

**ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ
ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН
МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**

№ 3 (59)

2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

- Авдеева И. В.* Коронавирусная инфекция и поражение сердечно-сосудистой системы: клинические и доклинические проявления (обзор литературы) 5
- Моисеева И. Я., Зенин О. К., Потапов В. В., Кузнецова И. В., Шраменко Е. К.* Новый способ ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности..... 19

ХИРУРГИЯ

- Кубраков К. М., Корнилов А. В., Усович А. К., Алексеев Д. С.*
Эффективность применения метода терапии ран отрицательным давлением в лечении спинальных эпидуральных абсцессов..... 27
- Никольский В. И., Фролов С. В., Герасимов А. В., Титова Е. В.*
Оценка осложнений после цистогастротомии и цистоеюностомии 36
- Сергацкий К. И., Никольский В. И., Митрошин А. Н., Ивачев А. С., Качкуркина Ю. И., Шеремет Д. П.* Гангрена Фурнье: взгляд хирурга на современное состояние проблемы (обзор литературы) 43

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

- Галактионова Н. А., Алешкина О. Ю., Коннова О. В., Музурова Л. В., Анисимова Е. А., Сырова О. В.* Билатеральная и типовая изменчивость морфометрических параметров клыковой ямки у женщин зрелого возраста..... 58
- Гладилин Ю. А., Фомкина О. А., Музурова Л. В., Сырова О. В.*
Изменчивость латеральной борозды и параметров височной покрышки у взрослых людей 68
- Горячева Е. В., Зюлькина Л. А., Корецкая Е. А., Чесных Е. А., Кофова Т. Е.*
Морфологические особенности положения нижнечелюстного канала по отношению к корням третьих моляров (обзор литературы)..... 77
- Калмин О. В., Ефремова А. В., Зюлькина Л. А.* Морфология большого небного канала и большого небного отверстия у женщин первого периода зрелого возраста 90

Мишечкин М. М., Чаиркин И. Н., Юртайкина М. Н., Чаиркина Е. И., Боков К. В. Анатомо-функциональные и соматотипологические особенности девушек-студенток юношеского возраста Республики Мордовии с учетом этнической принадлежности	99
---	----

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Латынова И. В., Столяров А. П., Харитонов Е. А. Связь морфометрических параметров артериальной стенки с отдельными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	111
Конкина В. В., Плотникова Н. А. Эпидемиологические и морфологические особенности заболеваемости раком щитовидной железы в Республике Мордовии за 2016–2020 гг.	120
Мустафин Т. И., Имаева А. К. Пути оптимизации посмертной диагностики острого деструктивного панкреатита	132

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Власова Т. И., Арсентьева Е. В., Марзуг Б. А. Некоторые внутриклеточные механизмы регуляции поведения эпидермальных стволовых клеток при регенерации кожи (обзор литературы).....	142
Домашенко О. Н., Кишеня М. С., Гридасов В. А., Чернобровцев П. А. Значение полиморфизма гена TNFRSF11B в регуляции костной резорбции как патогенетический фактор развития иерсиниозного артрита.....	158
Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Шагров Л. Л., Горбатова Л. Н., Малявская С. И., Калмин О. В. Изучение динамики содержания клеток в зависимости от локализации в дерме после локального холодового повреждения у крыс с метаболическим синдромом	167

**UNIVERSITY PROCEEDINGS
VOLGA REGION
MEDICAL SCIENCES**

№ 3 (59)

2021

CONTENT

INTERNAL DISEASES

- Avdeeva I.V.** Coronavirus infection and cardiovascular system damage:
clinical and preclinical manifestations (a review of literature)..... 5
- Moiseeva I.Ya., Zenin O.K., Potapov V.V., Kuznetsova I.V., Shramenko E.K.**
A new method of early diagnosis of chronic heart failure development 19

SURGERY

- Kubrakov K.M., Kornilov A.V., Usovich A.K., Alekseev D.S.**
The effectiveness of negative pressure wound therapy
in the treatment of spinal epidural abscesses 27
- Nikol'skiy V.I., Frolov S.V., Gerasimov A.V., Titova E.V.** Assessment
of complications after cystogastrostomy and cystojunostomy 36
- Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Mitroshin A.N., Ivachev A.S.,
Kachkurkina Yu.I., Sheremet D.P.** Fournier gangrene: surgeon's
view of the problem's current state (a review of literature) 43

HUMAN ANATOMY

- Galaktionova N.A., Aleshkina O.Yu., Konnova O. V., Muzurova L.V.,
Anisimova E.A., Syrova O.V.** Bilateral and typical variability
of morphometric parameters of the canine fossa in mature aged women..... 58
- Gladilin Yu.A., Fomkina O.A., Muzurova L.V., Syrova O.V.**
Variability of lateral sulcus and temporal operculum parameters in adults..... 68
- Goryacheva E.V., Zyul'kina L.A., Koretskaya E.A., Chesnykh E.A., Kofova T.E.**
The morphological features of the mandibular canal position in relation
to the third molars' roots (a review of literature) 77
- Kalmin O.V., Efremova A.V., Zyul'kina L.A.** The morphology
of the greater palatine canal and the greater palatine foramen
in women of the first adulthood period 90

Mishechkin M.M., Chairkin I.N., Yurtaykina M.N., Chairkina E.I., Bokov K.V. Anatomofunctional and somatotypological features of female adolescent students in the Republic of Mordovia with regard to their ethnic origin	99
--	----

MORBID ANATOMY

Averkin N.S., Fedorova M.G., Latynova I.V., Stolyarov A.P., Kharitonov E.A. The correlation of morphometric parameters of the arterial wall with individual risk factors for the cardiovascular diseases.....	111
Konkina V.V., Plotnikova N.A. The epidemiological and morphological characteristics of thyroid cancer morbidity in Republic of Mordovia for the period 2016–2020.....	120
Mustafin T.I., Imaeva A.K. Ways to optimize postmortal diagnostics of acute destructive pancreatitis	132

PHYSIOPATHOLOGY

Vlasova T.I., Arsent'eva E.V., Marzug B.A. Intracellular mechanisms regulating the behavior of epidermal stem cells during skin regeneration (a review of literature)	142
Domashenko O.N., Kishenya M.S., Gridasov V.A., Chernobrivtsev P.A. Significance of TNFRSF11 gene polymorphism in bone resorption regulation as a pathogenetic factor of yersinia arthritis development.....	158
Shutskiy N.A., Kashutin S.L., Shagrov L.L., Gorbatova L.N., Malyavskaya S.I., Kalmin O.V. Studying the dynamics of cell content depending on localization in the dermis after local cold injury in rats with metabolic syndrome	167

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL DISEASES

УДК 616.12-008

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-1

Коронавирусная инфекция и поражение сердечно-сосудистой системы: клинические и доклинические проявления (обзор литературы)

И. В. Авдеева

Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

eliseeva.iv1@gmail.com

Аннотация. Пандемия COVID-19 (COronaVirus Disease-2019), которую вызывает новый штамм коронавируса, стала настоящим вызовом для системы здравоохранения во всем мире. Несмотря на высокий тропизм вируса к органам дыхательной системы (пневмония, респираторный дистресс-синдром), очень быстро стало понятно, что поражение не ограничивается только легкими, а возникает риск обострения всех хронических заболеваний и развития полиорганной недостаточности, в частности, на более поздних стадиях поражается вся сердечно-сосудистая система с прямым и косвенным повреждением других зависимых от нее органов. Большое значение в патогенезе заболевания имеет нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вовлечение в патологический процесс эндотелия, что, безусловно, повлияет на структурно-функциональные свойства артериальной стенки. Кроме того, немалый интерес представляет оценка биохимических маркеров для выявления степени поражения сердечно-сосудистой системы как в остром, так и в отсроченном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная ригидность, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры

Для цитирования: Авдеева И. В. Коронавирусная инфекция и поражение сердечно-сосудистой системы: клинические и доклинические проявления // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 5–18. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-1

Coronavirus infection and cardiovascular system damage: clinical and preclinical manifestations (a review of literature)

I.V. Avdeeva

Penza State University, Penza, Russia

eliseeva.iv1@gmail.com

Abstract. The COVID-19 (COronaVirus Disease-2019) pandemic caused by a new coronavirus has become a real challenge for the healthcare system around the world. Despite the high tropism of the virus to the respiratory organs (pneumonia, respiratory distress syndrome), it quickly became clear that the lesion is not limited only to the lungs, but there is a risk of exacerbation of all chronic diseases and the development of polyorgan failure in lat-

er stages, the entire cardiovascular system is affected with direct and indirect damage to other organs dependent on it. The great importance in the pathogenesis of the disease is the renin-angiotensin-aldosterone system disruption, the endothelium involvement in the pathological process, which, of course, will affect the structural and functional properties of the arterial wall. In addition, the assessment of biochemical markers for identifying the degree of damage to the cardiovascular system both in the acute and in the delayed period is of considerable interest.

Keywords: COVID-19, arterial stiffness, cardiovascular diseases, biomarkers

For citation: Avdeeva I.V. Coronavirus infection and cardiovascular system damage: clinical and preclinical manifestations (a review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(3):5–18. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-1

Введение

Пандемия COVID-19, которую вызывает новый штамм коронавируса – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), стала настоящим вызовом для системы здравоохранения во всем мире. Несмотря на высокий тропизм вируса к органам дыхательной системы (пневмония, респираторный дистресс-синдром), очень быстро стало понятно, что поражение не ограничивается только легкими, а возникает риск обострения всех хронических заболеваний и развития полиорганной недостаточности, в частности, на более поздних стадиях поражается вся сердечно-сосудистая система с прямым и косвенным повреждением других зависимых от нее органов. Установлена тесная двусторонняя связь между COVID-19 и всеми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2]. Сочетание коронавирусной инфекции с ССЗ ведет к дополнительным трудностям в диагностике и определении приоритетной тактики, изменению порядков маршрутизации пациентов с неотложными состояниями, а также выбору терапии, увеличивая риск неблагоприятных исходов. Большое значение имеет также так называемая «непрямая» смертность от болезней системы кровообращения, которая вызвана не собственно инфекцией, а изменением принципов оказания медицинской помощи в условиях пандемии. Не стоит забывать и о противопоказаниях со стороны сердечно-сосудистой системы для использования ряда лекарственных препаратов, применяемых для лечения коронавирусной инфекции. В связи с высокой клинической и социальной значимостью SARS-CoV-2 опубликованные результаты клинических наблюдений с информацией об особенностях течения заболевания у отдельных групп пациентов становятся бесспорными помощниками в повседневной практике.

1. SARS-CoV-2 и артериальная ригидность

Поскольку сосуды являются «плацдармом и мишенью» практически при всех ССЗ, функциональные изменения артериальной стенки представляют несомненный интерес [3]. На каждой стадии заболевания COVID-19, которое приводит к поражению сердечно-сосудистой системы, наблюдается вовлечение артерий, в основном начиная с эндотелиальных клеток, причем от целостности и функционирования эндотелия во многом зависит развитие заболевания. Один из лучших способов оценить эндотелиальную функцию – исследовать ее клиническое проявление, в частности увеличение жесткости

артерий. Было проведено множество исследований *in vitro* и *in vivo*, которые показали, что эндотелий сосудов является важным фактором, определяющим сосудистый тонус, а эндотелиальная дисфункция приводит к возрастанию жесткости артерий. Артериальная ригидность и увеличение отраженной волны являются маркерами ССЗ и независимыми предикторами сердечно-сосудистого риска. Так, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) является хорошо зарекомендовавшим себя суррогатным маркером артериальной жесткости, и несколько исследований продемонстрировали, что нарастание СРПВ связано с повышенным риском будущих сердечно-сосудистых событий и смертности [4]. В значительной мере изменения свойств артериальной стенки можно связать с ролью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая не только непосредственно участвует в регуляции тонуса сосудистой стенки, но и активно вовлечена в патогенез новой коронавирусной инфекции.

Каскад РААС давно и хорошо известен: ангиотензиноген, непрерывно выделяемый печенью в кровоток, под действием ренина расщепляется до ангиотензина I, который в свою очередь превращается в ангиотензин II с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), расположенного в сосудистом эндотелии (в частности в легких). Однако в контексте коронавирусной инфекции особый интерес представляет взаимодействие SARS-CoV-2 и РААС через АПФ2-рецептор, используемый вирусом для получения доступа к клеткам. АПФ2 – это трансмембранный белок I типа, который экспрессируется в легких (высокий уровень экспрессии АПФ2 на поверхности альвеолярных клеток II типа), сердце, почках, сосудистом эндотелии, печени, яичках и кишечнике, а также может в свободной форме выявляться в крови [5]. Это имеет существенное значение для рассмотрения патогенеза и клинической картины при инфицировании COVID-19. SARS-CoV-2 связывается с рецепторами к АПФ2 на поверхности клеток-мишеней посредством гликопротеина (пепломера), известного как шиповидный S-белок (spike protein) [6]. S-белок коронавируса по структуре имитирует АПФ2. Далее вирус и трансмембранный домен АПФ2 проникают внутрь клетки путем эндоцитоза. SARS-CoV-2 способен инфицировать эндотелиальные клетки через АПФ2, подавляя его экспрессию, так что фермент не может оказывать защитные эффекты, что приводит к повреждению органа в целом [7]. Нарушение активности АПФ2 усиливает воспаление сосудистой стенки, формирование бляшек, а также увеличивает жесткость сосудов у экспериментальных животных [8]. Аутопсийный материал, полученный у инфицированных COVID-19, продемонстрировал инфицирование сердца, повреждение эндотелия и эндотелиит (с воспалительной инфильтрацией сосудистой стенки) в различных сосудистых бассейнах [9]. В итоге первоначально вызванное коронавирусом острое повреждение легких, миокарда, сосудов и других органов может усиливаться.

Учитывая все изложенное, ряд авторов предлагают использовать параметр артериальной ригидности, в основе которого лежит эндотелиит, в качестве неинвазивного маркера стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 (исследование COSEVAST) [10]. 64 пациента были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести течения инфекции – легкой, средней и тяжелой. Любая сердечно-сосудистая патология являлась критерием исключения из исследования. Наиболее очевидным было измене-

ние каротидно-фemorальной СРПВ (кфСРПВ), которая возрaстала при более тяжeлом течeнии забoлевания. При этом значения, выявленные у пациентов с тяжелой степенью коронавирусной инфекции ($1416 \pm 253,9$ см/с), спустя менее 15 дней после начала болезни оказались сопоставимы с таковыми при уже верифицированной ишемической болезни сердца ($1204 \pm 301,8$ см/с) [11].

Есть данные, описывающие потенциальную связь артериальной ригидности с клиническими исходами COVID-19. Хотя исследование было проведено на ограниченном количестве пациентов (22 человека с подтвержденным SARS-CoV-2 и 22 человека контрольной группы), показаны достоверно более высокие значения кфСРПВ и плече-лодыжечной СРПВ (плСРПВ) у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию. При множественном регрессионном анализе COVID-19 также был независимо связан с более высокими кфСРПВ и плСРПВ. При этом показатели оказались выше у погибших, а у выживших коррелировали с продолжительностью пребывания в больнице [12].

Однако данные пилотных исследований, хоть и представляют несомненный интерес, не могут быть широко использованы в повседневной практике, поскольку не имеют должной доказательной базы. В связи с беспрецедентными последствиями пандемии COVID-19 ассоциацией по исследованию артериальной структуры и физиологии (Association for Research into Arterial Structure and Physiology, общество ARTERY) был предложен международный многоцентровой проспективный когортный трайл, дабы выявить влияние коронавируса на артериальную ригидность и неинвазивные биомаркеры сосудистого старения (Covid-19 Effects on ARTERial Stiffness and Vascular AgeiNg: CARTESIAN Study) [13]. Основная его цель – оценить наличие раннего сосудистого старения (Early Vascular Ageing, EVA) через 6 и 12 месяцев после заражения SARS-CoV-2. Вторичные цели – изучить влияние тяжести заболевания на EVA, роль психосоциальных факторов в EVA, вызванном COVID-19, а также выявить потенциальный модифицирующий эффект сопутствующих заболеваний и длительного лечения. В исследовании CARTESIAN планируется проводить широкий спектр сердечно-сосудистых измерений, включая кфСРПВ, центральное артериальное давление (ЦАД), ультразвуковое исследование сонных артерий, плечевую потокзависимую дилатацию. Феномен EVA в настоящее время широко обсуждается в профессиональном сообществе, поскольку сосудистое старение, связанное с возрастом, ухудшение структуры и функции артерий являются интегральным маркером сердечно-сосудистого риска. В то время как признаки закономерного возрастного ремоделирования артерий обычно проявляются после 40 лет, в популяции существует значительная вариабельность, а у ряда лиц сосудистое старение нельзя объяснить только возрастной инволюцией [14]. При этом авторы концепции EVA считают, что риск кардиоваскулярных заболеваний определяется еще и внутриутробно заложенной программой, которая часто сопровождается вовлечением новых факторов, возникающих при жизни человека. Еще до возникновения клинически значимого атеросклероза, начинающегося с накопления в сосудистой интиме липопротеидов, развивается дегенерация эластических волокон и накопление коллагена в меди, что свидетельствует об артериосклеротическом процессе [15].

Старение, обусловленное хронологическими процессами и ускоренное артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД), происходит как

в микро-, так и в макрососудистой сети: перекрестное взаимодействие между ними поддерживает порочный круг, еще более усугубляя СД и АГ, что в конечном счете приводит к сердечно-сосудистым событиям. Такое воздействие на протяжении всей жизни способствует развитию и накоплению субклинических сосудистых изменений. В итоге суммирование этих факторов риска будет способствовать развитию EVA [15]. Понимание данных патофизиологических изменений привело к мнению, что сосудистый возраст может в большей степени влиять на кардиоваскулярные исходы, чем хронологический. Поскольку на данный момент в исследование активно включаются новые центры, проходит его одобрение на уровне локальных этических комитетов, а также из-за планируемого 10-летнего периода последующего наблюдения, не опубликовано никаких результатов, но работа представляется очень перспективной не только для оценки поражения при SARS-CoV-2, но и для получения большей информации о EVA.

Такая тесная связь между COVID-19 и ригидностью артерий может быть объяснена различными патофизиологическими механизмами, помимо нарушения функционирования каскада РААС. Так, артериальная жесткость увеличивается как следствие эндотелиального повреждения: целостность сосудистого эндотелия, вероятно, будет нарушена системным гипервоспалением и высвобождением цитокинов, вызванным SARS-CoV-2 [16]. Само по себе повреждение эндотелиальных клеток потенциально препятствует регуляции сосудистого тонуса. Поскольку эндотелий служит критическим регулятором сосудистого гомеостаза, эндотелиальные изменения, несомненно, будут вызывать дисбаланс вазоконстрикции и вазодилатации. При остром системном воспалении каскад цитокинов снижает биодоступность оксида азота (NO), увеличивая жесткость артерий [17]. Кроме того, многие исследователи описывали Кавасаки как подобный воспалительный синдром при доказанном инфицировании COVID-19 (при этом болезнь Кавасаки – наиболее частый первичный васкулит у детей, который, как известно, связан с повышенной ригидностью аорты) [18]. Так, группа итальянских авторов описала 30-кратное увеличение заболеваемости с синдромом Кавасаки за месяц на фоне подтвержденного COVID-19. У пострадавших детей были обнаружены признаки иммунного ответа на вирус, они имели более тяжелое поражение сердца и признаки синдрома активации макрофагов.

Подобные данные еще раз доказывают, что воспаление, связанное с SARS-CoV-2, может вызывать повреждение сосудов, как уже было продемонстрировано на примере большого количества первичных воспалительных заболеваний [19]. Нарушение регуляции иммунного ответа и «цитокиновый шторм» из-за сверхактивации врожденного иммунитета, характерного для тяжелой формы COVID-19, могут привести к косвенному, иммуноопосредованному повреждению системной сосудистой сети и к повышенному риску сердечно-сосудистых событий [17]. Например, у лиц, которые госпитализировались по поводу пневмонии (не связанной с коронавирусной инфекцией), повышен риск ССЗ в течение периода наблюдения до 10 лет, и вполне вероятно, что случаи инфицирования в результате поражения респираторными вирусами будут иметь аналогичные неблагоприятные исходы [20]. Тяжелое системное воспаление, связанное с SARS-CoV-2, может вызывать иммуноопосредованное повреждение артериального русла, тем самым увеличивая долгосрочный риск сердечно-сосудистых событий. Есть большое количество

доказательств, что ускоренное старение сосудов (с возросшей артериальной жесткостью и повышенным риском ССЗ) происходит при хронических воспалительных заболеваниях [21]. Ряд исследований показывает, что артериальная ригидность также может провоцироваться сепсисом [22]. Тяжелое системное воспаление приводит к гипореактивности сосудистых адренорецепторов, низкому уровню эндогенного вазопрессина и недостаточности кортикостероидов, что одновременно снижает сосудистый тонус и может, таким образом, влиять на показатели артериальной жесткости [23].

Не очень широко обсуждаемые в нашей стране психосоциальные факторы также могут играть роль в EVA, связанном с коронавирусной инфекцией. Таковые все чаще признаются актуальными факторами риска, которые необходимо учитывать при профилактике ССЗ [24]. У значительной части пациентов, переживших COVID-19, наблюдается посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревога, депрессия и бессонница; причем эти феномены могут быть более выраженными, если пациенту потребовалась интенсивная терапия. По многочисленным данным, у лиц, переживших госпитализацию в отделения реанимации, ухудшилось качество жизни, а примерно у половины из них развивались симптомы депрессии, тревоги и посттравматического стресса, связанные с повышенной смертностью во время последующего наблюдения [25]. Прямая корреляция между симптомами ПТСР и ригидностью артерий была продемонстрирована у польских лиц, переживших депортацию в Сибирь в детстве: аортальная СРПВ была достоверно выше, а ее значения возрастали в зависимости от выраженности ПТСР [26].

2. SARS-CoV-2 и кардиологические проявления

Уже в первые месяцы пандемии стало очевидным негативное влияние коронавирусной инфекции на развитие сердечно-сосудистой патологии *de novo*. Было предложено новое понятие для обозначения кардиологических проявлений SARS-CoV-2: острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром (*acute COVID-19 cardiovascular syndrome*, ACovCS), включающий широкий спектр сердечно-сосудистых и тромботических осложнений инфекции [27]. Данный синдром может манифестировать различными клиническими формами, но чаще проявляется как острое повреждение миокарда с кардиомиопатией или фульминантным миокардитом, возникновением аритмий (фибрилляцией предсердий, желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков), инфарктом миокарда (ИМ) 2-го типа (без окклюзии коронарных артерий), выпотным перикардитом, артериальными и венозными тромбозами в виде острого коронарного синдрома (ОКС) (в том числе ИМ 1-го типа), инсульта, тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза глубоких вен, сердечной недостаточностью (острой или декомпенсацией хронической), а у подавляющего большинства больных выявляются признаки легочной гипертензии. Подобные проявления могут стать первичным феноменом при COVID-19 («кардиальный фенотип» заболевания), но также возможен их вторичный характер по отношению к повреждению легких (смешанный «пульмонокардиальный» фенотип) [28]. Безусловно, симптомы ССЗ встречаются в любой период госпитализации пациента, но, как правило, риск их возникновения возрастает с 15-го дня от начала лихорадки (или появления других симптомов вирусной инфекции). Развитие сердечно-сосудистых

осложнений часто происходит уже после стабилизации и/или улучшения респираторного статуса больного.

Подобное влияние SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему в целом имеет несколько объяснений. Вирус может напрямую реплицироваться в кардиомиоцитах, фибробластах и перикардах (которые имеют на своей поверхности высокий уровень экспрессии АПФ2), что приводит к вирусному миокардиту. Так, еще в 2008 г. в Канаде в период вспышки атипичной пневмонии в 35 % образцов аутопсийных материалов сердца, взятых на фоне поражения SARS-CoV, была обнаружена вирусная РНК возбудителя, а также установлено, что подобные кардиотропные вирусы могут сохраняться в тканях миокарда в течение нескольких недель и даже месяцев [29, 30]. Кроме того, один из возможных механизмов – это опосредованное влияние вируса в условиях «цитокинового шторма», при котором происходит выброс избыточного количества воспалительных медиаторов, цитокинов/хемокинов (которые известны как кардиотоксичные), на фоне чего развиваются тромбоэмболические осложнения, миокардит, острая сердечная и полиорганная недостаточность. Не стоит забывать о прямом повреждающем действии SARS-CoV-2 на сосудистый эндотелий (о чем было подробно написано ранее), приводящем к его дисфункции с последующей гиперкоагуляцией, в результате чего нарушается кровоток и формируются микро- и макротромбозы [31]. В данном контексте немаловажным является вовлечение тромбоцитарного звена гемостаза. Так, по некоторым аутопсийным данным, в 71,4 % случаев выявлялись критерии диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившегося на фоне COVID-19 [32]. Кроме того, нарушениями в микроциркуляторном звене ряд авторов объясняет возникающую при инфицировании диастолическую дисфункцию (также возможна связь с миокардитом) [33]. И конечно, как любое острое воспалительное заболевание, SARS-CoV-2 может провоцировать дестабилизацию уже имеющейся атеросклеротической бляшки (особенно на фоне гипоксии, усиления анаэробных процессов, внутриклеточного ацидоза, оксидативного стресса, эндотелиального повреждения и гиперкоагуляции) и реализацию атеротромботического варианта ОКС. При этом нарушения гемодинамики, свойственные любой тяжелой интоксикации (тахикардия, гипо- или гипертония), способны привести к развитию ИМ по 2-му типу. На этом фоне возможно усугубление активации симпатической нервной системы со стресс-индуцированным выбросом катехоламинов, которые приведут к вазоспазму, гипоперфузии / ишемии миокарда и жизнеугрожающим аритмиям [34].

