17116/profmed20192206124](https://doi.org/10.17116/profmed20192206124)
 15. Pervyshin NA, Galkin RA. Formalized protocol of outpatient admission of patients with diabetes mellitus by an endocrinologist. *Preventive medicine*. 2018;6(21):87-92. (In Russ.). [Первышин Н.А., Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом. *Профилактическая медицина*. 2018;6(21):87-92]. doi: [10.17116/profmed20182106187](https://doi.org/10.17116/profmed20182106187)
 16. Pervyshin NA, Lebedeva EA, Galkin RA, et al. Analysis of clinical features of patients with type 2 diabetes mellitus with different levels of glomerular filtration rate. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2022;22(1):55-63. (In Russ.). [Первышин Н.А., Лебедева Е.А., Галкин Р.А., Попова С.И., Кудашева Е.А. Анализ клинических признаков пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(1):55-63. doi: [10.55531/2072-2354.2022.22.1.55-63](https://doi.org/10.55531/2072-2354.2022.22.1.55-63)
 17. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;21(2):105-112. (In Russ.). [Гарганеева А.А., Кузелева Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*. 2018;21(2):105-112]. doi: [10.14341/DM8828](https://doi.org/10.14341/DM8828)
 18. Nelson R, Grams M, Ballew S, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2019;322(21):2104-14. doi: [10.1001/jama.2019.17379](https://doi.org/10.1001/jama.2019.17379)
 19. Vikulova OK. *Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: epidemiological and clinical aspects of the use of genomic and proteomic markers in preclinical diagnosis and treatment*. [Dissertation]. M., 2021. (In Russ.). [Викулова О.К. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты применения геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении. Диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. н. М., 2021]. Available at: <https://www.disserscat.com/content>
 20. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1748-1754. doi: [10.1016/s0735-1097\(02\)02483-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02483-x)

■ Автор для переписки

Первышин Николай Александрович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

■ Corresponding Author

Nikolai A. Pervyshin

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Уведомление о ретракции статьи Трифаненковой И.Г. и соавт. «Изучение воздействия комплекса сульфатированных гликозаминогликанов на пролиферацию клеток эпителия роговицы человека в эксперименте *in vitro*» (DOI: 10.55531/2072-2354.2022.22.2.56-61)

Редакция журнала уведомляет читателей о ретракции статьи «Изучение воздействия комплекса сульфатированных гликозаминогликанов на пролиферацию клеток эпителия роговицы человека в эксперименте *in vitro*» (авторы И.Г. Трифаненкова, Е.В. Петерсен, С.В. Новиков, Г.Ю. Усанов). Статья была опубликована в журнале «Аспирантский вестник Поволжья» (2022, Т. 22, №2).

Причина ретракции состоит в выявленном автором нарушении публикационной этики. Были нарушены критерии авторства ICMJE: не все перечисленные в статье авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи и одобрили финальную версию статьи до ее публикации.

Ретракция проведена 06.02.2023 года по согласованию с главным редактором.

Retraction notice on the article by Trifanenkova I.G. et al. "The effect of the sulfated glycosaminoglycans complex on the human corneal epithelial cells proliferation: an *in vitro* experiment" (DOI: 10.55531/2072-2354.2022.22.2.56-61)

The editorial board of the journal informs authors about the retraction of the article "The effect of the sulfated glycosaminoglycans complex on the human corneal epithelial cells proliferation: an *in vitro* experiment" (authors Trifanenkova I.G., Petersen E.V., Novikov S.V., Usanova G.Yu.). The article was published in the journal "Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya" (2022. Vol. 22. №2).

The reason for retraction is the violation of publication ethics identified by the author. ICMJE authorship criteria were violated: not all authors listed in the article made a significant contribution to the study and preparation of the article and approved the final version of the article before publication.

The retraction was made on February 06, 2023, with the Editor-in-Chief's approval.