3. SARS-CoV-2 и биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы

Указанные патологические процессы, несомненно, находят свое отражение в возрастающем уровне маркеров как воспаления в целом, так и миокардиального поражения, роль которых в диагностике особенно возрастает при бессимптомном повреждении. Например, уровни сердечного тропонина были выше 99 перцентиля у 8–12 % пациентов с COVID-19, а у пациентов в критическом состоянии, особенно у пациентов с сопутствующими ССЗ, – в 23–33 % случаев [35]. При этом даже стойкое повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, ферритин, Д-димер, ассоциировано с серьезными осложнениями, высокой смертностью и повреждением миокар-

да. Экспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерферон- γ , хемоаттрактантный белок-1, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, воспалительный белок макрофагов 1 α , фактор некроза опухоли- α) значительно повышена у пациентов с COVID-19, что связано с прогрессированием заболевания [36].

Учитывая роль гиперкоагуляции при SARS-CoV-2, измерение уровня Д-димера и других параметров коагуляции необходимо уже на ранней стадии заболевания. Многочисленные публикации на эту тему демонстрируют нарастание значений Д-димера у пациентов с COVID-19, причем у лиц с тяжелым течением заболевания в большей степени, чем при легкой форме, а у умерших пациентов показатели значительно превышали таковые у выживших. Количественно показатель мог оставаться на одном уровне у выживших, в то время как у умерших пациентов наблюдался его рост в геометрической прогрессии за неделю до наступления летального исхода [36]. Высокий уровень Д-димера при поступлении был независимым предиктором смертности у пациентов с COVID-19 из Уханя. Так, по данным ROC-анализа лабораторных параметров 1114 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19, риск смерти возрастал при значении 2,025 мг/л [37].

В самом начале пандемии начали появляться публикации о выраженном увеличении уровня тропонина Т у пациентов с SARS-CoV-2 без установленного анамнеза ССЗ и клинических признаков ИМ [38]. Этот эффект объяснялся феноменом вирус-индуцированного повреждения миокарда. При этом вероятность летального исхода при высоких значениях тропонина Т была повышена как у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, так и без отягощенного анамнеза. Исследование Н. Hui et al. продемонстрировало значительное повышение сердечного тропонина I у пациентов в тяжелом (33,3 %) и критическом (100,0 %) состоянии [39]. По данным Т. Guo et al., смертность пациентов с нормальным уровнем тропонина и отсутствием ССЗ в анамнезе составила 7,62 %, а у пациентов с наличием ССЗ и высоким уровнем кардиофермента – 69,44 % [38]. Уровень тропонина в плазме крови продемонстрировал высокую положительную корреляцию с уровнем С-реактивного белка, что свидетельствует о связи его с воспалительным процессом: у пациентов с более высоким уровнем заболевание протекало в более тяжелой форме, чаще наблюдались аритмии и требовалась искусственная вентиляция легких. Авторы пришли к выводу, что повреждение миокарда достоверно ассоциировано с летальным исходом SARS-CoV-2, в то время как прогноз у пациентов с основным ССЗ, но без повреждения миокарда, был относительно благоприятен, поэтому определение биомаркеров некроза кардиомиоцитов у пациентов с COVID-19 может дать прогностическую информацию для оценки заболевания и предотвращения развития нежелательных явлений. В связи с этим становится еще более актуальной дифференциальная диагностика вирус-индуцированного повреждения миокарда и истинного ИМ (1-го или 2-го типов).

Также при развитии повреждения миокарда происходит увеличение уровня N-терминального проВ-типа натрийуретического пептида (NT-proBNP). Несмотря на то, что он хорошо известен как маркер сердечной недостаточности, при исследовании 102 пациентов с тяжелой формой COVID-19 было показано, что повышение уровня NT-proBNP ассоциируется с увели-

чением риска смерти (связь сохранялась после проведения многофакторного анализа с учетом известных предикторов смерти): значения выше 88,64 пг/мл коррелировали с более высоким риском смерти во время госпитализации, чувствительность для данного маркера составила 100 %, специфичность – 66,7 % [40]. По итогам еще одного наблюдения, 192 (48,5 %) пациента показали уровни NT-proBNP выше рекомендованного порогового значения для идентификации сердечной недостаточности, однако только 47 человек соответствовали клиническим критериям диагностики таковой. У пациентов с более высоким показателем при поступлении чаще наблюдались кровотечения, аритмии и декомпенсация уже имеющийся сердечной недостаточности. NT-proBNP был связан со смертностью как во всей исследуемой популяции, так и после исключения пациентов с сердечной недостаточностью. Многопараметрическая модель Кокса подтвердила, что пептид был независимо связан со смертностью после поправки на все соответствующие факторы [41].

Таким образом, пандемия COVID-19 показала необходимость изучения влияния коронавирусной инфекции на различные сегменты сердечно-сосудистой системы как в период заболевания, так и в отдаленный период. Очевидно, что далее будет появляться все больше информации, соответствующей принципам доказательной медицины, на основании чего будут обновляться уже существующие рекомендации по ведению пациентов.

Список литературы

1. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. [и др.] Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 1–20.
2. Guzik T. J., Mohiddin S. A., Dimarco A. [et al.]. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // Cardiovascular Research. 2020. Vol. 116 (10). P. 1666–1687.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W. [et al.]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // European Heart Journal. 2018. Vol. 39 (33). P. 3021–3104.
4. Бойцов С. А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2006. Т. 1, № 3. С. 35–40.
5. Tipnis S. R., Hooper N. M., Hyde R. [et al.]. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captoprilin sensitive carboxypeptidase // Journal of Biological Chemistry. 2000. Vol. 275 (43). P. 33238–33243.
6. Zhang H., Penninger J. M., Li Y. [et al.]. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // Intensive Care Medicine. 2020. Vol. 46 (4). P. 586–590.
7. Monteil V., Kwon H., Prado P. [et al.]. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2 // Cell. 2020. Vol. 181 (4). P. 905–913.
8. Thomas M. C., Pickering R. J., Tsorotes D. [et al.]. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse // Circulation Research. 2010. Vol. 107 (7). P. 888–897.
9. Wu C., Chen X., Cai Y. [et al.]. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // JAMA Internal Medicine. 2020. Vol. 180 (7). P. 934–943.
10. Kumar S., Kumar N., Kumar A. [et al.] The COSEVAST Study: Unravelling the role of Arterial Stiffness in COVID-19 Disease severity // British Medical Journal Yele. URL: <http://>

- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.18.20248317v1.full-text> (дата обращения: 01.04.2021).
11. Shridhar Y., Naidu M. U., Usharani P., Raju Y. S. Non- invasive evaluation of arterial stiffness in patients with increased risk of cardiovascular morbidity: A cross sectional study // *Indian Journal of Pharmacology*. 2007. Vol. 39. P. 294–298.
12. Schnaubelt S., Oppenauer J., Tihanyi D. [et al.]. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome // *Journal of internal Medicine*. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13275> (дата обращения: 01.04.2021).
13. Bruno R. M., Spronck B., Hametner B. [et al.]. Covid-19 Effects on ARTERial Stiffness and Vascular AgeiNg: CARTESIAN Study Rationale and Protocol // URL: <http://www.arterysociety.org/our-activities-2/cartesian-2> (дата обращения: 01.04.2021).
14. Авдеева И. В., Бурко Н. В., Квасова О. Г., Арясова Т. А. Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции // *Врач*. 2019. Т. 30, № 12. С. 10–13.
15. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P. G. [et al.]. Concept of extremes in vascular aging // *Hypertension*. 2019. Vol. 74. P. 218–28.
16. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. [et al.]. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *The Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1417–1418.
17. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. [et al.]. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *The Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1033–1034.
18. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. [et al.]. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study // *The Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 1771–1778.
19. Zanolli L., Briet M., Empana J. P. [et al.]. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society // *Journal of Hypertension*. 2020. Vol. 38. P. 1682–1698.
20. Corrales-Medina V. F., Alvarez K. N., Weissfeld L. A. [et al.]. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease // *JAMA*. 2015. Vol. 313 (3). P. 264–274.
21. Roman M. J., Devereux R. B., Schwartz J. E. [et al.]. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases // *Hypertension*. 2005. Vol. 46 (1). P. 194–199.
22. Nagayama D., Imamura H., Endo K. [et al.]. Marker of sepsis severity is associated with the variation in cardio-ankle vascular index (CAVI) during sepsis treatment // *Vascular Health and Risk Management*. 2019. Vol. 15. P. 509–5016.
23. Pleiner J., Heere-Ress E., Langenberger H. [et al.]. Adrenoceptor hyporeactivity is responsible for Escherichia coli endotoxin-induced acute vascular dysfunction in humans // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2002. Vol. 22 (1). P. 95–100.
24. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. [et al.]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37 (29). P. 2315–2381.
25. Gennaro Mazza M., De Lorenzo R., Conte C. [et al.]. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors // *Brain Behaviour and Immunity*. 2020. Vol. 89. P. 594–600.
26. Walczewska J., Rutkowski K., Wizner B. [et al.]. Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with post-traumatic stress disorder // *European Heart Journal*. 2011. Vol. 32 (6). P. 730–736.
27. Hendren N. S., Drazner M. H., Bozkurt B., Cooper L. T. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome // *Circulation*. 2020. Vol. 141 (23). P. 1903–1914.

28. Hendren N. S., Grodin J. L., Drazner M. H. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19 // *Journal of Cardiac Failure*. 2020. Vol. 26 (6). P. 466–469.
29. Oudit G. Y., Kassiri Z., Jiang C. [et al.]. SARS-coronavirus Modulation of Myocardial ACE2 Expression and Inflammation in Patients With SARS // *European Journal of Clinical Investigation*. 2009. Vol. 39 (7). P. 618–25.
30. Cooper L. T. Jr. Myocarditis // *New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 360 (15). P. 1526–1538.
31. Sardu C., Gambardella J., Morelli M. B. [et al.]. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9 (5). P. 1417.
32. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18 (4). P. 844–847.
33. Grimaud M., Starck J., Levy M. [et al.]. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children // *Annals of Intensive Care*. 2020. Vol. 10 (69). P. 69–72.
34. Барбараш О. Л., Каретникова В. Н., Кашталап В. В. [и др.]. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020. Т. 9, № 2. С. 17–28.
35. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 497–506.
36. Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Стахнева Е. М. [и др.]. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // *Атеросклероз*. 2020. Т. 16, № 2. С. 73–79.
37. He X., Yao F., Chen J. [et al.]. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients // *Scientific reports*. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81300-w> (дата обращения: 01.04.2021).
38. Guo T., Fan Y., Chen M. [et al.]. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5 (7). P. 811–818.
39. Hui H., Zhang Y., Yang X. [et al.]. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // *British Medical Journal*. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027052v1> (дата обращения: 01.04.2021).
40. Gao L., Jiang D., Wen X.-S. [et al.]. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 // *Respiratory Research*. 2020. Vol. 21 (1). P. 83.
41. Caro-Codón J., Rey J. R., Buño A. [et al.]. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. Electronic text // *European Journal of Heart Failure*. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.2095> (дата обращения: 01.04.2021).

References

1. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. [et al.] Guidelines for the diagnosis and treatment of the circulatory system's diseases during the COVID-19 pandemic. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = The Russian cardiological journal*. 2020;25(3): 1–20. (In Russ.)
2. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. [et al.]. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1666–1687.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W. [et al.]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–3104.

4. Boytsov S.A. Vessels as a springboard and target of arterial hypertension. *Aktual'nye voprosy bolezney serdtsa i sosudov = Actual issues of heart and vascular diseases*. 2006;1(3):35–40. (In Russ.)
5. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. [et al.]. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captoprilin sensitive carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(43):33238–33243.
6. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. [et al.]. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4):586–590.
7. Monteil V., Kwon H., Prado P. [et al.]. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905–913.
8. Thomas M.C., Pickering R.J., Tsorotes D. [et al.]. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circulation Research*. 2010;107(7):888–897.
9. Wu C., Chen X., Cai Y. [et al.]. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–943.
10. Kumar S., Kumar N., Kumar A. [et al.] The COSEVAST Study: Unravelling the role of Arterial Stiffness in COVID-19 Disease severity. *British Medical Journal Yele*. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.18.20248317v1.full-text> (accessed 01.04.2021).
11. Shridhar Y., Naidu M.U., Usharani P., Raju Y.S. Non-invasive evaluation of arterial stiffness in patients with increased risk of cardiovascular morbidity: A cross sectional study. *Indian Journal of Pharmacology*. 2007;39:294–298.
12. Schnaubelt S., Oppenauer J., Tihanyi D. [et al.]. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *Journal of internal Medicine*. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13275> (accessed 01.04.2021).
13. Bruno R.M., Spronck B., Hametner B. [et al.]. Covid-19 Effects on ARTERial Stiffness and Vascular AgeiNg: CARTESIAN Study Rationale and Protocol. Available at: <http://www.arterysociety.org/our-activities-2/cartesian-2> (accessed 01.04.2021).
14. Avdeeva I.V., Burko N.V., Kvasova O.G., Aryasova T.A. Early vascular aging syndrome: pathogenesis and possibilities of drug correction. *Vrach = The Doctor*. 2019;30(12):10–13. (In Russ.)
15. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P.G. [et al.]. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension*. 2019;74:218–28.
16. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. [et al.]. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395:1417–1418.
17. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. [et al.]. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395:1033–1034.
18. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. [et al.]. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020;395:1771–1778.
19. Zanolli L., Briet M., Empana J.P. [et al.]. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. *Journal of Hypertension*. 2020;38:1682–1698.
20. Corrales-Medina V.F., Alvarez K.N., Weissfeld L.A. [et al.]. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313(3):264–274.
21. Roman M.J., Devereux R.B., Schwartz J.E. [et al.]. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*. 2005;46(1):194–199.
22. Nagayama D., Imamura H., Endo K. [et al.]. Marker of sepsis severity is associated with the variation in cardio-ankle vascular index (CAVI) during sepsis treatment. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:509–5016.

23. Pleiner J., Heere-Ress E., Langenberger H. [et al.]. Adrenoceptor hyporeactivity is responsible for Escherichia coli endotoxin-induced acute vascular dysfunction in humans. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2002;22(1):95–100.
24. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. [et al.]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–2381.
25. Gennaro Mazza M., De Lorenzo R., Conte C. [et al.]. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behaviour and Immunity*. 2020;89:594–600.
26. Walczewska J., Rutkowski K., Wizner B. [et al.]. Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with post-traumatic stress disorder. *European Heart Journal*. 2011;32(6):730–736.
27. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903–1914.
28. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(6):466–469.
29. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. [et al.]. SARS-coronavirus Modulation of Myocardial ACE2 Expression and Inflammation in Patients With SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(7):618–25.
30. Cooper L.T.Jr. Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(15):1526–1538.
31. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. [et al.]. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1417.
32. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844–847.
33. Grimaud M., Starck J., Levy M. [et al.]. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Annals of Intensive Care*. 2020;10(69):69–72.
34. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. [et al.]. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex problems of cardiovascular diseases*. 2020;9(2):17–28. (In Russ.)
35. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506.
36. Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M. [et al.]. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Ateroskleroz = Atherosclerosis*. 2020;16(2):73–79. (In Russ.)
37. He X., Yao F., Chen J. [et al.]. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Scientific reports*. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81300-w> (accessed 01.04.2021).
38. Guo T., Fan Y., Chen M. [et al.]. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811–818.
39. Hui H., Zhang Y., Yang X. [et al.]. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *British Medical Journal Yele*. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027052v1> (accessed 01.04.2021).

40. Gao L., Jiang D., Wen X.-S. [et al.]. Prognostic value of NT-proBNP in patients with se-vere COVID-19. *Respiratory Research*. 2020;21(1):83.
41. Caro-Codón J., Rey J. R., Buño A. [et al.]. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. Electronic text. *European Journal of Heart Failure*. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.2095> (accessed 01.04.2021).

Информация об авторах / Information about the authors

Ирина Владимировна Авдеева

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры терапии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: eliseeva.iv1@gmail.com

Irina V. Avdeeva

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-departmen of therapy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 06.04.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 15.06.2021

Принята к публикации / Accepted 10.07.2021

УДК 616.12-008.1

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-2

Новый способ ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности

**И. Я. Моисеева¹, О. К. Зенин², В. В. Потапов³,
И. В. Кузнецова⁴, Е. К. Шраменко⁵**

^{1,2}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

^{3,4,5}Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького, Донецк, Украина

¹moiseeva_pharm@mail.ru, ²zen.olegz@gmail.com, ³x3x3x23@rambler.ru,

⁴kiv@mail.ru, ⁵k.shramenko@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Создание нового безопасного, недорогого и эффективного в применении способа ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности является актуальной задачей. Цель исследования: представить новый способ ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности, удовлетворяющий современным требованиям. *Результаты.* Представлен новый способ ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности путем центрифугирования пробы крови пациента, дальнейшего исследования и анализа полученных результатов, отличающийся тем, что измеряют: значение динамического поверхностного натяжения сыворотки крови при времени адсорбции 100 с, а также величину ее равновесного поверхностного натяжения при времени адсорбции 2500 с, если значение первого показателя 44,3 мН/м или меньше, а второго – 38,3 мН/м или менее, диагностируют развитие хронической сердечной недостаточности на ранних стадиях. *Выводы.* Представленный способ может быть использован для ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности, а также контроля эффективности ее лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ранняя диагностика, динамическое поверхностное натяжение сыворотки крови

Для цитирования: Моисеева И. Я., Зенин О. К., Потапов В. В., Кузнецова И. В., Шраменко Е. К. Новый способ ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 19–26. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-2

A new method of early diagnosis of chronic heart failure development

**I.Ya. Moiseeva¹, O.K. Zenin², V.V. Potapov³,
I.V. Kuznetsova⁴, E.K. Shramenko⁵**

^{1,2}Penza State University, Penza, Russia

^{3,4,5}Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

¹moiseeva_pharm@mail.ru, ²zen.olegz@gmail.com, ³x3x3x23@rambler.ru,

⁴kiv@mail.ru, ⁵k.shramenko@gmail.com

Abstract. *Background.* Creating a new safe, inexpensive and effective method of early diagnosis of chronic heart failure is an urgent task. The purpose of the work is to present a

new method of early chronic heart failure diagnosis that meets modern requirements. *Results.* A new method of early chronic heart failure diagnosis by centrifugation of a patient's blood sample, further study and analysis of the results, characterized by measuring: the value of dynamic surface tension of serum at adsorption time 100 s, and the value of its equilibrium surface tension at adsorption time 2500 s, if the value of the first indicator is 44.3 mN / m or less, and the second – 38.3 mN / m or less diagnose the development of chronic heart failure in the early stages. *Conclusions.* The presented method relates to medicine, namely to cardiology, and can be used for early chronic heart failure diagnosis, as well as monitoring the effectiveness of its treatment.

Keywords: chronic heart failure, early diagnosis, dynamic surface tension of blood serum

For citation: Moiseeva I.Ya., Zenin O.K., Potapov V.V., Kuznetsova I.V., Shramenko E.K. A new method of early diagnosis of chronic heart failure development. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(3):19–26. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-2

Актуальность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это грозное осложнение болезней сердца, часто приводит к инвалидизации больных и летальному исходу. Поэтому своевременная диагностика развития и прогрессирования ХСН является актуальной задачей кардиологии. Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза и лечении ХСН прогноз при данном состоянии остается неблагоприятным и сопоставимым с таковым при различных злокачественных новообразованиях. Одной из важнейших задач в этой сфере науки, стоящих перед учеными, является разработка ранней диагностики ХСН, что будет способствовать успешному лечению этого тяжелого недуга.

Известен способ ранней диагностики развития ХСН у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Он включает видеозапись эхокардиоскопических изображений в шести ультразвуковых позициях и анализ деформации миокарда [1]. Недостатком известного способа является недостаточные чувствительность и специфичность диагностики.

Также известен способ ранней диагностики развития и прогнозирования течения ХСН у больных ИБС, который включает определение в сыворотке крови содержания белка – растворимого Fas-лиганда (апоптоз-опосредованного фактора). При наличии уровня растворимого Fas-лиганда больше 99,9 пг/мл предсказывают развитие ХСН на ранней стадии [2]. Известен способ ранней диагностики ХСН, который включает исследование образцов сыворотки или плазмы путем контакта биологического образца с антителом к pro-BNP (1-108). Другой способ – детектирование pro-BNP (1-108) в образце и корреляция между количеством выявленных комплексов антиген-антитело с клиническим состоянием субъекта [3]. Недостатком последних двух способов является недостаточная достоверность диагностики.

Наиболее близким, по сути, к представленному способу является известный способ ранней диагностики развития ХСН, который включает центрифугирование пробы крови больного и ее дальнейшее исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации [4]. Методом адсорбционной колоночной хроматографии выделяют общую РНК (длина цепи менее 1000 н.п.). Реакцию выполняют на смоле с 200 мкл плазмы крови. После этого проводят реакцию синтеза первой цепи кДНК и обратной транскрипции. Используют химические модификации LNA специфических праймеров для определения уровней пяти иссле-

двух индивидуальных микроРНК 423-5p и «в режиме реального времени» анализируют методом ПЦР с гибридационной-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. На исходный объем цельной крови нормализуют данные по экспрессии микроРНК. Анализируют уровни циркулирующих микроРНК и при концентрации микроРНК-423-5p больше 35500 копий/мкл прогнозируют развитие ХСН на ранних стадиях заболевания.

Недостатком известного способа-прототипа ранней диагностики развития ХСН является то, что методика дорогостоящая, длительная, сложная в исполнении, поскольку требует сложной и затратной предварительной подготовки сыворотки крови с использованием дорогостоящих реактивов.

Результаты

В основу представленного нового способа поставлена задача ранней диагностики развития ХСН путем измерения поверхностного натяжения (динамического и равновесного) сыворотки крови с последующим анализом полученных результатов, что позволяет обеспечить ускорение выполнения, упрощение методики и снижает материальные затраты. Поставленная задача решается созданием способа ранней диагностики развития ХСН путем центрифугирования пробы крови больного, ее дальнейшего исследования и анализа полученных результатов.

Новым является то, что измеряют: значение динамического поверхностного натяжения сыворотки крови (время адсорбции 100 с), а также величину ее равновесного поверхностного натяжения (время адсорбции 2500 с). Если значение первого показателя 44,3 мН/м или меньше, а второго – 38,3 мН/м или меньше, диагностируют развитие ХСН на ранних стадиях.

Известно, что в состав биологических жидкостей человека входят различные поверхностно-активные вещества (ПАВ). Низко- и высокомолекулярные соединения способны концентрироваться на границах раздела фаз и изменять межфазное (поверхностное) натяжение. При этом происходит ускорение или замедление процесса переноса энергии и вещества через биологические мембраны. При различных заболеваниях сердца, например ИБС, в сыворотке крови выявлен высокий уровень ПАВ [5]. Например, присутствуют: фосфолипиды, фосфатидилхолин, креатинин, креатин, альбумины, глобулин, фибриноген, глюкозамин, пентозы, липиды, триацилглицерины и многие другие. Только кислот в крови человека более 10 видов (мочевая, лимонная, ацетоуксусная, янтарная, молочная и др.). Широко известно, что различные заболевания вызывают существенные изменения химического состава биологических жидкостей, в том числе и концентрацию ПАВ.

Вышесказанное легло в основу представленного способа. Был разработан метод ранней диагностики развития ХСН путем измерения значений (динамических и равновесных) поверхностного натяжения сыворотки крови в период времени от 0,01 до 10000 с. Оказалось, что величина уровня этих показателей значительно выше у здоровых людей по сравнению с больными. Для проведения исследований нужно не более 4 мл крови. Более того, известно, что развернутый химический анализ крови является сложным и дорогим. А измерение поверхностного натяжения – простой, быстрый и доступный способ. Благодаря высокой чувствительности заявленного способа удастся установить развитие ХСН на ранних стадиях.

Представленный способ является простым и быстрым, так как не требует кропотливой предварительной подготовки сыворотки крови. Результат исследования сыворотки крови пациента будет готов уже через 2500 с. Также заявленный способ диагностики значительно дешевле способа-прототипа, так как не требует дорогостоящих расходных материалов. С помощью этого способа можно осуществлять контроль эффективности лечения ХСН.

Существенным достоинством представленного способа являются числовые значения показателей поверхностного натяжения (динамического и равновесного) сыворотки крови, а также выбранный промежуток времени адсорбции при тензиометрии. Опытным путем доказано, что именно они являются оптимальными для чувствительной и специфической ранней диагностики развития ХСН. Также опытным путем установлено, что именно зарегистрированные при времени адсорбции 100 и 2500 с значения показателей динамического и равновесного поверхностного натяжения являются наиболее информативными в диагностическом плане.

Эффективность представленного нового способа ранней диагностики развития ХСН доказана клиническим тестированием. Исследования были проведены на 17 здоровых добровольцах в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст 61 год) – группа контроля; 45 пациентов, имевших в анамнезе операцию на сердце, в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст 62 года) составили основную группу. Результаты измерения величин показателей поверхностного натяжения (γ) сыворотки крови (время адсорбции 100 с), а также ее равновесного поверхностного натяжения (γ_{∞}) (время адсорбции 2500 с) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Значения показателей поверхностного натяжения
сыворотки крови пациентов контрольной и основной групп

Исследуемая группа	Показатели	
	γ (100 с), мН/м, $Me \pm m$ (25 %; 75 %)	γ_{∞} (2500 с), мН/м, $Me \pm m$ (25 %; 75 %)
Контрольная группа, $n = 17$	$51 \pm 0,7$ (48; 51,9)	$45,6 \pm 0,4$ (44,2; 46,5)
Основная группа, $n = 45$	$44,0 \pm 0,3$ (43,3; 44,5)*	$37,8 \pm 0,5$ (37,2; 38,8)*

Примечание. * $p < 0,001$.

Как видно (табл. 1), значения показателей поверхностного натяжения (динамического и равновесного) сыворотки крови в контрольной группе больше, чем в основной группе (примерно на 6–7 мН/м). Это является следствием существенного увеличения уровня ПАВ в крови пациентов основной группы. Возможно, это результат значительного роста концентрации мочевины и креатинина, а также других белков, способных увеличить поверхностную активность альбумина. Кроме того, при ИБС повышается концентрация липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, холестерина, повышается концентрация глюкозы и иммуноглобулинов G, M и A. Нарушается баланс цитокинов и растет содержание С-реактивного белка. Все это сопровождается увеличением уровня ПАВ в крови больных, что подтверждает правильность выбора метода тензиометрии в качестве способа ранней диагностики развития ХСН. Достоверность заявленного способа диагностики

доказана последующим наблюдением за ходом болезни пациентов основной группы: диагноз развития ХСН подтвержден у всех 45 пациентов, т.е. в 100 % случаев. Согласно данным табл. 1 в качестве диагностического критерия раннего развития ХСН выбраны значения следующих показателей:

- 1) 44,3 мН/м или меньше – величина показателя поверхностного натяжения (динамического) сыворотки крови;
- 2) 38,3 мН/м или меньше – величина показателя поверхностного натяжения (равновесного) сыворотки крови.

Представленный новый способ ранней диагностики развития ХСН осуществляют следующим образом. В сухую стерильную пробирку набирают кровь из вены пациента (например, локтевой) объемом 4,0 мл. Затем ее центрифугируют при скорости 1000 об/мин для получения сыворотки. С помощью шприца для жидкой хроматографии на 0,5 мл и микрометрического регулятора полученную сыворотку набирают в капилляр и помещают в камеру компьютерного тензиометра PAT-2 (SINTERFACE Technologies, Германия) [6]. С его помощью измеряют величину поверхностного натяжения (динамического – γ) сыворотки крови при времени адсорбции в течение 100 с, а также значение поверхностного натяжения (равновесного – γ_{∞}) при времени адсорбции 2500 с по известной методике [7]. Температура в камере составляет 25 °С, объем камеры – 20,0 мл. На выходе из капилляра с помощью автоматического шприца системы навешивают каплю. Величину поверхностного натяжения измеряют с помощью формы капли, как функции времени. Первую каплю сыворотки крови сбрасывают, формируют следующую и включают измерение значения поверхностного натяжения с помощью видеосистемы и компьютера. Использование видеотехники позволяет полностью автоматизировать процедуру измерения и получения результатов. От видеокамеры аналоговый сигнал поступает в видеопроцессор, где происходит его трансформация в цифровой сигнал. Экспериментальная погрешность измерений значения поверхностного натяжения по методу ADSA составляет около $\pm 0,1$ мН/м. Время, необходимое для регистрации и расчета одного экспериментального профиля, составляет 3–5 с. Результат исследования сыворотки крови пациента готов уже через 2500 с. Полученные данные анализируют. Если величина показателя динамического натяжения γ (100 с) равна или меньше 44,3 мН/м, а значение показателя равновесного натяжения γ_{∞} (2500 с) равно или меньше 38,3 мН/м, то диагностируют развитие ХСН ранней стадии.

Пример применения заявленного способа ранней диагностики развития ХСН. Пациентка Б., 64 года, поступила в отделение кардио- и рентгеноваскулярной хирургии 14.07.2018 (Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, пр-т Ильича, 14, г. Донецк, 83003) с диагнозом «ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, выраженный аортальный стеноз. ХСН 1. ГБ 2 ст.». В течение 5 месяцев отмечала давящие боли за грудиной при умеренной физической нагрузке, одышку, отеки нижних конечностей.

При осмотре: общее состояние пациентки удовлетворительное. Кожа и склеры обычного цвета. Артериальное давление – 160/90 мм рт.ст. При осмотре отеки голеней и стоп. При пальпации живот мягкий, немного болезненный в правом подреберье. Печень увеличена, выступает на 4 см ниже края реберной дуги. Стул в норме. По данным эхокардиографии сердца от 15.07.2018: КДО (конечно-диастолический объем) 151 мл (N 108–140), КСО

(конечно-систолический объем) 55 мл (N 38–50), ФВ (фракция выброса) 52 % (N 54–64), аортальный стеноз (ср. градиент 50 мм рт.ст.).

17.07.2018 была исследована сыворотка крови пациентки Б. с помощью компьютерного тензиометра PAT-2 (SINTERFACE Technologies, Германия), были определены значения динамического (γ , 100 с) и равновесного (γ_{∞} 2500 с) поверхностного натяжения сыворотки крови пациента. Полученные данные: γ , 100 с – 43,7 мН/м; γ_{∞} 2500 с – 37,0 мН/м. Согласно заявленному способу у пациентки Б. диагностировали развитие ХСН. Для подтверждения диагноза пациентке Б. дополнительно выполнено исследование концентрации NT-proBNP (N-термальный мозговой натрийуретический пропептид), которая оказалось равной 198 пг/мл (N менее 177 пг/мл) [8], что также является свидетельством развития ХСН.

Пациентке Б. была назначена медикаментозная терапия в соответствии с современными медицинскими требованиями и выполнена операция – протезирование аортального клапана механическим протезом Medtronic № 20.

Через 5 месяцев на контрольном врачебном осмотре у пациентки Б. вновь взяли пробу крови для повторного тензиометрического исследования сыворотки по заявленному способу. Результат: γ , 100 с – 48,0 мН/м; γ_{∞} 2500 с – 44,0 мН/м, что свидетельствует об отсутствии у пациентки Б. развития ХСН в соответствии с заявленным способом диагностики ХСН. Для подтверждения этого факта пациентке Б. выполнено исследование концентрации NT-proBNP. Значение составило 160 пг/мл (N менее 177 пг/мл). По данным повторного ультразвукового исследования сердца от 20.09.2019: КДО 88 мл (N 108–140), КСО 25 мл (N 38–50), ФВ 71 % (N 54–64).

Заключение

Таким образом, представленный новый способ ранней диагностики развития ХСН позволяет осуществлять раннюю диагностику развития ХСН, контроль над медикаментозной терапией и обеспечивать режим оптимального ведения пациентов с ХСН. Апробация в клинике подтвердила высокую эффективность и надежность представленного способа.

Список литературы

1. Патент 79967 Украина, МПК A61B8/00, G01N 33/53, Спосіб ранньої діагностики серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця / Никоненко А. С. ; заявитель и патентообладатель ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ". – u201212519 ; заявл. 02.11.2012 ; опубл. 13.05.2013, Бюл. № 28.
2. Патент 2599501 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Тепляков А.Т. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» (RU). № 2014110099/15 ; заявл. 06.03.2014 ; опубл. 10.10.2016, Бюл. № 28.
3. Патент 2315773 Российская Федерация, МПК C07K 16/26 (2006.01). Специфические антитела для диагностики сердечной недостаточности / Бернар П. О. ; заявитель и патентообладатель БИО-РАД ПАСТЕР (FR), САНТР НАСЬОНАЛЬ ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ СЪЕНТИФИК (С.Н.Р.С.) (FR), ЮНИВЕРСИТЕ МОНПЕЛЬЕ I (FR). № 2005106230/13 ; заявл. 10.10.2005 ; опубл. 27.01.2008, Бюл. № 3.

4. Патент 2569458 Российская Федерация, МПК C12Q 1/68 (2006.01). Способ диагностики хронической сердечной недостаточности путем использования циркулирующих уровней микроРНК / Жиров И. В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения России (ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ) (RU). № 2014148454/10 ; заявл. 02.12.2014 ; опубл. 27.11.2015, Бюл. № 33.
5. Kazakov V. N., Barkalova E. L., Levchenko L. A., Klimenko T. M., Fainerman V. B. Dilation rheology as medical diagnostics of human biological liquids // *Colloids and Surfaces A*. 2011. Vol. 391. P. 190–194.
6. Kazakov V. N. [et al.]. *Dynamic surface tensiometry in medicine*. Amsterdam : Elsevier, 2000. 373 p.
7. Kazakov V. N., Knyazevich V. M., Sinyachenko O. V., Fainerman V. B. Interfacial Rheology of Biological Liquids: Application in Medical Diagnostics and Treatment Monitoring in “Interfacial Rheology” // *Progress in Colloid and Interface Science*, R. Miller and L. Liggieri (Eds.). Brill Pub l. Leiden. 2009. Vol. 1. P. 519–566.
8. Голухова Е. З., Теряева Н. Б., Алиева А. М. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности // *Креативная кардиология*. 2007. № 1-2. С. 126–136.

References

1. Patent 79967 Ukraine, MPK A61B8/00, G01N 33/53, Method for early diagnosis of heart failure in patients with ischemic heart disease. Nikonenko A.S.; applicant and patentee DERZhAVNIY ZAKLAD "ZAPORIZKA MEDICH-NA AKADEMIYA PISLYaDIPLOMNOI OSVITI" – u201212519; appl. 02.11.2012; publ. 13.05.2013, bull. No. 28.
2. Patent 2599501 Russian Federation, MPK G01N 33/53 (2006.01). A method for diagnosing the course of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. Teplyakov A.T.; applicant and patentee Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Cardiology" (RU). No. 2014110099/15; appl. 06.03.2014; publ. 10.10.2016, bull. No. 28. (In Russ.)
3. Patent 2315773 Russian Federation, MPK S07K 16/26 (2006.01). Specific antibodies for diagnosing heart failure. Bernar P.O.; applicant and patentee BIO-RAD PASTER (FR), SANTR NAS"ONAL" DE LYa RESHERSh S"ENTIFIK (S.N.R.S.) (FR), YUNIVERSITE MONPEL"E I (FR). No. 2005106230/13; appl. 10.10.2005; publ. 27.01.2008, bull. No. 3. (In Russ.)
4. Patent 2569458 Russian Federation, MPK C12Q 1/68 (2006.01). A method for diagnosing chronic heart failure by using circulating levels of mirna. Zhiron I. V.; applicant and patentee Federal State Budgetary Institution "Russian Cardiological Research and Production Complex" of the Ministry of Health of Russia (FSBI «RCRPC» MH RF) (RU). No. 2014148454/10; appl. 02.12.2014; publ. 27.11.2015, bull. No. 33. (In Russ.)
5. Kazakov V.N., Barkalova E.L., Levchenko L.A., Klimenko T.M., Fainerman V.B. Dilation rheology as medical diagnostics of human biological liquids. *Colloids and Surfaces A*. 2011;391:190–194.
6. Kazakov V.N. [et al.]. *Dynamic surface tensiometry in medicine*. Amsterdam: Elsevier, 2000:373.
7. Kazakov V.N., Knyazevich V.M., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. Interfacial Rheology of Biological Liquids: Application in Medical Diagnostics and Treatment Monitoring in “Interfacial Rheology”. *Progress in Colloid and Interface Science*, R. Miller and L. Liggieri (Eds.), Brill Pub l. Leiden. 2009;1:519–566.
8. Golukhova E.Z., Teryaeva N.B., Alieva A.M. Natriuretic peptides - markers and prognostic factors in chronic heart failure. *Kreativnaya kardiologiya = Creative cardiology*. 2007;(1-2):126–136. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Инесса Яковлевна Моисеева

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей
и клинической фармакологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: moiseeva_pharm@mail.ru

Inessa Y. Moiseeva

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of general
and clinical pharmacology, Medical
Institute, Penza, State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Олег Константинович Зенин

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: zen.olegz@gmail.com

Oleg K. Zenin

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Владимир Владимирович Потанов

аспирант, Донецкий Национальный
медицинский университет
имени М. Горького (Украина, г. Донецк,
пр. Ильича, 16)

E-mail: x3x3x23@rambler.ru

Vladimir V. Potapov

Postgraduate student, Donetsk National
Medical University named after M. Gorky
(16 Ilyicha avenue, Donetsk, Ukraine)

Ирина Вадимовна Кузнецова

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анестезиологии,
интенсивной терапии и медицины
неотложных состояний, Донецкий
Национальный медицинский
университет имени М. Горького
(Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16)

E-mail: kiv@mail.ru

Irina V. Kuznetsova

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department
of anesthesiology, intensive care
and medicine of emergency conditions,
Donetsk National Medical University
named after M. Gorky (16 Ilyicha
avenue, Donetsk, Ukraine)

Екатерина Константиновна Шраменко

доктор медицинских наук, доцент,
доцент кафедры анестезиологии,
интенсивной терапии и медицины
неотложных состояний, Донецкий
национальный медицинский университет
имени М. Горького (Украина, г. Донецк,
пр. Ильича, 16)

E-mail: k.shramenko@gmail.com

Ekaterina K. Shramenko

Doctor of medical sciences, associate
professor, associate professor
of the sub-department of anesthesiology,
intensive care and medicine of emergency
conditions, Donetsk National Medical
University named after M. Gorky
(16 Ilyicha avenue, Donetsk, Ukraine)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 30.03.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.05.2021

Принята к публикации / Accepted 10.06.2021

ХИРУРГИЯ

SURGERY

УДК 616.71 – 002.1 – 033.2
doi:10.21685/2072-3032-2021-3-3

Эффективность применения метода терапии ран отрицательным давлением в лечении спинальных эпидуральных абсцессов

К. М. Кубраков¹, А. В. Корнилов², А. К. Усович³, Д. С. Алексеев⁴

^{1,2,3,4}Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет, Витебск, Беларусь

¹k-kubrakov@yandex.ru, ²joda_jedi@mail.ru, ³usovicha@mail.ru, ⁴lolzzz.99@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Ретродуальный спинальный эпидуральный абсцесс (РСЭА) – редкая форма гнойного поражения позвоночника и спинного мозга, составляет 0,22 % от всей патологии позвоночного столба и часто сопровождается неврологическими нарушениями. Диагностика РСЭА крайне сложна, часто проблематична и затруднительна. Цель исследования – оценить эффективность применения терапии ран отрицательным давлением в хирургическом лечении РСЭА. *Материалы и методы.* В исследование включены 23 пациента, которые были оперированы по поводу РСЭА: из них 13 пациентам была выполнена ламинэктомия с хирургической обработкой гнойного очага и проточно-промывным дренированием раны, а 10 пациентам декомпрессия невралных структур и дебридмент были выполнены по разработанному методу через интерламинарные окна с последующим наложением вакуумной повязки. *Результаты.* Применение разработанного метода позволило достоверно снизить количество повторных случаев возникновения РСЭА ($p_{\text{Fisher}} = 0,0016$), уменьшить общее время нахождения пациентов в лечебном учреждении ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,004$) и добиться восстановления неврологического дефицита по шкале Frankel ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,027$). *Выводы.* Терапия ран отрицательным давлением – один из самых современных и эффективных методов в лечении гнойных ран. Применение данного метода в лечении РСЭА позволило значительно улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с гнойными заболеваниями позвоночника.

Ключевые слова: спинальный эпидуральный абсцесс, терапия ран отрицательным давлением, интерламинэктомия

Для цитирования: Кубраков К. М., Корнилов А. В., Усович А. К., Алексеев Д. С. Эффективность применения метода терапии ран отрицательным давлением в лечении спинальных эпидуральных абсцессов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 27–35. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-3

The effectiveness of negative pressure wound therapy in the treatment of spinal epidural abscesses

K.M. Kubrakov¹, A.V. Kornilov², A.K. Usovich³, D.S. Alekseev⁴

^{1,2,3,4}Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

¹k-kubrakov@yandex.ru, ²joda_jedi@mail.ru, ³usovicha@mail.ru, ⁴lolzzz.99@mail.ru

© Кубраков К. М., Корнилов А. В., Усович А. К., Алексеев Д. С., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* Retrodural spinal epidural abscess (RSEA) is a rare form of purulent lesions of the spine and spinal cord and accounts for 0.22% of all pathology of the spinal column, it is often accompanied by neurological disorders. Diagnosis of RSEA is extremely difficult and often problematic. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of negative pressure wound therapy in the surgical treatment of RSEA. *Material and methods.* The study included 23 patients who were operated on for retrodural spinal epidural abscess (RSEA): 13 patients underwent laminectomy with surgical debridement of the purulent focus and flow-lavage wound drainage, and 10 patients underwent decompression of neural structures and debridement according to the developed method (through interlaminar windows followed by negative pressure wound therapy). *Results.* The implementation of the developed method made it possible to reliably reduce the number of recurrent cases of RSEA ($p_{\text{Fisher}} = 0.0016$), reduce the total time spent by patients in a hospital ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0.004$), and achieve recovery of neurological deficit according to the Frankel scale ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0.027$). *Conclusions.* Negative pressure wound therapy is one of the most modern and effective methods in the treatment of purulent wounds. The use of this method in the treatment of RSEA has significantly improved the quality of medical care for patients with purulent diseases of the spine.

Keywords: spinal epidural abscess, negative pressure wound therapy, interlaminectomy

For citation: Kubrakov K.M., Kornilov A.V., Usovich A.K., Alekseev D.S. The effectiveness of negative pressure wound therapy in the treatment of spinal epidural abscesses. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(3):27–35. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-3

Введение

Ретродуральный спинальный эпидуральный абсцесс (РСЭА) представляет собой воспалительный процесс в эпидуральном пространстве позвоночного столба [1]. Данная нозологическая патология является редкой формой гнойного поражения позвоночника и спинного мозга и составляет 0,22 % от всей патологии позвоночного столба [2]. Тем не менее она часто сопровождается неврологическими нарушениями.

Диагностика РСЭА крайне сложна, часто проблематична и затруднительна. Специфичные симптомы в начале заболевания, как правило, отсутствуют, а неврологические нарушения в виде парезов, параличей, нарушений функции тазовых органов развиваются достаточно быстро из-за компрессии невральных структур в замкнутом пространстве позвоночного канала на момент уже формирования гнойного абсцесса.

Не меньшую угрозу для жизни пациента представляют собой системные гнойные осложнения, такие как синдром системного воспалительного ответа (ССВО) и развившийся сепсис. Зачастую к моменту выполнения нейровизуализации (магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография) у пациента имеется неврологический дефицит и сепсис, который согласно концепции Sepsis-3 констатируется по наличию полиорганной недостаточности у пациентов [3].

В литературных источниках ввиду редкости встречаемой патологии информация по результатам лечения пациентов с РСЭА единична и порой противоречива. Так, алгоритмы подходов к хирургическому лечению РСЭА упоминаются в публикациях Е. Pola с соавторами (2018), которые на 250 пациентах со спондилодисцитами предложили клинико-рентгенологическую

классификацию пиогенного спондилодисцита (New Classification Pyogenic Spondylodiscitis (NCPS)) куда и вошли эпидуральные абсцессы. Однако в данном алгоритме лечение РСЭА рассматривается только в рамках спондилодисцита – тип C1-C4.

По нашему мнению, подходы к хирургическому лечению РСЭА должны рассматриваться либо как к самостоятельной патологии, или как осложнению гнойного спондилодисцита, так как представляют собой два абсолютно разных варианта оперативного вмешательства, что затрагивает вопросы сохранения опорных структур позвоночного столба и развития нестабильности в послеоперационном периоде [4, 5].

Сегодня наиболее распространенным методом лечения РСЭА является классическая ламинэктомия (порой многоуровневая), санация гнойной полости и дренирование эпидуральной клетчатки. К сожалению, нестабильность заднего опорного комплекса, особенно после выполнения многоуровневой ламинэктомии при протяженных гнойных эпидуритах, ведет к развитию тяжелых постламинэктомических синдромов с выраженным люмбалгическим синдромом и деформацией позвоночника, которые нередко требуют хирургических методов коррекции [6].

Таким образом, внедрение новых методов хирургического лечения РСЭА помогут дополнить современные алгоритмы лечения пациентов с гнойными эпидуритами и улучшить результаты их лечения.

Цель исследования: оценить эффективность применения терапии ран отрицательным давлением в хирургическом лечении ретроуральных спинальных эпидуральных абсцессов.

Материалы и методы

В исследование включены 23 пациента с РСЭА, которые находились на лечении в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь «Витебская областная клиническая больница» и «Могилевская больница скорой медицинской помощи» с 2008 по 2020 г. включительно. Из них было 15 мужчин (65,2 %) и 8 женщин (34,8 %), медиана возраста пациентов составила 52 (48–60) года. Участие пациентов в лечении было добровольным. Протокол исследования был одобрен решением независимого этического комитета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Клинико-неврологический осмотр включал сбор жалоб у пациентов с оценкой выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов, исследование высшей мозговой деятельности, нарушения двигательной и чувствительной сферы, а также дисфункцию тазовых органов.

Оценка неврологического статуса проводилась на протяжении всего периода стационарного лечения в соответствии с международными стандартами неврологической классификации травмы спинного мозга с заполнением бланка ISNCSCI (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) пересмотра 2015 г. Однако, учитывая варианты локализации РСЭА протяженных форм и ниже L2 позвонка), применение шкалы AIS–2015 не всегда было корректно. Поэтому нами была применена шкала Frankel [7].

При поступлении пациентам были выполнены лабораторные и инструментальные методы исследования (КТ и МРТ позвоночника, ультразвуковое исследование органов брюшной полости). По данным МРТ, у 78,3 % пациентов РСЭА локализовались в поясничном отделе позвоночного столба (табл. 1).

Таблица 1
Расположение и протяженность РСЭА в позвоночном канале

Отделы позвоночного столба	n (%)
Изолированные РСЭА поясничного отдела	18 (78,3 %)
Многоуровневые РСЭА с вовлечением грудного и поясничного отделов	3 (13,0 %)
Протяженные РСЭА с вовлечением более 6 сегментов в разных отделах позвоночного столба	2 (8,7 %)
Всего	23 (100 %)

Все пациенты с РСЭА ($n = 23$) были разделены на две группы в зависимости от вида хирургического вмешательства.

В группу 1 вошли 13 пациентов (56,5 %). В этой группе хирургическую обработку гнойного очага выполняли классической декомпрессивной ламинэктомией с последующим проточно-промывным дренированием раны.

В группу 2 были включены 10 (43,5 %) пациентов. Операции у них выполняли по разработанной нами технологии с резекционным формированием интерламнарных окон на всем протяжении РСЭА и санацией гнойных очагов. Хирургическое вмешательство заканчивалось наложением вакуумной повязки для дренирования раны (патент ВУ 22947 «Способ лечения неспецифического эпидурита с паравертебральным абсцессом»).

Схема оперативного доступа и установки вакуумной повязки показана на рис. 1 [8].

Сравнительный анализ результатов хирургических методов лечения РСЭА выполняли по наличию и выраженности болевого синдрома, по уменьшению неврологических нарушений, по снижению количества рецидивов гнойного эпидурального процесса и повторных операций, а также по уровню летальности и длительности стационарного лечения в группах.

Статистическая обработка выполнена с помощью программы STATISTICA 10.0. Нормальность распределения признаков определяли критериями Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для качественных переменных определяли частоту случаев (n) и долю (%); для количественных – медиану, верхний и нижний квартили Me (LQ-UQ). Сравнение частоты признака в независимых выборках проводили по критерию χ^2 , по точному двустороннему критерию Fisheri, Mann – Whitney. Полученные результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Интенсивность и выраженность болевого синдрома у пациентов оценивали в группах. В группе 1 боли в соответствующем отделе позвоночного столба были оценены только при поступлении. У пациентов группы 2 болевой синдром определялся на протяжении всего периода стационарного лечения. Поэтому мы анализировали динамику изменения интенсивности боли у

пациентов группы 2. Так, по шкале ВАШ более 90 % пациентов групп 1 и 2 указали на выраженность болевого синдрома выше 8 баллов, у одного человека группы 2 оценка по ВАШ была максимальной – 10 баллов. Медиана выраженности болевого синдрома у пациентов в группах 1 и 2 составила 8,5 (8–9) баллов по шкале ВАШ.

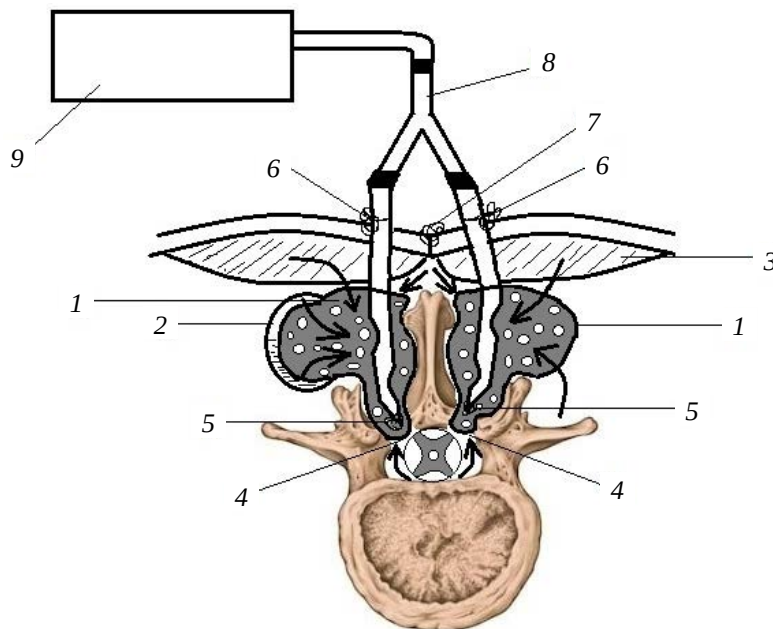


Рис. 1. Схема операции удаления РСЭА с применением терапии ран отрицательным давлением: 1 – полиуретановый пористый материал; 2 – паравертебральный абсцесс; 3 – паравертебральные мышцы; 4 – зона интерламинарных доступов; 5 – фиксирующий шов; 6 – контрапертура; 7 – разрез на коже; 8 – дренажная трубка; 9 – аспиратор

Клиническая картина РСЭА в виде очагового неврологического дефицита была диагностирована у 10 пациентов (43,5 %). Спастический тетрапарез был выявлен у одного человека, нижняя спастическая параплегия – у 3, нижний вялый парапарез – у 6, нарушение функции тазовых органов – у 4. Чувствительные расстройства по типу гипестезии наблюдались у 4 пациентов (18,18 %).

В табл. 2 представлены данные о выявленных функциональных изменениях у пациентов группы 2 с РСЭА при поступлении и выписке из стационара по Frankel.

По данным табл. 2 видно, что у пациентов группы 2 наблюдалось статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома с 8,5 (8–9) при поступлении до 1 (0–2) на момент выписки их стационара по шкале ВАШ ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,007$), а также отмечался прогрессивный переход пациентов с неврологическими нарушениями (66,6 %) в более высокие функциональные классы ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,027$) по шкале Frankel.

В группе 2 умер один пациент, летальность составила 10 %. При этом повторных госпитализаций и реопераций у пациентов в этой группе не потребовалось. Медиана сроков стационарного лечения пациентов в группе 2 составила 26 (22–31) койко-дней.

Таблица 2

Динамика функциональных изменений у пациентов группы 2 с РСЭА при поступлении и выписке из стационара

Показатель	Поступление	Выписка	Повышение класса Frankel	<i>p</i>
ВАШ, Ме (LQ-UQ)	8,5 (8–9)	1 (0–2)	–	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,007$
Frankel A, <i>n</i> (%)	0	0	–	
Frankel B, <i>n</i> (%)	1 (11,1 %)	0	1	
Frankel C, <i>n</i> (%)	2 (22,2 %)	1 (11,1 %)	2	
Frankel D, <i>n</i> (%)	3 (33,3 %)	2 (22,2 %)	3	
Frankel E, <i>n</i> (%)	3 (33,3 %)	6 (66,6 %)	–	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,027$

Примечание. Frankel A – 1, Frankel B – 2, Frankel C – 3, Frankel D – 4, Frankel E – 5.

В группе 1 у 5 пациентов был рецидив заболевания – 39 % случаев, что потребовало 9 госпитализаций. При этом один пациент был повторно пролечен 3 раза, при этом каждая госпитализация сопровождалась повторной операцией с удалением рецидива РСЭА и межмышечных абсцессов. Также повторно были госпитализированы и пролечены два человека, одному из них потребовалась реоперация. Несмотря на это, спустя 3 месяца эти два пациента прошли повторный курс антибактериальной терапии в стационаре в связи с развитием осложнений. Также еще другие двое пациентов однократно повторно обратились с болями в позвоночнике и температурой, были обследованы и пролечены антибактериальными лекарственными средствами. Следовательно, в этой группе были выполнены 4 реоперации в связи с развившимися рецидивами РСЭА и межмышечными абсцессами в области хирургического вмешательства. В группе 1 умерло два пациента, летальность составила 15,4 %. При повторных 9 госпитализациях пять пациентов провели в стационаре дополнительно 285 койко-дней. Сроки лечения пациентов в группе 1 в стационаре составили 51 (38–81) койко-день.

Результаты лечения в группах представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты хирургического лечения пациентов с РСЭА в группах

Показатель	Группа 1 (<i>n</i> = 13)	Группа 2 (<i>n</i> = 10)	<i>p</i>
Выжило	11	9	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Умерло	2	1	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Летальность, %	15,4 %	10 %	$p_{\text{Fisher}} = 0,601$
Количество повторных госпитализаций	9	0	$p_{\text{Fisher}} = 0,0016$
Количество повторных операций	4	0	$p_{\text{fisher}} = 0,104$
Длительность стационарного лечения, Ме (LQ-UQ), койко-день	51 (38–81)	26 (22–31)	$p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,004$

Обсуждение

У пациентов с РСЭА разработана и применена новая технология хирургического лечения, включающая выполнение доступа в заднее эпидуральное

пространство путем краевой резекции смежных дужек позвонков и расширения интерламнарных промежутков на протяжении гнойного очага с одной или обеих сторон с применением терапии ран отрицательным давлением [7]. Нами получены достоверно значимые положительные результаты изменения клиннко-неврологических показателей, включающие снижение выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ с 8,5 (8–9) балла при поступлении до 1 (0–2) балла при выписке ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,007$), а также регресс неврологического дефицита с прогрессивным переходом 66,6 % пациентов в более высокие функциональные классы по шкале Frankel ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,027$).

Также, несмотря на отсутствие достоверных различий в снижении летальности пациентов с РСЭА с 15,4 % в группе 1 до 10 %, во группе 2 ($p_{\text{Fisher}} = 0,601$) было получено статистически достоверное снижение количества повторных госпитализаций с 39 до 0 % ($p_{\text{Fisher}} = 0,0016$) и требующихся повторных хирургических вмешательств по поводу рецидивов гнойно-воспалительного процесса ($p_{\text{Fisher}} = 0,104$), а также уменьшение продолжительности стационарного лечения с 51 (38–81) до 26 (22–31) койко-дней ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,004$), что указывает на высокую эффективность разработанного подхода оперативного метода удаления РСЭА с использованием терапии ран отрицательным давлением.

Заключение

Использование в клинической практике усовершенствованной технологии хирургического удаления РСЭА с применением терапии ран отрицательным давлением позволяет оптимизировать лечение пациентов с улучшением функциональных исходов и снижением финансовых затрат из-за сокращения длительности стационарного этапа лечения.

Список литературы

1. Фирсов С. А., Снопко С. В., Корнилова И. В., Туморин Л. С. Гнойные спинальные эпидуриты: скрытая угроза // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 4 (62). С. 92–94.
2. Lemaignen A. [et al.]. Characteristics of and risk factors for severe neurological deficit in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: A case-control study // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, № 21. P. e6387.
3. Фадеев Б. П., Карабаев И. Ш. Диагностика и лечение гнойных спинальных эпидуритов : учеб. пособие. СПб. : ВМедА, 2004. 25 с.
4. Pola E. [et al.]. Multidisciplinary management of pyogenic spondylodiscitis: epidemiological and clinical features, prognostic factors and long-term outcomes in 207 patients // Eur. Spine J. 2018. Vol. 37, Suppl. 2. P. 299–236.
5. Pola E. [et al.]. New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years // Eur. Spine J. 2017. Vol. 26, Suppl 4. P. 479–488.
6. Siddiq F. [et al.]. Medical vs surgical management of spinal epidural abscess // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164, № 22. P. 2409–2412.
7. Виссарионов С. В., Баиндурашвили А. Г., Крюкова И. А. Международные стандарты классификации травмы спинного мозга (шкала ASIA/ISNCSCI, пересмотр 2015 года) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2016. Т. 4, № 2. С. 67–72.
8. Курбаков К. М., Петухов В. И., Корнилов А. В. Применение вакуум-терапии в хирургическом лечении спинальных эпидуральных абсцессов // Новости хирургии. 2019. Т. 27, № 1. С. 59–65.

References

1. Firsov S.A., Snopko S.V., Kornilova I.V., Tumorin L.S. Purulent spinal epiduritis: a latent threat. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = The Pacific Medical Journal*. 2015;(4):92–94. (In Russ.)
2. Lemaiguen A. [et al.]. Characteristics of and risk factors for severe neurological deficit in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(21):e6387.
3. Fadeev B.P., Karabaev I.Sh. *Diagnostika i lechenie gnoynnykh spinal'nykh epiduritov: ucheb. posobie = Diagnostics and treatment of purulent spinal epiduritis: teaching book*. Saint Petersburg: VMedA, 2004:25. (In Russ.)
4. Pola E. [et al.]. Multidisciplinary management of pyogenic spondylodiscitis: epidemiological and clinical features, prognostic factors and long-term outcomes in 207 patients. *Eur. Spine J*. 2018;37:299–236.
5. Pola E. [et al.]. New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years. *Eur. Spine J*. 2017;26:479–488.
6. Siddiq F. [et al.]. Medical vs surgical management of spinal epidural abscess. *Arch. Intern. Med*. 2004;164(22):2409–2412.
7. Vissarionov S.V., Baindurashvili A.G., Kryukova I.A. International standards for the classification of spinal cord injury (ASIA/ISNCSCI scale, revised 2015). *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta = Pediatric traumatology, orthopedics and reconstructive surgery*. 2016;4(2):67–72. (In Russ.)
8. Kurbakov K.M., Petukhov V.I., Kornilov A.V. The use of the vacuum therapy in surgical treatment of spinal epidural abscesses. *Novosti khirurgii = Surgery news*. 2019;27(1):59–65. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Константин Михайлович Кубраков

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры неврологии
и нейрохирургии, Витебский
государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет
(Беларусь, г. Витебск,
проспект Фрунзе, 27)

E-mail: k-kubrakov@yandex.ru

Konstantin M. Kubrakov

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor
of the sub-department of neurology
and neurosurgery, Vitebsk State Order
of Peoples' Friendship Medical University
(27 Frunze avenue, Vitebsk, Belarus)

Артём Викторович Корнилов

кандидат медицинских наук, ассистент
кафедры госпитальной хирургии
с курсом ФПК и ПК, Витебский
государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет
(Беларусь, г. Витебск,
проспект Фрунзе, 27)

E-mail: joda_jedi@mail.ru

Artem V. Kornilov

Candidate of medical sciences, assistant
of the sub-department of hospital surgery
with an advanced training course,
Vitebsk State Order of Peoples'
Friendship Medical University
(27 Frunze avenue, Vitebsk, Belarus)

Александр Константинович Усович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский
университет (Беларусь, г. Витебск,
проспект Фрунзе, 27)

E-mail: usovicha@mail.ru

Денис Сергеевич Алексеев
студент, Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский
университет (Беларусь, г. Витебск,
проспект Фрунзе, 27)

E-mail: lolzzz.99@mail.ru

Aleksandr K. Usovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of human
anatomy, Vitebsk State Order of Peoples'
Friendship Medical University
(27 Frunze avenue, Vitebsk, Belarus)

Denis S. Alekseev

Student, Vitebsk State Order of Peoples'
Friendship Medical University
(27 Frunze avenue, Vitebsk, Belarus)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 21.05.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 10.07.2021

Принята к публикации / Accepted 16.07.2021

УДК 617-089.844

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-4

Оценка осложнений после цистогастростомии и цистоеюностомии

В. И. Никольский¹, С. В. Фролов², А. В. Герасимов³, Е. В. Титова⁴

^{1,2,3,4}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

^{1,4}pmisurg@gmail.com, ²mebege@gmail.com, ³gerasimov-av30@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Количество пациентов с кистами поджелудочной железы в последнее время постоянно увеличивается за счет прогрессирования числа больных с деструктивными формами панкреатита. В свою очередь осложнения после оперативных вмешательств по поводу кист поджелудочной железы встречаются в 30–40 %. Цель исследования: провести анализ осложнений у пациентов с кистами поджелудочной железы после открытых оперативных вмешательств. *Материалы и методы.* Под нашим наблюдением было 68 пациентов, которым выполняли открытые оперативные вмешательства: цистогастростомия и цистоеюностомия. Все пациенты с кистами поджелудочной железы были разделены на две группы в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства. В группу 1 вошли 27 пациентов, которым выполнили цистогастростомию (29 %), в группу 2 – 41 пациент с цистоеюностомией (81 %). *Результаты.* У пациентов группы 1 после оперативного вмешательства осложнения диагностированы в 8 случаях (29,6 %): послеоперационный панкреатит (5 – 18,5 %), рецидив кисты (3 – 11,1 %). У пациентов группы 2 осложнения после операции возникли у 7 пациентов (17,1 %): послеоперационный панкреатит в 4 случаях (9,8 %), рецидив кисты в 3 случаях (7,3 %). *Выводы.* Выполнение цистоеюностомии сопровождается меньшим количеством осложнений, чем цистогастростомия.

Ключевые слова: киста поджелудочной железы, хронический панкреатит, цистогастростомия, цистоеюностомия

Для цитирования: Никольский В. И., Фролов С. В., Герасимов А. В., Титова Е. В. Оценка осложнений после цистогастростомии и цистоеюностомии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 36–42. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-4

Assessment of complications after cystogastrostomy and cystojejunostomy

V.I. Nikol'skiy¹, S.V. Frolov², A.V. Gerasimov³, E.V. Titova⁴

^{1,2,3,4}Penza State University, Penza, Russia

^{1,4}pmisurg@gmail.com, ²mebege@gmail.com, ³gerasimov-av30@yandex.ru

Abstract. *Background.* The number of patients with pancreatic cysts has recently been constantly increasing due to the progression of the number of patients with destructive forms of pancreatitis. Complications after surgical interventions for pancreatic cysts occur in 30–40%. The purpose of the research is to analyze the complications in patients with pancreatic cysts after open surgery. *Materials and methods.* We observed 68 patients who underwent open surgical interventions: cystogastrostomy and cystojejunostomy. All patients with pancreatic cysts were divided into 2 groups depending on the type of surgery performed. First

© Никольский В. И., Фролов С. В., Герасимов А. В., Титова Е. В., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

group included 27 patients who underwent cystogastrostomy (29 %), second group – 41 patients with cystojejunostomy (81 %). *Results.* In first group after surgery, complications were diagnosed in 8 cases (29.6 %): postoperative pancreatitis (5 – 18.5 %), cyst recurrence (3 – 11.1 %). In second group, complications after surgery occurred in 7 patients (17.1 %): postoperative pancreatitis in 4 cases (9.8 %), recurrent cysts in 3 cases (7.3 %). *Conclusions.* Cystojejunostomy is associated with fewer complications than cystogastrostomy.

Keywords: pancreatic cyst, chronic pancreatitis, cystogastrostomy, cystojejunostomy

For citation: Nikol'skiy V.I., Frolov S.V., Gerasimov A.V., Titova E.V. Assessment of complications after cystogastrostomy and cystojejunostomy. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(3):36–42. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-4

Введение

В последние десятилетия врачи разных стран мира сталкиваются с неуклонным ростом количества пациентов с кистами поджелудочной железы. Чаще всего данный процесс связан с увеличением числа больных с деструктивными формами панкреатита [1]. Основная причина развития кист поджелудочной железы – это острый панкреатит, который в свою очередь достаточно часто протекает с вовлечением в воспалительный процесс парапанкреатических тканей. Другая причина связана с широким распространением новейших методов диагностики: магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, ультразвукового исследования в сочетании с эластографией. Внедрение новых диагностических технологий позволило выявлять кисты поджелудочной железы у 50–55 % пациентов с панкреатитом [2]. По литературным данным, во время того, как формируется киста поджелудочной железы, могут появляться различные осложнения, такие как кровотечения, панкреонекроз, перфорации, а также нагноения кист, перитонит, механическая желтуха [3, 4]. Оперативные вмешательства по поводу кист поджелудочной железы выполняют как открытым, лапароскопическим, так и мини-инвазивным способом. После открытых оперативных вмешательств осложнения встречаются в 30–40 % случаев. Наиболее частые из них: послеоперационный панкреатит, рецидив кисты поджелудочной железы, кровотечения, свищи поджелудочной железы, абсцессы брюшной полости и сальниковой сумки, недостаточность наложенных анастомозов. Данные осложнения достаточно часто связаны с высоким давлением на анастомоз, вызванным повышенной секрецией поджелудочной железы, а также техническими интраоперационными затруднениями [5, 6]. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности данной проблемы.

Цель исследования: оценить осложнения у пациентов с кистами поджелудочной железы после цистогастростомии и цистоеюностомии.

Материал и методы исследования

За 2012–2019 гг. в нашем исследовании участвовало 68 пациентов, которым выполняли открытые оперативные вмешательства: цистогастростомия и цистоеюностомия. В исследовании женщин было 12 человек (20,7 %), мужчин 56 человек (79,3 %). Возрастная категория пациентов – от 22 до 74 лет. В среднем возраст составил $57 \pm 9,8$ года. По локализации кисты поджелудочной железы были выявлены: в хвосте железы у 6 пациентов (10,3 %), в теле поджелудочной железы у 8 пациентов (13,7 %), в головке поджелудочной железы у 54 пациентов (75,7 %).

Первым этапом лечения 59 пациентов (84,4 %) было мини-инвазивное лечение – наружное дренирование кист поджелудочной железы под ультразвуковым контролем, оставшимся 6 больным (15,5 %) данную операцию не выполняли.

Показания для наружного дренирования кист под ультразвуковым контролем: увеличение размера кисты более 50 мм, рыхлая, несформированная стенка кисты, признаки инфицирования кист, а также тяжесть состояния пациента.

С диагностической целью пациентам с кистами поджелудочной железы проводились следующие общеклинические и лабораторные исследования: группа крови и резус фактор, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, диастаза мочи, коагулограмма; инструментальные обследования: электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, фиброгастродуоденоскопия, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости (фистулографию после дренирования кист поджелудочной железы выполняли для выявления связи с панкреатическим протоком), магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Все пациенты с кистами поджелудочной железы были разделены на две группы в зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства. В группу 1 исследуемых больных вошли 27 человек, которым выполняли цистогастростомию (29 %), в группу 2 был включен 41 пациент с цистоеюностомией (81 %).

Показаниями для цистогастростомии и цистоеюностомии были: размер кисты поджелудочной железы более 60 мм, сформированность стенки кисты поджелудочной железы, а также наличие доказанной инструментальными методами связи кисты и панкреатического протока.

Цистогастростомию выполнили пациентам с выраженным спаечным процессом в брюшной полости, при сращении стенки кисты с задней стенкой желудка. Операция заключалась в формировании анастомоза бок в бок между задней стенкой желудка и кистой поджелудочной железы. В остальных случаях выполняли цистоеюностомию. Для анастомоза использовали петлю тощей кишки длиной от 40 до 60 см, мобилизованную по Ру с целью предотвращения возникновения рефлюкса в полость кисты, и инфицирования. Сформированное соустье фиксировали либо к брыжейке, либо к желудочно-ободочной связке. В каждом случае оперативное вмешательство заканчивали дренированием брюшной полости.

Результаты и обсуждение

У пациентов группы 1 после оперативного вмешательства осложнения диагностированы в 8 случаях (29,6 %): рецидив кисты у 3 пациентов, послеоперационный панкреатит у 5 больных.

В 5 случаях (18,5 %) мы диагностировали развитие послеоперационного панкреатита, который клинически проявился на 4–5-е сут послеоперационного периода. У больных развилась типичная клиническая картина: жалобы на боль в эпигастральной области опоясывающего характера, тошноту, рвоту, повышение температуры тела до 39 °С. По лабораторным показателям повы-

шался уровень амилазы крови в пределах от 1725 до 2420 Ед/л. Нарастал лейкоцитоз от 11×10^9 /л до 19×10^9 /л. Для купирования осложнения использовали консервативную терапию, и к 15–16-м сут с момента госпитализации пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. В лечении применяли: ненаркотические анальгетики (кеторол 1,0 в/м), нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен 3,0 в/м), спазмолитики (но-шпа 2 % – 2,0, платифиллин 0,2 % – 1,0 внутривенно, использовали инфузионную терапию в объеме 20–30 мл/кг веса; применяли препараты, снижающие панкреатическую секрецию (атропин 0,1 % – 1,0 внутривенно), а также ингибиторы протеазной активности (контрикал 20 тыс. ед. 2 раза внутривенно или гордокс 100 тыс. ед.).

У 3 (11,1 %) пациентов в отдаленном послеоперационном периоде был выявлен рецидив кисты (после 4 месяцев с момента операции во время планового ультразвукового исследования), клинических проявлений панкреатита выявлено не было. Уровень амилазной активности в обоих случаях находился в пределах нормы. Размер жидкостного коллектора (по данным ультразвукового исследования) в первом случае был 18 мм, во втором 29 мм, с четким ровным контуром, содержимое однородное, локализация в проекции тела поджелудочной железы. Рекомендовано динамическое наблюдение у хирурга по месту жительства.

У пациентов группы 2 осложнения после операции возникли у 7 пациентов (17,1 %). Послеоперационный панкреатит наблюдали у 4 больных (9,8 %), заболевание проявилось типичной клинической картиной: возникла боль опоясывающего характера в эпигастриальной области, тошнота, рвота, гипертермия до 38,5 °С. По лабораторным показателям уровень амилазы крови повысился в пределах от 1150 до 2428 Ед/л. В процессе лечения (консервативной терапии) острый панкреатит был купирован на 12–16-е сут с момента госпитализации. У 3 пациентов (7,3 %) в отдаленном послеоперационном периоде (от 4 до 6 месяцев после оперативного вмешательства) был выявлен рецидив кисты поджелудочной железы во время планового осмотра с проведением ультразвукового исследования органов брюшной полости. В одном случае в дальнейшем произошло инфицирование полости кисты. В послеоперационном периоде у данного больного часто рецидивировал острый панкреатит. Во время очередного поступления в стационар с клиникой острого панкреатита при ультразвуковом исследовании выявлено гипозоженное образование в проекции хвоста поджелудочной железы с четким ровным контуром, неоднородное по структуре, размерами 75×62×67 мм. Выполнено дренирование полости кисты под ультразвуковым контролем, получено мутное содержимое со зловонным запахом. На фоне консервативной терапии явления острого панкреатита купированы, выписан под наблюдение хирурга по месту жительства.

После проведенного оперативного лечения в группе 2 пациентов количество койко-дней максимально составило 16, минимально 7 дней. В среднем $12 \pm 1,4$ койко-дня. В группе 1 максимальное количество койко-дней составило 19, минимально 12 дней, в среднем $15 \pm 1,35$ койко-дня.

Заключение

Общее количество осложнений в группе 1 составило 29,6 %. Послеоперационный панкреатит выявлен в 18,5 %, рецидив кисты поджелудочной же-

лезы в 11,1 %. У пациентов группы 2 осложнения наблюдали в 17,1 %, из них послеоперационный панкреатит – 9,8 %, рецидивы кист поджелудочной железы – в 7,3 %. Продолжительность лечения у пациентов после цистогастротомии составила 15 койко-дней, после цистоеюностомии – 12 койко-дней. Летальных исходов после выполнения оперативных вмешательств у пациентов с кистами поджелудочной железы не было (табл. 1).

Таблица 1

Количество осложнений, развившихся
у исследуемых больных после хирургического лечения

Осложнения	Группа 1 пациентов		Группа 2 пациентов		Досто- верность, <i>p</i>
	Количество пациентов	Процент осложнений	Количество пациентов	Процент осложнений	
Послеопера- ционный панкреатит	5	18,5 %	4	9,8 %	0,05
Рецидив кисты	3	11,1 %	3	7,3 %	0,4
Итого	8	29,6 %	7	17,1 %	0,017

Таким образом, выполнение цистоеюностомии на отключенной петле по Ру считаем более целесообразной, так как послеоперационный период при таком хирургическом вмешательстве сопровождается меньшим числом осложнений (в 1,7 раза – $p = 0,017$). Также среднее количество койко-дней, проведенных после цистогастротомии, в 1,25 раза больше, чем после цистоеюностомии.

Список литературы

1. Кожевников В. В., Герасимов А. Н., Герасимов Н. А., Морозов В. С. Результат лечения пациентов с кровотечениями из постнекротических кист поджелудочной железы // Национальные проекты: вызовы и решения : материалы 55 межрегион. науч.-практ. мед. конф. / Министерство здравоохранения Ульяновской области; ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Ульяновск, 2020. С. 487–488.
2. Шабанова О. А., Складенко Р. Т., Довгалюк А. З., Омаров М. А., Спиридонова В. С. Последствия хирургического лечения болезней поджелудочной железы (хронический панкреатит, кисты и свищи поджелудочной железы) // Клинико-экспертная характеристика стойких нарушений функций при хирургических болезнях и возможности реабилитации. СПб., 2017. С. 355–375.
3. Черданцев Д. В., Первова О. В., Носков И. Г., Фокин Д. В., Казадаева А. А., Казадаева И. А. Диагностика постнекротических кист поджелудочной железы (обзор литературы) // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2020. Т. 179, № 2. С. 68–72.
4. Кошель А. П., Дроздов Е. С., Дибина Т. В., Клоков С. С., Миронова Е. Б., Ракина Ю. Ю. Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 17, № 6. С. 27–34.
5. Назыров Ф. Г., Акбаров М. М., Касымов Ш. З., Нишанов М. Ш., Шерназаров Ш. И. Выбор хирургического лечения кист поджелудочной железы // Новый день в медицине. 2013. № 3 (3). С. 48–51.
6. Chudoba A., Degowska M., Oracz G. Multilocular Cyst of the Pancreas // Indian J Pediatr. 2020. Vol. 87 (11). P. 965.

References

1. Kozhevnikov V.V., Gerasimov A.N., Gerasimov N.A., Morozov V.S. The treatment result of patients with bleeding from postnecrotic pancreatic cysts. *Natsional'nye proekty: vyzovy i resheniya: materialy 55 mezhregion. nauch.-prakt. med. konf. = National projects: challenges and solutions: proceedings of the 55th interregional scientific and practical conference*. Ministry of Health of the Ulyanovsk Region; GBU SPb Research Institute of Ambulance named after I.I. Janelidze. Ulyanovsk, 2020:487–488. (In Russ.)
2. Shabanova O.A., Sklyarenko R.T., Dovgalyuk A.Z., Omarov M.A., Spiridonova V.S. Consequences of surgical treatment of diseases of the pancreas (chronic pancreatitis, cysts and fistulas of the pancreas). *Kliniko-ekspertnaya kharakteristika stoykikh narusheniy funktsiy pri khirurgicheskikh boleznyakh i vozmozhnosti reabilitatsii = Clinical and expert characteristics of persistent functional disorders in surgical diseases and rehabilitation opportunities*. Saint Petersburg, 2017:355–375. (In Russ.)
3. Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Noskov I.G., Fokin D.V., Kazadaeva A.A., Kazadaeva I. A. Diagnostics of postnecrotic pancreatic cysts (literature review). *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova = Bulletin of surgery named after I. I. Grekov*. 2020;179(2):68–72. (In Russ.)
4. Koshel' A.P., Drozdov E.S., Dibina T.V., Klovov S.S., Mironova E.B., Rakina Yu.Yu. Combined method for differential diagnosis of cystic neoplasia of the pancreas. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(6):27–34. (In Russ.)
5. Nazyrov F.G., Akbarov M.M., Kasymov Sh.Z., Nishanov M.Sh., Shernazarov Sh.I. Choice of surgical treatment for pancreatic cysts. *Novyy den' v meditsine = A new day in medicine*. 2013;(3):48–51. (In Russ.)
6. Chudoba A., Degowska M., Oracz G. Multilocular Cyst of the Pancreas. *Indian J Pediatr*. 2020;87(11):965.

Информация об авторах / Information about the authors

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pmisurg@gmail.com

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Сергей Владимирович Фролов

старший преподаватель кафедры
хирургии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: mebege@gmail.com

Sergey V. Frolov

Senior lecturer of the sub-department
of surgery, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Александр Викторович Герасимов

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры хирургии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: gerasimov-av30@yandex.ru

Aleksandr V. Gerasimov

Candidate of medical sciences,
associate professor, associate professor
of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Екатерина Валерьевна Титова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры хирургии, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: pmisurg@gmail.com

Ekaterina V. Titova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 17.03.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 25.04.2021

Принята к публикации / Accepted 12.05.2021

УДК 616-089:616-08

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-5

Гангрена Фурнье: взгляд хирурга на современное состояние проблемы (обзор литературы)

К. И. Сергачский¹, В. И. Никольский², А. Н. Митрошин³,
А. С. Ивачев⁴, Ю. И. Качкуркина⁵, Д. П. Шеремет⁶

^{1,2,3,4,5,6}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹sergatsky@bk.ru, ^{2,3,4,5,6}pmisurg@gmail.com

Аннотация. На сегодня гангрена Фурнье остается малоизученной и крайне опасной хирургической патологией. Это состояние определяется как полимикробный некротический фасциит промежности, перианальной или половых областей, характеризующийся быстрым прогрессированием. Распространенность гангрены Фурнье среди экстренной хирургической патологии ежегодно увеличивается. Заболевание мультифакторно. Эта редкая и смертельная инфекция является результатом взаимодействия как аэробных, так и анаэробных бактерий. Имеет значение и иммунный статус организма. Гангрена Фурнье может проявиться как редкое побочное явление приема некоторых противодиабетических препаратов. Заболевание наиболее часто возникает у больных старше шестидесяти лет, которые имеют характерные сопутствующие заболевания: сахарный диабет, хронический алкоголизм, метаболические нарушения. Исход заболевания во многом зависит от времени выполнения экстренного хирургического лечения от начала заболевания. Своевременная диагностика позволяет свести к минимуму частоту осложнений и летальных исходов. Представлены современные взгляды на этиологию и патогенез заболевания; изучены предрасполагающие факторы; рассмотрены клинические проявления, критерии диагностики, которые определяют течение и исход данной патологии.

Ключевые слова: гангрена Фурнье, параректальная клетчатка, молниеносная гангрена мошонки, некротизирующий фасциит

Для цитирования: Сергачский К. И., Никольский В. И., Митрошин А. Н., Ивачев А. С., Качкуркина Ю. И., Шеремет Д. П. Гангрена Фурнье: взгляд хирурга на современное состояние проблемы (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 43–57. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-5

Fournier gangrene: surgeon's view of the problem's current state (a review of literature)

K.I. Sergatskiy¹, V.I. Nikol'skiy², A.N. Mitroshin³,
A.S. Ivachev⁴, Yu.I. Kachkurkina⁵, D.P. Sheremet⁶

^{1,2,3,4,5,6}Penza State University, Penza, Russia

¹sergatsky@bk.ru, ^{2,3,4,5,6}pmisurg@gmail.com

Abstract. Nowadays Fournier gangrene remains poorly studied and extremely dangerous pathology. This condition is defined as polymicrobial necrotic fasciitis of the perineum, perianal or genital areas, characterized by rapid progression. The prevalence of Fournier gangrene among emergency surgical pathology increases annually. The disease is multifac-

torial. This rare and deadly infection is the result of the interaction of both aerobic and anaerobic bacteria. The immune status of the body is also important. Fournier gangrene can manifest as a rare side effect when taking antidiabetic drugs. The disease most often occurs in patients older than sixty years, which have characteristic comorbidities – diabetes mellitus, chronic alcoholism, metabolic disorders. The outcome of the disease depends largely on the time of emergency surgical treatment from the onset of the disease. Timely diagnosis allows minimizing the frequency of complications and deaths. The literature review presents modern views on the etiology and pathogenesis of the disease, studied predisposing factors, considered clinical manifestations, diagnostic criteria that determine the course and outcome of this pathology.

Keywords: Fournier gangrene, pararectal tissue, lightning scrotal gangrene, necrotizing fasciitis

For citation: Sergatskiy K.I., Nikol'skiy V.I., Mitroshin A.N., Ivachev A.S., Kachkurkina Yu.I., Sheremet D.P. Fournier gangrene: surgeon's view of the problem's current state (a review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(3):43–57. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-5

Введение

Гангрена Фурнье – полиэтиологическое заболевание, представляющее собой гангренозное поражение кожи и мягких тканей мошонки, промежности, характеризующееся молниеносным течением и тяжелой интоксикацией. Имеется множество вопросов относительно механизмов развития заболевания, его своевременной диагностики и компонентов лечения [1, 2].

Историческая справка

Французский дерматовенеролог Ж. А. Fournier впервые описал заболевание микробной этиологии, вызывающее поражение наружных половых органов, таких как половой член, мошонка, половые губы и клитор, лобок, бедра, передняя брюшная стенка. Его именем и было названо это заболевание – гангрена Фурнье [2, 3].

В настоящее время под гангреной Фурнье понимают специфическую форму некротизирующего фасциита. В 1951 г. Уилсон впервые ввел понятие «некротизирующий фасциит» как описание инфекционных заболеваний мягких тканей с вовлечением фасций, независимо от локализации [4–6].

Судя по источникам, Гиппократ был первым, кто сделал описание данной патологии: рожистое воспаление мошонки с высоким процентом летальных исходов [4, 7]. Иосиф Флавий (40–90-е гг. н.э.) в «Иудейских древностях» писал об Ироде Великом, страдавшем от разъедающей язвы наружных половых органов на фоне сахарного диабета и почечной недостаточности [4, 8].

В отечественной литературе первым в 1862 г. П. Добычин описал фульминантное течение гангрены мошонки. Хирург И. В. Буяльский уже в 1865 г. сделал сообщение об операции с полным обнажением яичек и семенных канатиков в связи с гангреной мошонки [1, 4].

Французский врач Бауреньи в 1764 г. описал «контузию мошонки» у 14-летнего подростка после травмы, полученной от быка [4, 9]. Спустя более 100 лет французский дерматовенеролог Жан Альфред Фурнье описал течение спонтанной фульминантной гангрены полового члена [8]. Фурнье считал одним из основных этиологических факторов развития данного заболевания именно сахарный диабет, а фактором, провоцирующим заболевание – травму

наружных половых органов. Травмы могут быть различные, но основной травмой в то время являлись последствия лечения ночного недержания мочи или мужской контрацепции – перевязывание головки полового члена со сдавливанием крайней плоти. У данного заболевания еще Фурнье выделил два классических клинических критерия: появление заболевания на фоне полного здоровья, молниеносное течение заболевания [8, 10].

Особенности этиологии

Гангрена Фурнье встречается не так редко, как может казаться, и актуальна по сей день. Статистические данные эпидемиологических исследований за последние несколько лет указывают на рост гнойно-септических поражений мягких тканей в том числе и Гангрены Фурнье [5, 11], предполагают, что это связано с ростом количества больных с иммунодефицитными состояниями, которыми и являются большинство пациентов с данной патологией [12].

Чаще всего данной патологией страдают представители мужского пола в возрасте от 60 до 70 лет, которые имеют тяжелые сопутствующие заболевания [2, 4, 5, 8]. У женщин гангрена Фурнье встречается очень редко (не более 1 % от всех случаев заболевания). В частности, Н. Уапар и соавторы (2006) сообщают о единичных случаях гангрены среди женщин в Турции.

В немногим менее 50 % случаев гангрена Фурнье приводит к летальному исходу, при обширных поражениях этот показатель увеличивается значительно [10].

Согласно многочисленным данным имеется ряд факторов, приводящих к развитию данного заболевания: повышенная влажность кожи мошонки, слабо развитая рыхлая подкожно-жировая клетчатка, что предрасполагает внедрение микробной флоры в мягкие ткани; наличие рядом расположенных органов промежности, таких как анальный канал, уретра, что создает благоприятные условия для распространения микробной флоры в промежности и мошонке; слабо развитая сеть артерий и, напротив, густое венозное сплетение мошонки и промежности создают условия для развития флебитов и лимфостаза; хронический алкоголизм, ожирение, курение; онкологические заболевания; хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия; стеноокклюзирующий атеросклероз тазовых сосудов и нижних конечностей; печеночная недостаточность и цирроз печени, вирусный гепатит С, наркомания [2, 4, 13, 14].

Д. О. Куркова и В. И. Куплевацкая (2019) демонстрируют наблюдение пациента 58 лет с гангреной Фурнье, протекающей на фоне хронической почечной недостаточности V степени (хронический амбулаторный гемодиализ, нефроангиосклероз) и сахарного диабета 2-го типа. Изначально пациент отметил появление инфильтрата в перианальной области, повышение температуры тела до 37,5–37,8 °С, которую связывал с перенесенной прививкой против гриппа. Затем появились боли в промежности, а инфильтрат увеличивался в размере. Хирургическая тактика включала санацию инфекционного очага, удаление некротизированных участков в ране, вскрытие и дренирование карманов в мягких тканях. Выписан на 40-й день лечения в стационаре [7].

В анализируемой литературе в настоящее время выделяют три основные группы причин развития обсуждаемой патологии:

1) причины, связанные с патологией толстой кишки, такие как перфоративный аппендицит, дивертикулы ободочной кишки, инородные тела толстой кишки, перфорации при опухолевых заболеваниях, ятрогенные патологии [4, 6, 8, 14–16];

2) заболевания мочевыводящих органов и патология пахового канала, такие как паховая грыжа, различные острые гнойные болезни уретры, предстательной железы, мочевого пузыря, ятрогенные патологии при операциях на половых органах, биопсиях простаты и др. [16];

3) заболевания перианальной области, анального канала и кожного покрова половых органов, такие как параректальные абсцессы (острый парапроктит), анальные трещины, проктит, свищи прямой кишки [8].

Приводим упомянутый в литературе клинический случай нестандартного механизма возникновения и течения гангрены Фурнье. Пациент 48 лет, разнорабочий в строительной компании, получил ушиб перианальной области и мошонки при исполнении своих должностных обязанностей. После травмы больной отмечал боль, отек наружных половых органов, промежности, верхней трети бедра и ягодиц. Появилось покраснение кожи, при пальпации отмечена крепитация в области наружных половых органов, зона некроза у корня полового члена размером 30×35 мм. После развития кожного некроза боли уменьшились. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) мошонки отмечалось нарастание отека в оболочках яичек, появилась эмфизема мошонки, а при обзорной R-грамме визуализировано распространение подкожной эмфиземы на вентральную поверхность брюшной стенки. Пациенту выполнена хирургическая санация с иссечением нежизнеспособных мягких тканей. Выписан в удовлетворительном состоянии на 46-й день пребывания в стационаре [13, 17].

В литературе также имеется описание единичного случая гангрены Фурнье, возникшей у пациента с простатовезикулитом. Больной 35 лет обратился с жалобами на боли в промежности и мошонке слева, увеличением мошонки в размерах, гнойными выделениями из уретры, дизурией, подкожной крепитацией в зоне промежности. Страдает ВИЧ, сахарным диабетом 1-го типа, вирусным гепатитом С, рецидивирующими мочеполовыми инфекциями, наркоманией. Пациент скончался от сепсиса и полиорганной недостаточности [13].

М. М. Elawdy с соавторами (2019) обсуждают случай гангрены, развившейся по причине введения инородного тела в уретру. 54-летний пациент использовал бытовую трубку, чтобы устранить задержку мочи. Трубка повредила уретру. Рана осложнилась инфекцией, повлекшей за собой развитие гангрены Фурнье. Была выполнена операция с иссечением некротизированных тканей и антибиотикотерапия. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии [18].

Гнойные заболевания, травматизация кожи полового члена, мошонки, промежности с дальнейшим их инфицированием, а также различные заболевания аногенитальной зоны, такие как парафимоз или баланопостит также могут явиться причиной гангрены Фурнье [2, 14, 19, 20].

Кроме того, абсцессы наружных женских половых органов, криминальные аборты, пирсинг половых органов, эпиляция, травмы с инфекционными

осложнениями, перинеотомия, симфизиотомия являются дополнительными факторами развития гангрены Фурнье у женского населения [21–24].

У детей дополнительными факторами развития данной патологии являются укусы насекомых, ожоги, обрезание крайней плоти [2, 25]. М. А. Аксельров и соавторы (2018) описывают случай гангрены Фурнье у подростка 15 лет [11].

Как возможную причину гангрены Фурнье Y. Nagano и соавторы (2019) рассматривают прием лекарственных препаратов, а именно глифлозина, у больных сахарным диабетом второго типа. У наблюдаемого ими пациента не было предрасполагающей генитальной инфекции или операции на половых органах. Из сопутствующих факторов у пациента были отмечены ожирение и курение. Пациенту была проведена хирургическая санация очага инфекции, а препарат был отменен и лечение продолжено инъекциями инсулина. При подозрении на гангрену Фурнье автор рекомендует прекратить прием этого препарата и немедленно начать комбинированное лечение с применением антибиотиков широкого спектра действия и неотложной операцией. Пациент был выписан на 41-й день лечения [26].

A. Amin и соавторы (2019) сообщают о случае гангрены необычной этиологии. 45-летний мужчина с Южно-тихоокеанских островов обратился в отделение неотложной помощи с тяжелой деформацией ствола полового члена, которая постепенно нарастала в течение 5 дней. Затем он отметил значительный отек и изъязвление крайней плоти полового члена за которыми последовали чувство слабости и повышение температуры тела. За два года до этого он самостоятельно делал инъекции вазелина в ствол полового члена в попытке увеличить его размер. Были проведены рассечение некротических тканей и антибактериальная терапия. Через месяц пациент был выписан из больницы [12].

F. Sládek и соавторы (2019) приводят случай, в котором гангрена Фурнье появилась на фоне грыжи Амианда. У 70-летнего пациента была диагностирована паховая грыжа, содержимым которой был гангренозный аппендицит. Гангрена представляла собой осложнение поздней диагностики аппендицита, локализованного в паховом канале. Были проведены санация гнойно-некротического очага и антибактериальная терапия [27].

Основные звенья патогенеза

В современной хирургии хорошо изучен патогенез гангрены Фурнье, сформирован механизм развития патологии, с которым согласны многие авторы, а именно гангрену Фурнье принято рассматривать как полиэтиологическое, преимущественно микробной этиологии заболевание с молниеносно развивающимся фасциитом наружных половых органов и промежности [8, 15].

Имеются два основных механизма развития гангрены Фурнье. В первом случае заболевание начинается с воспаления в подкожной жировой клетчатке в области входных ворот инфекции, с дальнейшим вовлечением в инфекционно-воспалительный процесс фасций, мышц и кожи [17]. Во втором случае, который поддерживают большинство авторов, изначально поражается поверхностная фасция, а уже потом окружающие ее ткани. Входными воротами для инфекции являются кожа промежности, прямая кишка и уретра [8].

Большинство исследователей считают пусковым механизмом развития некроза именно высокопатогенную инфекцию с последующим цитокиновым и коагуляционным каскадами, которые приводят к повреждению эндотелия сосудов, тромбозам мелких сосудов, питающих фасцию, отекам тканей, лейкоцитарной инфильтрации, гипоксии, и дальнейшим некрозом фасции и прилежащих тканей, что влечет за собой ухудшение циркуляции в мелких капиллярах, гипоксию тканей и фасции с исходом в ишемический некроз [15, 17, 22, 28]. Но немаловажными в развитии ишемии, некроза и «ползущего» геморрагического инфаркта мошонки являются такие факторы, как анатомические особенности кровоснабжения и лимфооттока органов промежности, а именно скудная артериальная сеть и сильно выраженная венозная сеть, которые создают условия для замедленного кровотока, что способствует внедрению инфекции в более глубокие отделы мягких тканей [2, 15, 29].

По мнению С. А. Алиева и соавторов (2008), главным звеном патогенеза служит содружественное действие анаэробных микроорганизмов и анаэробов, а также выделение ими токсинов и метаболитов, которые влияют на распространение инфекционного процесса [2].

В одном из сообщений В. В. Привольнев (2013) [29] приводит данные о том, что в промежности имеются обширные межфасциальные связи, обуславливающие распространение инфекции в более чем одной анатомической области. Скорость распространения фасциального некроза составляет 20–30 мм/ч [17]. Благодаря близкому расположению органов малого таза и хорошим связям с органами брюшной полости нагноение по анатомическим связям фасций распространяется от аногенитальной зоны по поверхностной фасции промежности (фасции Коллеса) на мошонку и половой член [15, 16]. При прогрессировании процесса некроз может распространяться на фасцию Скарпа и переходить на переднюю брюшную стенку, подниматься далее до ключиц и подмышечных впадин. Если имеется травма поверхностной фасции промежности, то инфекция распространяется на седалищно-прямокишечную ямку с обеих сторон, а также на область ягодиц и бедер. При поражении глубокой фасции промежности (фасции Бака) инфекция распространяется на клетчатку забрюшинного пространства, а затем в полость мошонки через фасциальные пространства семенного канатика [29, 30].

М. Z. Vaig и соавторы (2019) приводят наблюдение, в котором некротический процесс распространялся на забрюшинное пространство: 45-летний мужчина обратился в отделение неотложной помощи с пятидневным анамнезом перианальных выделений, гипертермией и одышкой. Изначально пациент отметил наличие отека тканей вокруг ануса. При физикальном обследовании был отмечен неприятный запах, зона некроза мягких тканей и инфильтрат с сопутствующей эритемой в перианальной области с гнойным отделяемым, распространяющийся на область промежности. При выполнении хирургической санации было выявлено некротическое расплавление тканей ишиоректальных областей с двух сторон с распространением на ретропубное и забрюшинное пространство с обеих сторон. Учитывая интраоперационную находку, пациенту выполнена срединная лапаротомия, люмботомия справа и слева с некрэктомией нежизнеспособных тканей и дренированием. Через 24 ч была проведена повторная санационная операция. Аналогичная санация проведена через 9 дней. Пациент был выписан на амбулаторное долечивание через 25 дней пребывания в стационаре [31].

Своеобразие клинической картины

Согласно наблюдениям С. А. Алиева и соавторов (2014), А. И. Громова и соавторов (2016) в период между инкубационным периодом и непосредственно разгаром гангрены Фурнье появляется высокая лихорадка и общее ухудшение состояния больного. При осмотре изменений может не наблюдаться. Инкубационный период длится от 2 до 7 дней. После этого обычно становится видна гиперемия и отечность кожи заинтересованных областей, больные начинают отмечать появление боли. При прогрессировании заболевания симптоматика нарастает, при пальпации может наблюдаться крепитация [2, 8].

М. В. Гринев с соавторами (2007) и Н. А. Ефименко и В. В. Привольнев (2008) уточняют клиническую картину на примере пациентов с гангреной Фурнье. Авторы отмечают прогрессивное ухудшение общего состояния пациентов и быстрое появление интоксикационных симптомов. Симптоматика зависит от иммунного статуса больного и от площади поражения. Но у всех больных отмечается гектическая лихорадка с потрясающим ознобом, миалгиями, проливным потом в ночное время. В области гениталий (на коже пениса и мошонки) могут появляться бесполостные вздутия на коже пениса и мошонки, которые могут нагнаиваться и затем некротизироваться [14].

У таких больных может наблюдаться дизурия. Сначала болевой синдром сильно выражен, кожа в зоне поражения гиперемирована, но спустя несколько часов приобретает сине-фиолетовый оттенок, боль стихает в связи с некрозом тканей и нервных окончаний [5, 32].

Специфика диагностики

При диагностике гангрены Фурнье, кроме физикального осмотра, сбора анамнеза, общеклинических анализов и исследования разнообразных маркеров воспаления, применяют инструментальные методы диагностики, такие как рентгенография, УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография [8].

В первую очередь проводят рентгенографию органов таза и брюшной полости. Подтверждающими диагноз показателями будут являться массивные скопления газов в подкожной жировой клетчатке (причем еще до появления участков некроза мягких тканей [33]. Ряд авторов придерживаются применения магнитно-резонансной томографии органов мошонки, так как она более точно очерчивает границы некроза в мягких тканях, но большинство пациентов поступают в критическом состоянии, и времени на выполнение данной процедуры зачастую нет [15].

По мнению А. И. Громова (2016), ультразвуковое исследование позволяет диагностировать интратестикулярную травму, скротальный целлюлит, орхоэпидидимит, перекрут яичка, паховую грыжу. К недостаткам ультразвукового исследования относят необходимость надавливания датчиком на мягкие ткани, что усиливает болевой синдром [8].

Кровь реагирует на гнойную катастрофу гиперлейкоцитозом, превышающим норму в 3–4 раза, нейтрофилезом и ускорением скорости оседания эритроцитов (до 50–60 мм/ч). Положительные результаты культурального исследования крови у пациента с гангреной Фурнье свидетельствуют о септикопиемии. Для выявления коагулопатии на фоне сепсиса дополнительно исследуют профиль коагуляции (коагулограмму) [3, 5].

Принципы лечебной стратегии

Одним из важных принципов успешного лечения гангрены Фурнье служит своевременное санационное оперативное вмешательство в сочетании с консервативной терапией антибактериальными препаратами, а также элементами дезинтоксикации [2, 34–36]. При подозрении на гангрену Фурнье производится ряд лабораторных и инструментальных методов обследования, после чего выполняется диагностическая операция. После обезболивания проводится диагностический разрез видимого участка некротизированной ткани. Если некроз распространяется глубже кожи и подкожно-жировой клетчатки, то разрез выполняется до глубоких мышечных влагалищ, попутно оценивается состояние близлежащих тканей и степень сращения фасций между собой [10, 14, 35].

При невозможности точной дифференцировки путем пальцевой десекции выполняется биопсия фасций с целью дифференциальной диагностики и выявления бактериологического агента заболевания для дальнейшего бактериологического посева мазка и проверки чувствительности к антибиотикам. При постановке диагноза некротизирующего фасциита диагностическая операция переходит в лечебную – доступ расширяется по мере необходимости, иссекаются нежизнеспособные ткани. Очаг некротизированных тканей визуально оценивается хирургом, но кожный некроз не является точным показателем некротизирующего фасциита, поэтому выполняется пальцевая десекция [8, 22, 33, 35].

Консервативная терапия антибиотиками, дезинтоксикационными препаратами и радикальная хирургическая операция, начатая в сроки менее недели от начала заболевания, являются основами успешного лечения и выздоровления пациента [37, 38]. В противном же случае существует высокая вероятность развития септических осложнений с переходом в полиорганную недостаточность. Радикальная операция, начатая в поздний срок, даже с широким иссечением зон некроза не влияет на успешное выздоровление пациента, так как гангрена Фурнье, по данным некоторых исследователей, вызывает системное поражение [29, 39].

При иссечении некротизированных участков при гангрене Фурнье иссекают достаточно обширные участки, что в определенных случаях может вызвать определенные психологические проблемы у оперирующего хирурга. Однако недостаточный объем оперативного вмешательства ведет к увеличению участков некроза и дальнейшему распространению гнойно-некротического процесса. Поэтому необходимо проводить наиболее возможную радикальную некрэктомию нежизнеспособных тканей, а не рассечение. Для скорейшего заживления обширных полифигурных ран нередко проводятся операции с элементами пластической хирургии [8, 26, 35, 40].

Оперативное вмешательство в очаге инфекции необходимо выполнять по всем принципам гнойной хирургии, с созданием оттока раневого содержимого, обеспечить доступ кислорода к тканям, особенно если подтвердилась анаэробная природа инфекции. Этого можно достичь путем подшивания краев раны в виде манжеты к здоровым тканям [41, 42].

Известны случаи успешного лечения пациентов с гангреной Фурнье с применением вакуумной терапии. М. А. Егоркин и соавторы (2018) изучили влияние комплексного метода лечения с применением отрицательного давления в терапии обширных ран промежности у пациентов, перенесших санаци-

онное хирургическое лечение. Вследствие использования такой терапии удалось снизить длительность первой фазы раневого процесса, уменьшить нагрузку на персонал из-за снижения количества перевязок и этапных операций, подготовить обширные послеоперационные дефекты к пластическому хирургическому вмешательству [43].

По мнению С. А. Алиева и соавторов, а также П. В. Бордакова и соавторов консервативная терапия антибиотиками должна проводиться, как и при любой микробной инфекции, незамедлительно – сразу после постановки диагноза. Необходимо назначение антибиотиков широкого спектра действия [2, 15, 44].

Согласно литературным источникам и клиническим рекомендациям Американского общества инфекционных болезней (IDSA – 2015) к препаратам выбора относятся: цефтриаксон или цiproфлоксацин, гентамицин и метронидазол. При фульминантных формах гангрены Фурнье добавляют карбапенемы, такие как имипенем, меропенем, эртапенем, дорипиенем, фаропенем, биапенем, а также пиперациллина-тазобактам – новый комбинированный антибактериальный препарат [28].

При индивидуальной непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда назначают макролид – тигерциклин с низкой нефротоксичностью. Также хорошим препаратом выбора до выявления микробного возбудителя можно считать комбинированную терапию кландамицином, пенициллином G, ванкомицином и гентамицином [37].

Обязательным условием в лечении пациентов с гангреной Фурнье является инфузионная терапия. О. Б. Прийма (2017) полагает, что в целях дезинтоксикации необходимо введение коллоидов и кристаллоидов в растворе объемом 2,5–4 л в сутки и более. Рекомендуются к применению реосорбилакт, реамбирин, реополиглюкин, рефортан, стабизол, декстраны, альдезин, гепасол, сорбилат, латрен, HAES-steril [37].

Для предупреждения микротромбозов и для улучшения микроциркуляции используют фраксипарин 0,3 мл дважды в сутки. В целях профилактики ацидоза внутривенно вводят 4 % раствор натрия бикарбоната через день. Длительность инфузионной терапии составляет до трех недель. В целях коррекции иммунного статуса пациента рекомендуется назначение тималина, иммуномакса, иммунала, антистафилококковой плазмы, антистафилококкового гаммаглобулина, альбумина и метилурацила [37].

В. А. Дербенев и соавторы (2017) в комплекс лечебных процедур включают проведение фотодинамической терапии [34].

Подчеркнем, что мягкие ткани мошонки, бедер, промежности молниеносно подвергаются некрозу, и даже, казалось бы, своевременное обращение пациентов за медицинской помощью не будет гарантировать отсутствия осложнений, связанных с прогрессированием гангрены Фурнье, вплоть до сепсиса. Достаточно серьезными осложнениями для пациентов являются эректильная дисфункция, хроническая боль в области мошонки и промежности, возникающие после перенесенных операций, направленных на санацию гнойно-некротического очага [45].

Заключение

Таким образом, гангрена Фурнье является быстро прогрессирующим и угрожающим жизни состоянием. Эта патология требует междисциплинарно-

го подхода – в лечении необходимо участие врачей хирургов, проктологов, гинекологов, урологов, часто – врачей-реаниматологов. Своевременный и комплексный подход в диагностике и лечении гангрены Фурнье, а именно своевременное оперативное вмешательство, комбинированная консервативная терапия, комплекс мероприятий, направленных на снижение местного воспаления, иммунная коррекция, а также облегчение общего состояния больного путем инфузионной терапии и улучшения реологических свойств крови ведет к успешному излечению пациентов с этой тяжелейшей, а порой фатальной патологией, и помогает уменьшить экономические затраты лечебного учреждения на лечение пациентов.

Список литературы

1. Ефименко Н. А., Привольнев В. В. Гангрена Фурнье // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Т. 10, № 1. С. 34–42.
2. Алиев С. А., Алиев Е. С., Зейналов В. М. Болезнь Фурнье в свете современных представлений // Хирургия. 2014. № 4. С. 34–39.
3. Lang E. K., Hanano A., Rudman E., Macchia R. J. Computerized tomography of Fournier's gangrene // J Urol. 2010. Vol. 183 (2). P. 740. doi:10.1016/j.juro.2009.11.063
4. Гринев М. В., Сорока И. В., Гринев К. М. Гангрена Фурнье – клиническая разновидность некротизирующего фасциита // Урология. 2007. № 6. С. 69–73.
5. Каштальян М. А., Герасименко О. С., Околец В. П., Масунов К. Л. Хирургическое лечение некротических инфекций мягких тканей // Шпитальна Хірургія. 2013. № 3. С. 96–98.
6. Joury A., Mahendra A., Alshehri M., Downing A. Extensive necrotizing fasciitis from Fournier's gangrene // Urol Case Rep. 2019. Vol. 26. doi:10.1016/j.eucr.2019.100943
7. Куркова Д. О., Куплевацкая В. И. Гангрена Фурнье на фоне хронической почечной недостаточности и программного гемодиализа: наш опыт лечения // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации : материалы 53-й ежегодной Всерос. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 90-летию д-ра мед. наук, проф., чл.-корр. Российской Академии Естествознания Бышевского Анатолия Шулимовича. Тюмень, 2019. С. 398.
8. Громов А. И., Прохоров А. В. Молниеносная гангрена мошонки (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2016. № 5 (138). С. 118–129.
9. Levenson R. B., Singh A. K., Novelline R. A. Fournier gangrene: role of imaging // Radiographics. 2008. Vol. 28 (2). P. 519–528. doi:10.1148/rg.282075048
10. Колбай уулу Э., Жаманкулова М. К. Болезнь Фурнье как одна из тяжелых форм инфекции в практике хирурга // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017. № 3. С. 189–192.
11. Аксельров М. А., Евдокимов В. Н., Связян В. В., Столяр А. В., Горохов П. А. Гангрена Фурнье у подростка // Новости хирургии. 2018. № 26 (3). С. 376–379.
12. Amin A., Blazeviski A. A curious case of Fournier's gangrene // Urol Case Rep. 2019. Vol. 27. P. 101001. doi:10.1016/j.eucr.2019.101001
13. Прохоров А. В. Клинические «маски» молниеносной гангрены мошонки (гангрены Фурнье). Обзор клинических наблюдений // Уральский медицинский журнал. 2015. № 7 (130). С. 152–158.
14. Тимербулатов В. М., Хасанов А. Г., Тимербулатов М. В. Гангрена Фурнье // Хирургия. 2009. № 3. С. 26–28.
15. Бордаков П. В., Бордаков В. Н., Гаин Ю. М., Шахрай С. В., Гаин М. Ю. Гангрена Фурнье: клиника, диагностика, лечение // Раны и раневые инфекции. 2017. № 4 (1). С. 14–23.
16. Schultz D., Mohor C. S., Solovan C. Unusual foreign body in the sigmoid colon, chronic alcohol abuse, and Fournier gangrene: a case report // Clin Interv Aging. 2015. Vol. 31 (10). P. 673–677. doi:10.2147/CIA.S79609

17. Прохоров А. В. Молниеносная гангрена мошонки (гангрена Фурнье). Лучевая диагностика (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 3. С. 106–113.
18. Elawdy M. M., El-Halwagy S., Mousa E. E., Maliakal J. Self-insertion of an odd urethral foreign body that led to Fournier's gangrene // Urol Ann. 2019. Vol. 11 (3). P. 320–323. doi:10.4103/UA.UA_153_18
19. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases // British J. Surg. 2000. Vol. 87 (6). P. 85–87. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01497.x
20. Eskitascioglu T., Ozyazgan I., Coruh A., Günay G. K., Altıparmak M., Yontar Y., Doğan F. Experience of 80 cases with Fournier's gangrene and "trauma" as a trigger factor in the etiopathogenesis // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2014. Vol. 20 (4). P. 265–274. doi:10.5505/tjtes.2014.67670
21. Кистенева О. А., Кистенев В. В. Жан Альфред Фурнье – основоположник европейской венерологии и дерматологии (к 100-летию со дня смерти) // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 6. С. 177–181.
22. Martinschek A., Evers B., Lampl L., Gerngro H., Schmidt R., Sparwasser C. Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: evaluation of clinical outcome of 55 patients // Urol. Int. 2012. Vol. 89. P. 173–179. doi:10.1159/000339161
23. Morykwas M. J., Simpson J., Pungert K., Argenta A., Kremers L., Argenta J. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation // Plast. Reconstr. Surg. 2006. Vol. 117 (7) (Suppl). P. 121S–126S. doi: 10.1097/01.prs.0000225450.12593.12
24. Sinha R., Arachchi A., Lee P., Marwan K. Fournier gangrene in pregnancy // Obstet Gynecol. 2015. Vol. 125 (6). P. 1342–1344. doi:10.1097/AOG.0000000000000678
25. Semenič D., Kolar P. Fournier's Gangrene Does Not Spare Young Adults // Wounds. 2018. Vol. 30 (7). P. E73–E76.
26. Nagano Y., Yakame N. K., Aoki H., Yamakawa T., Kondo N. I. Fournier's Gangrene in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Empagliflozin: A Case Report // Drug Saf Case Rep. 2019. Vol. 6 (1). P. 11. doi:10.1007/s40800-019-0105-8
27. Sládek F., Krass V., Salaš O., Sutorý M., Paša L. Fourniers gangrene as Amyands hernia complication // Rozhl Chir. 2019. Vol. 98 (7). P. 291–296.
28. Прохоров А. В. Современный взгляд на гангрену Фурнье // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1 (67). С. 5–9.
29. Привольнев В. В. Гангрена Фурнье // Медицинский вестник МВД. 2013. № 67 (6). С. 26–32.
30. Rajan D. K., Schärer K. A. Radiology of Fournier's gangrene // Am J Roentgenol. 1998. Vol. 170 (1). P. 163–168. doi:10.2214 / ajr.170.1.9423625
31. Baig M. Z., Aziz A., Abdullah U. E. H., Khalil M. S., Abbasi S. Perianal Necrotizing Fasciitis with Retroperitoneal Extension: A Case Report from Pakistan // Cureus. 2019. Vol. 11 (7). P. e5052. doi:10.7759/cureus.5052
32. Oguz A., Gümüş M., Turkoglu A., Bozdağ Z., Ülger B. V., Ağaayak E., Büyük A. Fournier's gangrene: a summary of 10 years of clinical experience // Int Surg. 2015. Vol. 100 (5). P. 934–941. doi:10.9738/INTSURG-D-15-00036.1
33. Morrison D., Blaivas M., Lyon M. Emergency diagnosis of Fournier's gangrene with bedside ultrasound // Am J Emerg Med. 2005. Vol. 23 (4). P. 544–547. doi:10.1016/j.ajem.2004.12.010
34. Дербенев В. А., Ягудаев Д. М., Елисеенко В. И., Айвазян Д. Р. Результаты применения фотодинамической терапии (ФДТ) в комплексном лечении больных гнойными заболеваниями мошонки // Лазерная медицина. 2017. Т. 21, № 3. С. 35–40.
35. Devajit C. S., Rapsang A. G. Fournier's gangrene // The Surgeon. 2013. Vol. 11 (4). P. 222.
36. Yanar H., Taviloglu K., Ertekin C., Guloglu R., Zorba U., Cabioglu N., Baspinar I. Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management // World J Surg. 2006. Vol. 30. P. 1750–1754. doi:10.1007/s00268-005-0777-3

37. Прийма О. Б. Лечение больных с гангреной Фурнье // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2017. Т. 176, № 1. С. 76–79.
38. Ягудав Д. М., Дербенев В. А., Айвазян Д. Р., Соколов Д. А. Современный взгляд на лечение гнойных ран мошонки (обзор литературы) // Лазерная медицина. 2015. Т. 19, № 2. С. 57–65.
39. Hakkarainen T. W., Kopare N. M., Fellow B., Evans H. L. Necrotizing soft tissue infections; review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes // Curr. Probl. Surg. 2014. Vol. 51 (8). P. 344–362. doi:10.1067/j.cpsurg.2014.06.001
40. Хуторская Я. А., Глизнуца В. А., Кульбаба П. В. Гангрена Фурнье – спонтанная молниеносная гангрена мошонки // Студенческий вестник. 2018. № 28-2 (48). С. 36–38.
41. Agostini T., Mori F., Perello R., Dini M., Russo G. L. Successful combined approach to a severe Fournier's gangrene // Indian. J. Plast. Surg. 2014. Vol. 47. P. 132–136. doi:10.4103/0970-0358.129648
42. Sroczynski M., Sebastian M., Rudnicki J., Sebastian A., Agrawal A. K. A complex approach to the treatment of Fournier's gangrene // Adv Clin Exp Med. 2013. Vol. 22 (1). P. 131–135.
43. Егоркин М. А., Болквандзе Э. Э., Вечорко В. И., Горбунов И. Н., Обухов В. К. Анаэробный парапроктит и гангрена Фурнье. Современный комплексный подход к лечению // Колопроктология. 2018. № 25 (64). С. 17.
44. Алиев С. А., Рафиев С. Ф., Рафиев Ф. С., Алиев Е. С. Болезнь Фурнье в практике хирурга // Хирургия. 2008. № 11. С. 58–63.
45. Ye J., Xie T., Wu M., Ni P., Lu S. Negative pressure wound therapy applied before and after split-thickness skin graft helps healing of Fournier gangrene: a case report // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. P. e426. doi:10.1097/MD.0000000000000426

References

1. Efimenko N.A., Privol'nev V.V. Fournier gangrene. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2008;10(1):34–42. (In Russ.)
2. Aliev S.A., Aliev E.S., Zeynalov V.M. Fournier disease in the light of modern ideas. *Khirurgiya = Surgery*. 2014;(4):34–39. (In Russ.)
3. Lang E.K., Hanano A., Rudman E., Macchia R.J. Computerized tomography of Fournier's gangrene. *J Urol*. 2010;183(2):740. doi:10.1016/j.juro.2009.11.063
4. Grinev M.V., Soroka I.V., Grinev K.M. Fournier gangrene is a clinical type of necrotizing fasciitis. *Urologiya = Urology*. 2007;(6):69–73. (In Russ.)
5. Kashtal'yan M.A., Gerasimenko O.S., Okolets V.P., Masunov K.L. Surgical treatment of necrotic soft tissue infections. *Shpital'na Khirurgiya = Special surgery*. 2013;(3):96–98.
6. Joury A., Mahendra A., Alshehri M., Downing A. Extensive necrotizing fasciitis from Fournier's gangrene. *Urol Case Rep*. 2019;26. doi:10.1016/j.eucr.2019.100943
7. Kurkova D.O., Kuplevatskaya V.I. Fournier gangrene against the background of chronic renal failure and programmed hemodialysis: our experience of treatment. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy, eksperimental'noy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii: materialy 53-y ezhegodnoy Vseros. konf. studentov i molodykh uchenykh, posvyashch. 90-letiyu d-ra med. nauk, prof., chl.-korr. Rossiyskoy Akademii Estestvoznaniya Byshhevskogo Anatoliya Shulimovicha = Actual issues of theoretical, experimental, clinical medicine and pharmacy: proceedings of the 53rd annual All-Russian conference of students and young scientists, dedicated to the 90th anniversary of doctor of medical sciences, professor, member of the Russian Academy of Natural Sciences Bushevsky Anatoliy Shulimovich*. Tyumen, 2019:398. (In Russ.)
8. Gromov A.I., Prokhorov A.V. Fulminant gangrene of the scrotum (literature review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural medical journal*. 2016;(5):118–129. (In Russ.)

9. Levenson R.B., Singh A.K., Novelline R.A. Fournier gangrene: role of imaging. *Radiographics*. 2008;28(2):519–528. doi:10.1148/rg.282075048
10. Kolbay uulu E., Zhamankulova M.K. Fournier disease as one of the most severe forms of infection in the practice of a surgeon. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva = Bulletin of I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy*. 2017;(3):189–192. (In Russ.)
11. Aksel'rov M.A., Evdokimov V.N., Svazyan V.V., Stolyar A.V., Gorokhov P.A. Fournier gangrene in a teenager. *Novosti khirurgii = Surgery news*. 2018;(26):376–379. (In Russ.)
12. Amin A., Blazeovski A. A curious case of Fournier gangrene. *Urol Case Rep*. 2019;27:101001. doi:10.1016/j.eucr.2019.101001
13. Prokhorov A.V. Clinical “masks” of fulminant gangrene of the scrotum (Fournier gangrene). Review of clinical observations. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural medical journal*. 2015;(7):152–158. (In Russ.)
14. Timerbulatov V.M., Khasanov A.G., Timerbulatov M.V. Fournier gangrene. *Khirurgiya = Surgery*. 2009;(3):26–28. (In Russ.)
15. Bordakov P.V., Bordakov V.N., Gain Yu.M., Shakh-ray S.V., Gain M.Yu. Fournier gangrene: clinic, diagnosis, treatment. *Rany i ranevye infektsii = Wounds and wound infections*. 2017;4:14–23. (In Russ.)
16. Schultz D., Mohor C.S., Solovan C. Unusual foreign body in the sigmoid colon, chronic alcohol abuse, and Fournier gangrene: a case report. *Clin Interv Aging*. 2015;31(10):673–677. doi:10.2147/CIA.S79609
17. Prokhorov A.V. Fulminant gangrene of the scrotum (Fournier gangrene). Radiation diagnostics (literature review). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology*. 2015;(3):106–113. (In Russ.)
18. Elawdy M.M., El-Halwagy S., Mousa E.E., Maliakal J. Self-insertion of an odd urethral foreign body that led to Fournier's gangrene. *Urol Ann*. 2019;11(3):320–323. doi:10.4103/UA.UA_153_18
19. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *British J. Surg*. 2000;87(6):85–87. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01497.x
20. Eskitascioglu T., Ozyazgan I., Coruh A., Günay G. K., Altıparmak M., Yontar Y., Doğan F. Experience of 80 cases with Fournier's gangrene and “trauma” as a trigger factor in the etiopathogenesis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(4):265–274. doi:10.5505/tjtes.2014.67670
21. Kisteneva O.A., Kistenev V.V. Jean Alfred Fournier - the founder of European venereology and dermatology. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of dermatology and venereology*. 2014;(6):177–181. (In Russ.)
22. Martinschek A., Evers B., Lampl L., Gerngro H., Schmidt R., Sparwasser C. Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: evaluation of clinical outcome of 55 patients. *Urol. Int*. 2012;89:173–179. doi:10.1159/000339161
23. Morykwas M.J., Simpson J., Pungner K., Argenta A., Kremers L., Argenta J. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. *Plast. Reconstr. Surg*. 2006;117(7):121S–126S. doi: 10.1097/01.prs.0000225450.12593.12
24. Sinha R., Arachchi A., Lee P., Marwan K. Fournier gangrene in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1342–1344. doi:10.1097/AOG.0000000000000678
25. Semenič D., Kolar P. Fournier's Gangrene Does Not Spare Young Adults. *Wounds*. 2018;30(7):E73–E76.
26. Nagano Y., Yakame N.K., Aoki H., Yamakawa T., Kondo N.I. Fournier's Gangrene in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Empagliflozin: A Case Report. *Drug Saf Case Rep*. 2019;6(1):11. doi:10.1007/s40800-019-0105-8
27. Sládek F., Krass V., Salaš O., Sutorý M., Paša L. Fourniers gangrene as Amyands hernia complication. *Rozhl Chir*. 2019;98(7):291–296.
28. Prokhorov A.V. A modern view of Fournier gangrene. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = The Pacific Medical Journal*. 2017;(1):5–9. (In Russ.)

29. Privol'nev V.V. Fournier gangrene. *Meditinskiy vestnik MVD = Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2013;(67):26–32. (In Russ.)
30. Rajan D.K., Scharer K.A. Radiology of Fournier's gangrene. *Am J Roentgenol*. 1998;170(1):163–168. doi:10.2214/ajr.170.1.9423625
31. Baig M.Z., Aziz A., Abdullah U.E.H., Khalil M.S., Abbasi S. Perianal Necrotizing Fasciitis with Retroperitoneal Extension: A Case Report from Pakistan. *Cureus*. 2019;11(7):e5052. doi:10.7759/cureus.5052
32. Oguz A., Gümüş M., Turkoglu A., Bozdağ Z., Ülger B. V., Agaçayak E., Büyük A. Fournier's gangrene: a summary of 10 years of clinical experience. *Int Surg*. 2015;100(5):934–941. doi:10.9738/INTSURG-D-15-00036.1
33. Morrison D., Blaivas M., Lyon M. Emergency diagnosis of Fournier's gangrene with bedside ultrasound. *Am J Emerg Med*. 2005;23(4):544–547. doi:10.1016/j.ajem.2004.12.010
34. Derbenev V.A., Yagudaev D.M., Eliseenko V.I., Ayvazyan D.R. Results of the use of photodynamic therapy (PDT) in the complex treatment of patients with purulent diseases of the scrotum. *Lazernaya meditsina = Laser medicine*. 2017;21(3):35–40. (In Russ.)
35. Devajit C.S., Rapsang A.G. Fournier's gangrene. *The Surgeon*. 2013;11(4):222.
36. Yanar H., Tavioglu K., Ertekin C., Guloglu R., Zorba U., Cabioglu N., Baspinar I. Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management. *World J Surg*. 2006;30:1750–1754. doi:10.1007/s00268-005-0777-3
37. Priyma O.B. Treatment of patients with Fournier gangrene. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Bulletin of surgery named after I. I. Grekov*. 2017;176(1):76–79. (In Russ.)
38. Yagudaev D.M., Derbenev V.A., Ayvazyan D.R., Sokolov D.A. Modern view on the treatment of purulent wounds of the scrotum (literature review). *Lazernaya meditsina = Laser medicine*. 2015;19(2):57–65. (In Russ.)
39. Hakkarainen T.W., Kopare N.M., Fellow B., Evans H.L. Necrotizing soft tissue infections; review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Curr. Probl. Surg*. 2014;51(8):344–362. doi:10.1067/j.cpsurg.2014.06.001
40. Khutorskaya Ya.A., Gliznitsa V.A., Kul'baba P.V. Fournier gangrene - spontaneous fulminant gangrene of the scrotum. *Studencheskiy vestnik = Student bulletin*. 2018;(28-2):36–38. (In Russ.)
41. Agostini T., Mori F., Perello R., Dini M., Russo G.L. Successful combined approach to a severe Fournier's gangrene. *Indian. J. Plast. Surg*. 2014;47:132–136. doi:10.4103/0970-0358.129648
42. Sroczynski M., Sebastian M., Rudnicki J., Sebastian A., Agrawal A. K. A complex approach to the treatment of Fournier's gangrene. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(1):131–135.
43. Egorkin M.A., Bolkvadze E.E., Vechorko V.I., Gorbunov I.N., Obukhov V.K. Anaerobic paraproctitis and Fournier gangrene. A modern comprehensive approach to treatment. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2018;(25):17. (In Russ.)
44. Aliev S.A., Rafiev S.F., Rafiev F.S., Aliev E.S. Fournier disease in the practice of a surgeon. *Khirurgiya = Surgery*. 2008;(11):58–63. (In Russ.)
45. Ye J., Xie T., Wu M., Ni P., Lu S. Negative pressure wound therapy applied before and after split-thickness skin graft helps healing of Fournier gangrene: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e426. doi:10.1097/MD.0000000000000426

Информация об авторах / Information about the authors

Константин Игоревич Сергаський

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

Konstantin I. Sergatskiy

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

E-mail: sergatsky@bk.ru

Валерий Исаакович Никольский

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pmisurg@gmail.com

Valeriy I. Nikol'skiy

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Александр Николаевич Митрошин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pmisurg@gmail.com

Aleksandr N. Mitroshin

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Александр Семенович Ивачев

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pmisurg@gmail.com

Aleksandr S. Ivachev

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of surgery, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Юлия Игоревна Качкуркина

ординатор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pmisurg@gmail.com

Yuliya I. Kachkurkina

Resident of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Даниил Павлович Шерemet

ординатор кафедры хирургии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pmisurg@gmail.com

Daniil P. Sheremet

Resident of the sub-department of surgery,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 24.04.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 19.05.2021

Принята к публикации / Accepted 10.06.2021

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

HUMAN ANATOMY

УДК 611.716.1

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-6

Билатеральная и типовая изменчивость морфометрических параметров клыковой ямки у женщин зрелого возраста

Н. А. Галактионова¹, О. Ю. Алешкина², О. В. Коннова³,
Л. В. Музурова⁴, Е. А. Анисимова⁵, О. В. Сырова⁶

^{1,2,3,4,5,6}Саратовский государственный медицинский
университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия

¹n.galaktionova@mail.ru, ²aleshkina_ou@mail.ru, ³anatomy_baza2@mail.ru,

⁴lmuzurova@yandex.ru, ⁵ean@mail.ru, ⁶olgasirova@list.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Инновационные методы диагностики и лечения, освоение современных оперативных технологий в челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, оториноларингологии требуют детальных знаний анатомических структур лицевого черепа. К таким структурам относится верхняя челюсть, а именно ее клыковая ямка, которая является переднелатеральной стенкой гайморовой пазухи. Цель исследования – определить билатеральную и типовую изменчивость морфометрических параметров клыковой ямки у женщин зрелого возраста. *Материалы и методы.* Исследование выполнено на 81 черепе взрослых людей женского пола зрелого возраста из краниологической коллекции кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского. Методом краниометрии определены линейные параметры клыковой ямки и лицевого черепа. Для определения билатеральной и типовой изменчивости параметров клыковой ямки определяли верхнечелюстной указатель. *Результаты.* По величине верхнечелюстного указателя выделено три формы. Результаты исследования показали, что при всех формах поперечный размер клыковой ямки не имеет билатеральных различий, но преобладает в среднем на 13,0 мм над продольным размером и на 32,0 мм над ее глубиной. *Выводы.* Установлено, что линейные параметры клыковой ямки у женщин зрелого возраста имеют типовую и билатеральную изменчивость. Черепа мезоранической и брахиранической формы имеют левостороннее преобладание продольного размера клыковой ямки, тогда как поперечный размер и глубина не зависят от величины верхнечелюстного указателя и латерализации.

Ключевые слова: клыковая ямка, лицевой череп, билатеральная и типовая изменчивость

Для цитирования: Галактионова Н. А., Алешкина О. Ю., Коннова О. В., Музурова Л. В., Анисимова Е. А., Сырова О. В. Билатеральная и типовая изменчивость морфометрических параметров клыковой ямки у женщин зрелого возраста // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 58–67. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-6

Bilateral and typical variability of morphometric parameters of the canine fossa in mature aged women

© Галактионова Н. А., Алешкина О. Ю., Коннова О. В., Музурова Л. В., Анисимова Е. А., Сырова О. В., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

N.A. Galaktionova¹, O.Yu. Aleshkina², O.V. Konnova³,
L.V. Muzurova⁴, E.A. Anisimova⁵, O.V. Syrova⁶

^{1,2,3,4,5,6}Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

¹n.galaktionova@mail.ru, ²aleshkina_ou@mail.ru, ³anatomy_baza2@mail.ru,

⁴lmuzurova@yandex.ru, ⁵eaan@mail.ru, ⁶olgasirova@list.ru

Abstract. *Background.* Innovative methods of diagnosis and treatment, the development of modern surgical technologies in maxillofacial surgery, dentistry, and otorhinolaryngology require detailed knowledge of the anatomical structures of the facial skull. Such structures include the upper jaw, namely its canine fossa, which is the anterolateral wall of the maxillary sinus. The purpose of the study is to determine the bilateral and typical variability of the morphometric parameters of the canine fossa in mature aged women. *Materials and methods.* The study was performed on 81 skulls of adult female adults of mature age from the craniological collection of the Department of Human Anatomy of the Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky. The linear parameters of the canine fossa and facial skull were determined by craniometry. To determine the bilateral and typical variability of the parameters of the canine fossa, the maxillary index was determined. *Results.* According to the size of the maxillary index, 3 forms of the facial skull are distinguished. The results of the study showed that in all forms of the facial skull, the transverse size of the canine fossa has no bilateral differences, but prevails on average by 13.0 mm over the longitudinal size and by 32.0 mm over its depth. *Conclusions.* It was found that the linear parameters of the canine fossa in mature aged women have typical and bilateral variability. Skulls with mechanical and brachyranic forms of the facial skull have a left-sided predominance of the longitudinal size of the canine fossa, while the transverse size and depth do not depend on the shape of the skull and their location.

Keywords: canine fossa, facial skull, bilateral and type variability

For citation: Galaktionova N.A., Aleshkina O.Yu., Konnova O.V., Muzurova L.V., Anisimova E.A., Syrova O.V. Bilateral and typical variability of morphometric parameters of the canine fossa in mature aged women. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(3):58–67. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-6

Введение

В настоящее время для инновационных методов диагностики и лечения пациентов с челюстно-лицевыми травмами при разработке и освоении современных оперативных технологий в оториноларингологии и стоматологии не обойтись без знаний анатомических особенностей верхней челюсти [1–3]. Вместе с тем детальное изучение размеров и формы всех структур лицевого черепа является актуальной задачей, обусловленной усовершенствованием оперативно-технической тактики в данной области [4–6]. Для успешного проведения медицинских манипуляций необходимо учитывать морфометрические особенности параметров изучаемой области и связи с верхнечелюстным указателем [7–10]. Изучению линейных параметров анатомических структур верхней челюсти и выявлению взаимосвязи между размерами и формой лицевого черепа посвящены работы многих авторов [11–13]. Однако, несмотря на имеющиеся единичные работы о морфометрических показателях клыковой ямки, недостаточно изучены взаимосвязи ее линейных параметров с формами лицевого черепа, что влияет на выбор оптимальных медицинских вмешательств.

Цель исследования – определить билатеральную и типовую изменчивость морфометрических параметров клыковой ямки у женщин зрелого возраста.

Материалы и методы

Для изучения изменчивости клыковой ямки краниометрию производили на 81 черепе женщин первого и второго периодов зрелого возраста из краниологической коллекции музея кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского. Для распределения материала исследования в группы по признаку «величина верхнечелюстного указателя» определяли процентное отношение максилло-альвеолярной ширины к максилло-альвеолярной длине (рис. 1). Изучали двустороннюю симметрию, на правой и левой сторонах лицевого черепа определяли поперечный размер – P1 (расстояние nl–zm1); продольный размер – P2 (расстояние or–bal), глубину – H (перпендикулярная линия, проведенная от линии nl–zm1 к месту самой глубокой точки дна ямки) клыковой ямки (рис. 2).

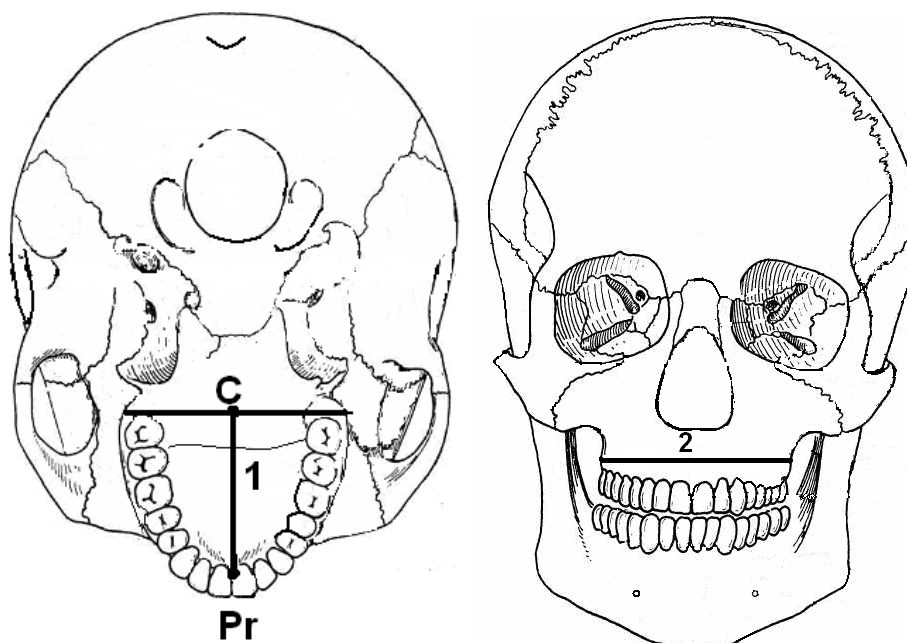


Рис. 1. Размеры альвеолярной дуги верхней челюсти: Pr – prosthion; C – точка пересечения срединной сагиттальной оси с линией, соединяющей задние края альвеолярной дуги верхней челюсти; 1 – длина альвеолярной дуги; 2 – ширина альвеолярной дуги

Краниометрию проводили с применением цифрового штангенциркуля и анатомо-топографического лазерного видеоизмерителя [14].

Черепы по верхнечелюстному индексу (форме) были разделены на три типа: долихоранические (менее 109,9), мезоранические (от 110,0 до 114,9) и брахиоранические (более 115,0) [15].

При вариационно-статистической обработке полученных данных применяли descriptive statistics в версии Statistica 10.0 с определением показате-

лей: Min-Max, $M \pm m$, SD, экстенсивность форм черепов определяли как отношение части объектов исследования к общему числу наблюдений в выборке, вариабельность признаков оценивали по величине коэффициента вариации (Cv %). Проверка на нормальность проводилась с применением Shapiro-Wilk's test. В связи с тем что распределение признаков в вариационном ряду приближалось к нормальному, оценка различий между ними осуществлялась с применением t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

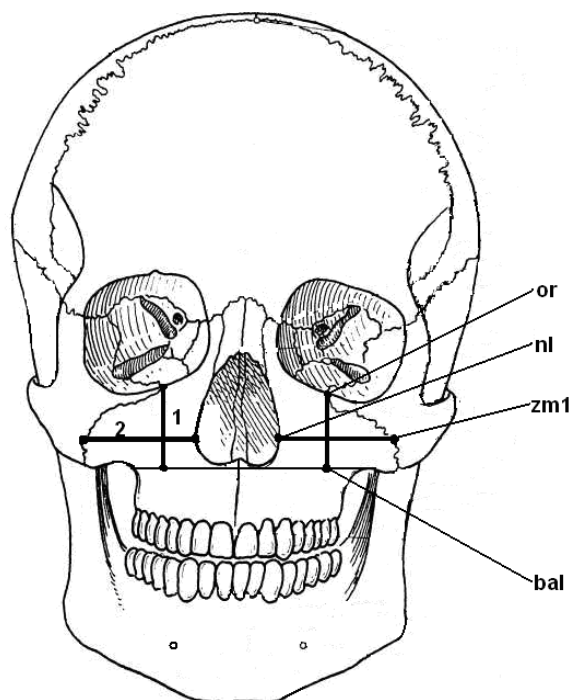


Рис. 2. Размеры клыковой ямки: or – orbitale; nl – nasolaterale; zm1 – наиболее отдаленная точка от nl, находящаяся на скуловерхнечелюстном шве; bal – basis processus alveolaris; 1 – продольный размер (or–bal) – P1; 2 – поперечный размер (nl–zm1) – P2

Результаты

При морфометрии клыковой ямки выявлено, что расстояние nl–zm1 слева на 1,1 % (0,4 мм) больше ($M = 37,7 \pm 0,3$ мм), чем справа ($M = 37,3 \pm 0,3$ мм); or–bal – слева на 3,6 % (0,9 мм) больше ($M = 24,6 \pm 0,2$ мм), чем справа ($M = 23,7 \pm 0,2$ мм); глубина – слева на 11,1 % (0,6 мм) больше ($M = 5,4 \pm 0,2$ мм), чем справа ($M = 4,8 \pm 0,2$ мм). Все линейные параметры клыковой ямки у женщин преобладают слева, однако статистически значимые различия характерны только для расстояния or–bal ($p = 0,02$) и глубины ямки ($p = 0,04$) (рис. 3).

Отмечено, что на женских черепах преобладает долихораническая форма (45 %), в 1/3 встречаются брахиораническая (30 %) и реже мезораническая (26 %) формы (рис. 4).

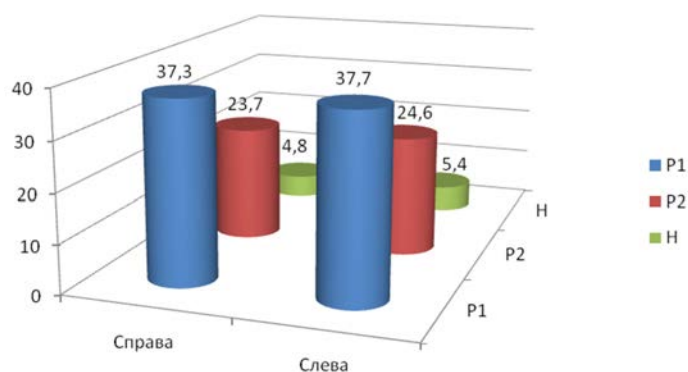


Рис. 3. Билатеральная диссимметрия размеров клыковой ямки (P1, P2, H), мм

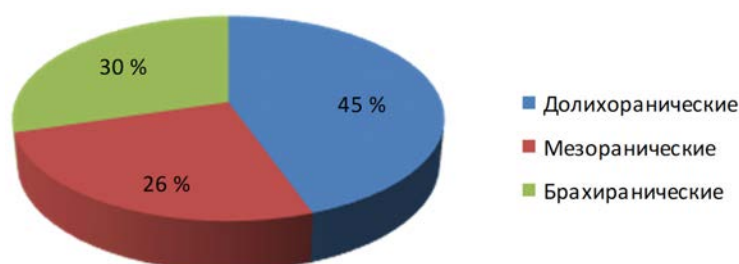


Рис. 4. Распределение черепов по величине верхнечелюстного указателя, %

При долихоранической форме поперечный размер клыковой ямки в среднем с обеих сторон достигает $37,7 \pm 0,5$ мм; продольный размер ямки в среднем равен слева $24,2 \pm 0,3$ мм, что на 2,1 % (0,5 мм) больше по сравнению с правым размером ($M = 23,7 \pm 0,2$ мм); глубина слева достигает $5,7 \pm 0,3$ мм, что на 10,5 % (0,6 мм) больше по сравнению с соответствующим параметром справа ($M = 5,1 \pm 0,3$ мм) (рис. 5).

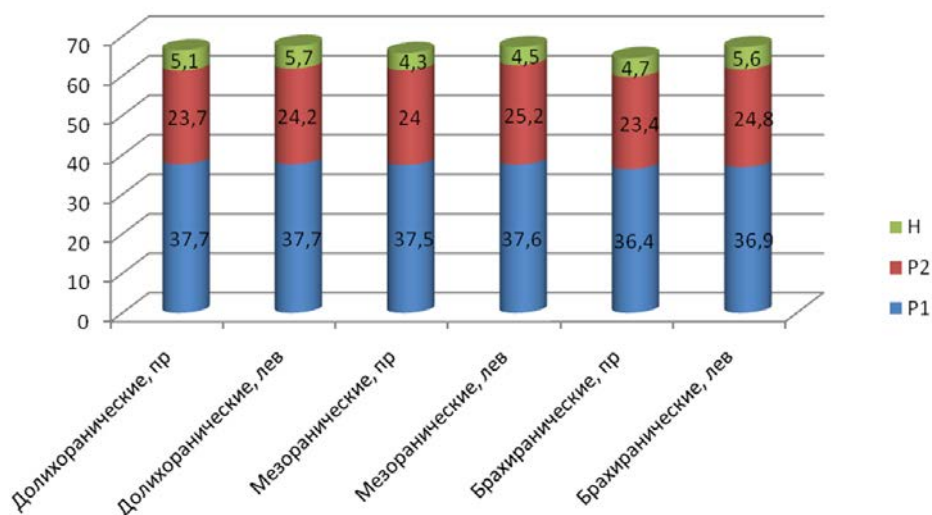


Рис. 5. Билатеральные диссимметрия размеров клыковой ямки (P1, P2, H) при различных значениях верхнечелюстного указателя, мм

При долихоранической форме расстояния $nl-zm1$ не отличаются с обеих сторон, тогда как расстояние $or-bal$ и глубина преобладают слева на 2,1 % (0,5 мм) и на 10,5 % (0,6 мм) соответственно. Однако билатеральные различия не достигают статистической значимости ($p > 0,05$).

При мезоранической форме средние значения расстояний $nl-zm1$ с обеих сторон также не отличаются и достигают $37,5 \pm 0,5$ мм; расстояние $or-bal$ в среднем слева составляет $25,2 \pm 0,3$ мм, что на 4,8 % (1,2 мм) превалирует над расстоянием справа ($M = 24,0 \pm 0,3$ мм) ($p = 0,04$); глубина в среднем равна слева $4,5 \pm 0,3$ мм, что на 4,4 % (0,2 мм) больше, чем справа ($M = 4,3 \pm 0,3$ мм). При мезоранической форме расстояние $nl-zm1$ имеет одинаковые значения с обеих сторон, тогда как расстояние $or-bal$ и глубина превалируют слева. Вместе с тем различия достигают статистической значимости только в отношении расстояния $or-bal$.

При брахирианической форме средние значения расстояний $nl-zm1$ достигают слева $36,9 \pm 0,4$ мм, что на 1,4 % (0,5 мм) больше, чем справа ($M = 36,4 \pm 0,3$ мм); расстояние $or-bal$ в среднем составляет слева $24,8 \pm 0,4$ мм, что на 5,6 % (1,4 мм) больше, чем справа ($M = 23,4 \pm 0,4$ мм); глубина имеет среднее значение слева $5,6 \pm 0,4$ мм, что на 16,1 % (0,9 мм) больше, чем справа ($M = 4,7 \pm 0,4$ мм). При брахирианической форме черепа поперечный размер, продольный размер и глубина клыковой ямки слева превалируют над таковыми справа, но, в то же время, билатеральные различия статистически значимы только в отношении ее продольного размера ($p = 0,03$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования выяснилось наличие билатеральной диссимметрии с левосторонней направленностью линейных размеров ($P1$, $P2$, H) клыковой ямки у женщин зрелого возраста.

Сравнительный анализ средних величин глубины клыковой ямки показал, что они несколько превалируют по сравнению с результатами А. И. Бабиной (H справа составляет 4,3 мм, слева 4,6 мм) [16]. Предположительно, этот факт связан с различием методик исследования. Не имеется возможности сравнить значения поперечного и продольного размеров ямки из-за отсутствия их в литературных источниках.

Полученные типовые различия линейных характеристик клыковой ямки показали, что размер ямки от nl до $zm1$ больше справа на 1,3 мм при долихоранической по сравнению с брахирианической формой ($p < 0,05$), но слева различия не достигают статистической значимости ($p > 0,05$). Размер клыковой ямки от or до bal превалирует с левой стороны на 1,0 мм при мезоранической форме по сравнению с долихоранической ($p < 0,05$), тогда как справа статистически значимых различий не выявлено. Глубина клыковой ямки с обеих сторон статистически значимо преобладает при долихоранической форме по сравнению с мезоранической справа на 0,8 мм и слева на 1,2 мм, тогда как у брахирианической формы глубина клыковой ямки достоверно больше на 1,1 мм по сравнению с мезоранической формой только слева. Независимо от величины верхнечелюстного указателя, размер клыковой ямки от nl до $zm1$ не имеет билатеральных различий, но преобладает в среднем на 13,0 мм над расстоянием $or-bal$ и на 32,0 мм над глубиной.

Также важно отметить, что статистически значимые билатеральные различия характерны только для продольного размера клыковой ямки при мезоранической и брахиранической формах черепа. Подобных исследований нами в литературе не обнаружено, поэтому не представляется возможным провести сравнительную характеристику.

Заключение

Таким образом, размерные характеристики (P_1 , P_2 , H) клыковой ямки у женщин зрелого возраста имеют типовую и билатеральную изменчивость. Черепа с мезоранической и брахиранической формами имеют левостороннее преобладание размера клыковой ямки от og до bal , тогда как расстояние $nl-zm1$ и глубина не зависят от величины верхнечелюстного указателя и латерализации.

Список литературы

1. Белоус И. М. Биометрические аспекты хирургической тактики комплексного лечения сочетанной травмы челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2005. 19 с.
2. Николенко В. Н., Алешкина О. Ю., Зайченко А. А., Анисимова Е. А. Типология мозгового черепа человека с позиций фило- и онтогенеза // Морфология. 2002. Т. 121, № 2-3. С. 38.
3. Нувахов Н. Р. Морфометрические особенности верхней челюсти и использование их при имплантационных операциях : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
4. Лихачев С. П., Сидорович Р. С., Щемелев А. Г. Актуальные вопросы реконструктивной хирургии дефектов черепа // Наука и инновации. 2009. Т. 8. С. 96–102.
5. Маркеева М. В., Алешкина О. Ю., Тарасова Н. В., Сырова О. В. Возрастная изменчивость ширины носовых ходов по данным краниометрии // Морфологические ведомости. 2020. Т. 28, № 3. С. 21–27.
6. Семенова А. А. Вариантная анатомия и морфометрические характеристики небно-альвеолярного комплекса у взрослого человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016. 20 с.
7. Галактионова Н. А., Алешкина О. Ю., Николенко В. Н. Билатеральная изменчивость форм клыковой ямки в зависимости от ее линейных указателей при различных формах лицевого черепа // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 434.
8. Ефимова Е. Ю., Краюшкин А. И., Ефимов Ю. В., Федоров С. В. Вариативность линейных параметров лицевой части черепа в зависимости от его типа // Морфологические ведомости. 2019. Т. 27, № 2. С. 24–27.
9. Галактионова Н. А., Алешкина О. Ю., Николенко В. Н., Коннова О. В., Андреева Г. Ф., Бондарева Е. В. Билатеральная изменчивость линейных параметров клыковой ямки при различных формах глазницы у женщин // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. С. 88.
10. Галактионова Н. А., Алешкина О. Ю., Коннова О. В., Бикбаева Т. С., Полкова И. А. Сочетанная изменчивость формы клыковой ямки с формами глазницы и лицевого черепа у женщин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. № 4 (52). С. 101–110.
11. Гайворонская М. Г., Семенова А. А. Анатомическое обоснование классификации форм верхней челюсти // Морфология. 2019. Т. 155, № 2. С. 71.
12. Ефимова Е. Ю., Краюшкин А. И., Ефимов Ю. В. Вариантная анатомия показателей ширины базальных дуг верхней челюсти в зависимости от типа черепа // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15, № 3. С. 59–64.

13. Музурова Л. В., Соловьева М. В., Шелудько С. Н. Варианты изменчивости ширины зубной дуги верхней челюсти взрослых людей // Бюллетень медицинских интернет-конференций 2013. № 5. С. 927.
14. Алексеев В. П., Дебец Г. Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. М. : Наука, 1964. 128 с.
15. Каданов Д., Мутафов С. Череп человека в медико-антропологическом аспекте. София, 1984. 236 с.
16. Бабина А. И. Анатомические аспекты пластики передней стенки верхнечелюстной пазухи соединительнотканными аллотрансплантатами : дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2018. 200 с.

References

1. Belous I.M. Biometric aspects of surgical tactics for complex treatment of combined trauma of the maxillofacial region: PhD abstract. Velikiy Novgorod, 2005:19. (In Russ.)
2. Nikolenko V.N., Aleshkina O.Yu., Zaychenko A.A., Anisimova E.A. Typology of the human cerebral skull from the standpoint of phylo- and ontogenesis. *Morfologiya = Morphology*. 2002;121(2-3):38. (In Russ.)
3. Nuvakhov N.R. Morphometric features of the upper jaw and their use in implantation operations: PhD abstract. Moscow, 2011:23. (In Russ.)
4. Likhachev S.P., Sidorovich R.S., Shchemelev A.G. Topical issues of reconstructive surgery of skull defects. *Nauka i innovatsii = Science and innovations*. 2009;8:96–102. (In Russ.)
5. Markeeva M.V., Aleshkina O.Yu., Tarasova N.V., Syrova O.V. Age-related variability of the width of the nasal passages according to craniometry. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological proceedings*. 2020;28(3):21–27. (In Russ.)
6. Semenova A.A. Variant anatomy and morphometric characteristics of the palatine-alveolar complex in an adult: PhD abstract. Saint Petersburg, 2016:20. (In Russ.)
7. Galaktionova N.A., Aleshkina O.Yu., Nikolenko V.N. Bilateral variability of the canine fossa shapes depending on its linear indices in various forms of the facial skull. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education*. 2015;(4):434. (In Russ.)
8. Efimova E.Yu., Krayushkin A.I., Efimov Yu.V., Fedorov S.V. Variability of linear parameters of the facial part of the skull depending on its type. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological statements*. 2019;27(2):24–27. (In Russ.)
9. Galaktionova N.A., Aleshkina O.Yu., Nikolenko V.N., Konnova O.V., Andreeva G.F., Bondareva E.V. Bilateral variability of linear parameters of the canine fossa in different orbital shapes in women. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education*. 2020;(4):88. (In Russ.)
10. Galaktionova N.A., Aleshkina O.Yu., Konnova O.V., Bikbaeva T.S., Polkovova I.A. Combined variability of the shape of the canine fossa with the shapes of the orbit and facial skull in women. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2019;(4):101–110. (In Russ.)
11. Gayvoronskaya M.G., Semenova A.A. Anatomical rationale for the classification of the upper jaw's forms. *Morfologiya = Morphology*. 2019;155(2):71. (In Russ.)
12. Efimova E.Yu., Krayushkin A.I., Efimov Yu.V. Variant anatomy of indicators of the width of the basal arches of the upper jaw, depending on the type of skull. *Astrakhan-skiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2020;15(3):59–64. (In Russ.)
13. Muzurova L.V., Solov'eva M.V., Shelud'ko S.N. Variation in the width of the upper jaw's dental arch in adults. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of medical internet-conferences*. 2013;(5):927. (In Russ.)
14. Alekseev V.P., Debets G.F. *Kraniometriya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy = Craniometry. Anthropological research methodology*. Moscow: Nauka, 1964:128. (In Russ.)

15. Kadanov D., Mutafov S. *Cherep cheloveka v mediko-antropologicheskom aspekte = Human skull in the medical and anthropological aspect*. Sofiya, 1984:236. (In Russ.)
16. Babina A.I. Anatomical aspects of the plasty of the anterior wall of the maxillary sinus with connective tissue allografts: PhD dissertation. Ufa, 2018:200. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Наталья Александровна Галактионова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казацья, 112)

E-mail: n.galaktionova@mail.ru

Nataliya A. Galaktionova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of human
anatomy, Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky
(112 Bolshaya Kazachya street,
Saratov, Russia)

Ольга Юрьевна Алешкина

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казацья, 112)

E-mail: aleshkina_ou@mail.ru

Ol'ga Yu. Aleshkina

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of human
anatomy, Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky
(112 Bolshaya Kazachya street,
Saratov, Russia)

Ольга Владимировна Коннова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казацья, 112)

E-mail: anatomy_baza2@mail.ru

Ol'ga V. Konnova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of human
anatomy, Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky
(112 Bolshaya Kazachya street,
Saratov, Russia)

Людмила Владимировна Музурова

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казацья, 112)

E-mail: lmuzurova@yandex.ru

Lyudmila V. Muzurova

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of human
anatomy, Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky
(112 Bolshaya Kazachya street,
Saratov, Russia)

Елена Анатольевна Анисимова

доктор медицинских наук, профессор
кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казацья, 112)

E-mail: eaan@mail.ru

Elena A. Anisimova

Doctor of medical sciences, professor
of the sub-department of human anatomy,
Saratov State Medical University named
after V.I. Razumovsky (112 Bolshaya
Kazachya street, Saratov, Russia)

Ольга Владимировна Сырова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112)

E-mail: olgasirova@list.ru

Ol'ga V. Syrova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of human
anatomy, Saratov State Medical University
named after V.I. Razumovsky
(112 Bolshaya Kazachya street,
Saratov, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 31.05.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 10.07.2021

Принята к публикации / Accepted 20.07.2021

УДК 611.813.13(045)

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-7

Изменчивость латеральной борозды и параметров височной покрышки у взрослых людей

Ю. А. Гладиллин¹, О. А. Фомкина², Л. В. Музурова³, О. В. Сырова⁴

^{1,2,3,4}Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия

¹sgmu.anatomy64@yandex.ru, ²oafomkina@mail.ru,

³lmuzurova@yandex.ru, ⁴olgasirova@list.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Морфометрические параметры участка коры головного мозга на верхней поверхности височной доли, расположенного между поперечными височными извилинами и окончанием латеральной борозды большого мозга этой области височной доли, мало изучены анатомами. Латеральная борозда анатомически тесно связана со средней мозговой артерией, что необходимо учитывать при хирургическом лечении внутримозговых опухолей островка. Анатомия силвиевой борозды имеет большое значение и при проведении ангиографии. Цель исследования – выявить половую, билатеральную и возрастную изменчивость длины латеральной борозды (ЛБ), длины и ширины височной покрышки (ВП) у взрослых людей. *Материалы и методы.* Исследовано 79 фиксированных в формалине препаратов головного мозга, полученных при аутопсии 60 мужчин и 19 женщин в возрасте 22–73 лет. Материал исследования подразделен на три возрастные группы: первый и второй периоды зрелого возраста и пожилой возраст. *Результаты и выводы.* Длина ЛБ не различается у мужчин и женщин ($p > 0,05$). Левая ЛБ у мужчин на 12,5 %, а у женщин на 13,7 % ($p < 0,001–0,05$) длиннее правой. В первом периоде зрелого возраста левая ЛБ длиннее на 13,9 %; во втором периоде зрелого возраста – на 11,4 %; в пожилом возрасте она на 2,2 % короче правой ($p < 0,001–0,05$). Значимых возрастных различий не зафиксировано. Ширина ВП у мужчин на 8 % больше ($p < 0,05$). Значимых билатеральных различий у мужчин и женщин, а также в изученных возрастных группах не обнаружено. Во втором периоде зрелого возраста она на 9,0 %, а в пожилом возрасте на 16,8 % уже, чем в первом периоде зрелого возраста ($p < 0,05$). Длина ВП не различается у мужчин и женщин ($p > 0,05$). Левая ВП длиннее правой у мужчин на 50,0 %, у женщин на (28,7 %) ($p < 0,001–0,05$). Левая ВП длиннее правой в первом периоде зрелого возраста на 44,4 %; во втором периоде зрелого возраста – на 54,7 % ($p < 0,001–0,05$). Значимых возрастных различий не зафиксировано.

Ключевые слова: височная покрышка, латеральная борозда, изменчивость

Для цитирования: Гладиллин Ю. А., Фомкина О. А., Музурова Л. В., Сырова О. В. Изменчивость латеральной борозды и параметров височной покрышки у взрослых людей // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 68–76. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-7

Variability of lateral sulcus and temporal operculum parameters in adults

Yu.A. Gladilin¹, O.A. Fomkina², L.V. Muzurova³, O.V. Syrova⁴

^{1,2,3,4}Saratov State Medical University named after V.I. Razumosky, Saratov, Russia

© Гладиллин Ю. А., Фомкина О. А., Музурова Л. В., Сырова О. В. 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

¹sgmu.anatomy64@yandex.ru, ²oafomkina@mail.ru,
³lmuzurova@yandex.ru, ⁴olgasirova@list.ru

Abstract. Background. The morphometric parameters of the cerebral cortex area on the upper surface of the temporal lobe, located between the transverse temporal bends and the end of the lateral groove of the cerebrum in this area of the temporal lobe, have been poorly studied by anatomists. The lateral sulcus is anatomically closely connected with the middle cerebral artery, which must be taken into account in the surgical treatment of intracerebral islet tumors. The anatomy of the lateral sulcus is also of great importance for angiography. The purpose of this research is to identify sexual, bilateral and age-related variability in the length of the sulcus lateralis (SL), the length and width of the operculum temporale (OT) in adults. **Material and methods.** 79 formalin-fixed encephalon preparations obtained in autopsy of 60 men and 19 women aged 22–73 years were examined. The study material is divided into 3 age groups: 1st and 2nd periods of mature and old age. **Results and conclusions.** The length of the SL does not differ between men and women ($p > 0.05$). The left SL in men is 12.5 % longer, in women 13.7 % ($p < 0.001–0.05$) longer than the right. In the 1st mature age period, the left SL is longer – by 13.9 %; in the 2nd period of maturity – by 11.4 %; in the elderly, it is 2.2 % shorter than the right ($p < 0.001–0.05$). No significant age differences were recorded. The width of OT in men is 8 % more ($p < 0.05$). No significant bilateral differences were found in men and women as well as in the age groups studied. In the 2nd maturity period, it is 9.0 %, and in old age it is 16.8 % already than in the 1st maturity period ($p < 0.05$). The length of OT does not differ between men and women ($p > 0.05$). Left OT is longer than right in men by 50.0 %, in women by (28.7 %) ($p < 0.001–0.05$). The left OT is longer than the right in the 1st mature age period – by 44.4 %; in the 2nd mature age period – by 54.7 % ($p < 0.001–0.05$). No significant age differences were recorded.

Keywords: temporal operculum, lateral sulcus, variability

For citation: Gladilin Yu.A., Fomkina O.A., Muzurova L.V., Syrova O.V. Variability of lateral sulcus and temporal operculum parameters in adults. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(3):68–76. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-7

Введение

Участок коры на верхней поверхности височной доли, расположенный между поперечными височными извилинами и окончанием латеральной борозды (ЛБ) большого мозга, рассматривают как височную покрывку (ВП). Морфометрические параметры этой области височной доли мало изучены анатомами. Известно лишь, что толщина ВП (расстояние между латеральной поверхностью верхней височной извилины задней островковой точкой) варьирует в диапазоне 27–35 мм и в среднем составляет 32 мм [1], а площадь ВП преобладает в левом полушарии головного мозга [2]. Вместе с тем ВП связывают с корковыми полями 41 и 42, которые отвечают за восприятие звуков и являются ядерной зоной слухового анализатора [1–4]. Таким образом, исследование этих областей коры служит одним из базисных элементов для понимания возрастной нейроморфологии и нейрофизиологии [1]. ЛБ анатомически тесно связана со средней мозговой артерией, что необходимо учитывать при хирургическом лечении внутримозговых опухолей островка [5]. Анатомия сильвиевой борозды имеет большое значение и при проведении ангиографии [6].

Нами ранее описаны средние значения и вариабельность размерных характеристик ВП и ЛБ у людей 1–21 года, а также изменчивость указанных

параметров у взрослых людей в аспекте сопряженности с массой головного мозга и формой черепа [7, 8].

Цель исследования: выявить половую, билатеральную и возрастную изменчивость длины латеральной борозды, длины и ширины височной покрышки у взрослых людей.

Материалы и методы

Исследованы 79 фиксированных в формалине препаратов головного мозга, которые были получены при аутопсии взрослых людей 22–73 лет (мужчин – 60, средний возраст 46 ± 2 года; женщин 19, средний возраст 54 ± 3 года). В качестве причины смерти не фигурировала острая сосудистая патология головного мозга. До получения головного мозга определяли поперечный и продольный диаметры черепа для последующего расчета черепного указателя [9].

Для изучения возрастной изменчивости материал исследования подразделен на возрастные группы: первый период зрелого возраста включал 14 препаратов; второй период зрелого возраста – 47 препаратов; период пожилого возраста – 18 препаратов головного мозга (согласно классификации, принятой на 7-й Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965)).

В работе проанализированы следующие параметры:

- 1) направление задней ветви ЛБ (далее ЛБ): горизонтальное или с резким подъемом ее дистального (далее восходящего) отдела вверх и назад;
- 2) длину ЛБ (измеряли сантиметровой лентой от полюса височной доли до конца ЛБ, мм). При наличии резкого подъема ЛБ вверх и назад отдельно измеряли длину ее горизонтального и восходящего отделов;
- 3) ширину ВП с учетом полушария мозга (определяли как глубину ЛБ на уровне ВП при помощи глубиномера, мм);
- 4) длину ВП с учетом полушария мозга (определяли по ее наружному краю с помощью сантиметровой ленты, мм);
- 5) черепной указатель (рассчитывали как отношение поперечного диаметра черепа к продольному, %): величина данного указателя у долихокранных черепов менее 74,9 %; мезокранных – от 75,0 до 79,9 %; брахикранных – более 80 %.

Статистическая обработка данных была проведена в программе Statistica 10,0 с использованием вариационно-статистического метода. Для проверки выборки на нормальность распределения применен критерий Колмогорова – Смирнова. Распределение было близким к нормальному, в связи с этим для описания средних значений использовали среднюю арифметическую и ее ошибку ($M \pm m$), для оценки вариабельности выборки – стандартное отклонение (σ) и коэффициент вариации (Cv). Также был рассчитан диапазон изменчивости каждого параметра (min-max). Для оценки значимости различий применен параметрический критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при 95 % пороге вероятности ($p < 0,05$).

Результаты

ЛБ без учета пола, возраста и полушария большого мозга имеет протяженность $110,1 \pm 1,4$ мм. Этот параметр не имеет существенных различий

у мужчин и женщин ($p > 0,05$). У женщин длина ЛБ более вариабельна ($Cv = 19,7\%$). Обнаружено преобладание левой ЛБ как у мужчин, так и у женщин соответственно на 13,0 мм (12,5 %) ($p < 0,001$) и на 14,0 мм (13,7 %) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Билатеральная изменчивость длины латеральной борозды и параметров височной покрышки у мужчин и женщин, мм

Параметр		<i>n</i>	Min–Max	<i>M</i> ± <i>m</i>	σ	<i>Cv</i>	<i>P1</i>	<i>P2</i>	
Длина ЛБ	Муж.	Пр.	60	60,0–130,0	103,9 ± 1,9	14,3	13,8	<0,001	>0,05
		Лев.	60	90,0–153,0	116,9 ± 1,9	14,8	12,7		
		Пр.+лев.	120	60,0–153,0	110,4 ± 1,5	15,9	14,4		
	Жен.	Пр.	19	70,0–165,0	102,1 ± 4,5	19,7	19,3	<0,05	
		Лев.	19	80,0–180,0	116,1 ± 4,9	21,5	18,5		
		Пр.+лев.	38	70,0–180,0	109,1 ± 3,5	21,5	19,7		
Ширина ВП	Муж.	Пр.	60	17,2–50,0	33,0 ± 0,8	6,1	18,4	>0,05	<0,05
		Лев.	60	22,4–51,6	34,5 ± 0,8	6,4	18,7		
		Пр.+лев.	120	17,2–51,6	33,8 ± 0,6	6,3	18,6		
	Жен.	Пр.	19	7,2–42,0	29,5 ± 1,6	7,1	24,2	>0,05	
		Лев.	19	26,0–42,7	33,1 ± 1,1	4,7	14,1		
		Пр.+лев.	38	7,2–42,7	31,3 ± 1,0	6,2	19,9		
Длина ВП	Муж.	Пр.	60	7,0–45,0	25,4 ± 1,3	9,7	38,4	<0,001	>0,05
		Лев.	60	10,5–57,1	38,1 ± 1,4	11,0	29,0		
		Пр.+лев.	120	7,0–57,1	31,7 ± 1,1	12,2	38,4		
	Жен.	Пр.	19	8,0–46,4	26,1 ± 2,4	10,6	40,7	<0,05	
		Лев.	19	22,3–48,2	33,6 ± 1,9	8,3	24,6		
		Пр.+лев.	38	8,0–48,2	29,9 ± 1,6	10,1	33,9		

Примечание. пр. – правое полушарие; лев. – левое полушарие; P1 – значимость различий между параметрами правого и левого полушарий; P2 – значимость различий между параметрами мужчин и женщин.

У мужчин ЛБ расположена горизонтально в 46 (38,3 %) случаях: справа в 18 (30 %), слева в 28 (46,7 %) случаях. Отклонение дистального отдела ЛБ назад и вверх отмечено в 74 (61,7 %) случаях: справа в 42 (70,0 %), слева в 32 (53,3 %) случаях (рис. 1). При этом в 24 из 60 наблюдений отклонение дистального отдела ЛБ зафиксировано одновременно в правом и левом полушариях, в 18 случаях – только справа и в 7 случаях только слева. Среднее соотношение горизонтального отдела ЛБ к восходящему составляет справа 4:1, слева 5:1.

У женщин ЛБ расположена горизонтально в 16 (42,1 %) случаях: справа и слева – по 8 (42,1 %) случаев. Отклонение дистального отдела ЛБ назад и вверх отмечено в 22 (57,9 %): справа и слева – по 11 (57,9 %) случаев (рис. 1). При этом в 7 из 18 наблюдений ЛБ отклоняется вверх и назад одновременно в правом и левом полушариях, в 4 случаях – только в одном правом и в стольких же случаях – только в левом полушарии. Среднее соотношение горизонтального отдела ЛБ к восходящему составляет справа 3:1, слева 5:1.

Ширина ВП без учета возрастно-половой и билатеральной изменчивости в среднем равна $33,2 \pm 0,5$ мм. У мужчин она на 2,5 мм (8 %) шире ($p < 0,05$). Этот параметр не имеет значимых билатеральных различий

($p > 0,05$). У женщин ширина ВП более вариабельна ($Cv = 19,9\%$), особенно справа ($Cv = 24,2\%$) (см. табл. 1).

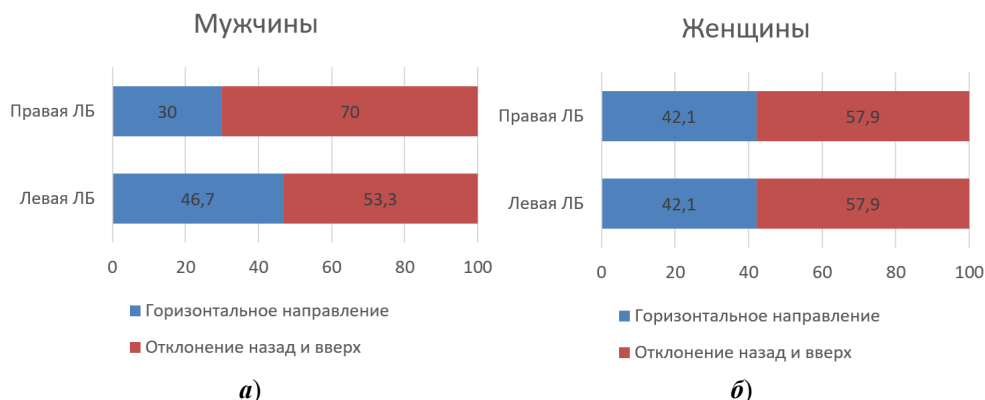


Рис. 1. Частота встречаемости форм латеральной борозды у мужчин и женщин в правом и левом полушарии большого мозга, %

Длина ВП не имеет статистически значимых различий у мужчин и женщин ($p > 0,05$) и в среднем равна $31,2 \pm 0,9$ мм. Длина левой ВП преобладает в левом полушарии как у мужчин, так и у женщин соответственно на 12,7 мм (50,0 %) ($p < 0,001$) и на 7,5 мм (28,7 %) ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Длина ЛБ в изученном возрастном диапазоне меняется незначительно ($p > 0,05$). При этом зафиксировано наличие статистически значимых билатеральных различий в каждой возрастной группе. В зрелом возрасте преобладает длина левой ЛБ: в первом периоде зрелого возраста – на 13,9 % ($p < 0,05$); во втором периоде зрелого возраста – на 11,4 % ($p < 0,001$). В пожилом возрасте правая ЛБ на 2,2 % длиннее левой ($p < 0,05$) (табл. 2).

По сравнению с первым периодом зрелого возраста ширина ВП во втором периоде зрелого возраста меньше на 9,0 %, а в пожилом возрасте на 16,8 %. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Для исключения влияния формы черепа на ширину ВП был рассчитан черепной указатель. В нашей выборке преобладали брахикранные черепа (78,5 %), на долю долихокранных черепов пришлось всего 5,0 % случаев. Значения черепного указателя не имели статистически значимых различий в выделенных возрастных группах ($p > 0,05$) и составили: в первом и втором периодах зрелого возраста 82 %, в пожилом возрасте – 81 %. Статистически значимые билатеральные различия ширины ВП в изученных возрастных группах отсутствуют ($p > 0,05$).

Длина ВП мало отличается в зрелом и пожилом возрасте ($p > 0,05$). В зрелом возрасте зафиксировано статистически значимое преобладание длины левой ВП: в первом периоде зрелого возраста – на 44,4 % ($p < 0,05$); во втором периоде зрелого возраста – на 54,7 % ($p < 0,001$).

Обсуждение

Детально сравнить параметры ВП с данными других авторов не представляется возможным, так как они не представлены в литературе. Опираясь на нашу предыдущую работу [7], можно отметить, что длина ВП характеризуется статистически значимыми билатеральными различиями в раннем дет-

ском и зрелом возрасте. Так же как и при исследовании выборки людей в возрасте 1–21 года, мы не зафиксировали статистически подтвержденных различий длины ВП у людей зрелого и пожилого возраста [7]. Это подтверждает тот факт, что своих окончательных размеров ВП в основном достигает на ранних этапах постэмбрионального развития – на первом году жизни, когда происходит наиболее интенсивный рост головного мозга.

Таблица 2

Возрастная изменчивость длины латеральной борозды и параметров височной покрышки, мм

Параметр			<i>n</i>	Min–Max	$M \pm m$	σ	Cv	P1	P2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Длина ЛБ	1-й период зрелого возраста	Пр.	14	60,0–125,0	$99,3 \pm 4,3$	16,2	16,3	<0,05	–
		Лев.	14	90,0–135,0	$113,1 \pm 4,0$	15,1	13,4		
		Пр.+лев.	28	60,0–135,0	$106,2 \pm 3,2$	16,9	15,9		
	2-й период зрелого возраста	Пр.	47	70,0–165,0	$106,0 \pm 2,4$	16,2	15,2	<0,001	>0,05
		Лев.	47	95,0–153,0	$118,1 \pm 2,2$	15,2	12,9		
		Пр.+лев.	94	70,0–165,0	$110,9 \pm 1,7$	16,7	15,1		
	Пожилой возраст	Пр.	18	70,0–125,0	$100,3 \pm 3,2$	13,4	13,4	<0,05	>0,05
		Лев.	18	80,0–180,0	$98,1 \pm 3,6$	15,4	15,7		
		Пр.+лев.	36	70,0–180,0	$108,1 \pm 3,2$	18,9	17,5		
Ширина ВП	1-й период зрелого возраста	Пр.	14	22,1–50,0	$34,0 \pm 1,9$	7,4	21,9	>0,05	–
		Лев.	14	27,5–51,6	$38,2 \pm 1,9$	7,4	19,3		
		Пр.+лев.	28	22,1–51,6	$36,1 \pm 1,4$	7,6	21,0		
	2-й период зрелого возраста	Пр.	47	19,2–47,7	$32,7 \pm 0,8$	5,6	17,0	>0,05	<0,05
		Лев.	47	24,3–48,4	$33,6 \pm 0,8$	5,4	15,9		
		Пр.+лев.	94	19,2–48,4	$33,1 \pm 0,6$	5,5	16,5		
	Пожилой возраст	Пр.	18	7,2–38,8	$29,5 \pm 1,8$	7,5	25,4	>0,05	>0,05
		Лев.	18	22,4–42,7	$32,4 \pm 1,3$	5,6	17,2		
		Пр.+лев.	36	7,2–42,7	$30,9 \pm 1,1$	6,7	21,6		
Длина ВП	1-й период зрелого возраста	Пр.	14	7,2–40,5	$23,4 \pm 3,1$	11,5	49,0	<0,05	–
		Лев.	14	12,0–44,3	$33,8 \pm 2,4$	9,0	26,7		
		Пр.+лев.	28	7,2–44,3	$28,6 \pm 2,2$	11,4	39,9		
	2-й период зрелого возраста	Пр.	47	7,0–45,0	$25,4 \pm 1,3$	8,8	34,7	<0,001	>0,05
		Лев.	47	10,5–57,1	$39,3 \pm 1,6$	10,8	27,6		
		Пр.+лев.	94	7,0–57,1	$32,2 \pm 1,3$	12,1	37,4		
	Пожилой возраст	Пр.	18	8,0–46,4	$27,8 \pm 2,7$	11,4	40,9	>0,05	>0,05
		Лев.	18	18,1–48,2	$33,7 \pm 2,3$	9,9	29,3		
		Пр.+лев.	36	8,0–48,2	$30,8 \pm 1,8$	10,9	35,5		

Примечание. пр. – правое полушарие; лев. – левое полушарие; P1 – значимость различий между параметрами правого и левого полушарий; P2 – значимость различий между обобщенными данными для правого и левого полушарий в смежных возрастных группах.

Анатомия, варианты строения ЛБ изучены более подробно [6]. Известно, что ее протяженность варьирует от 40,8 до 76,8 мм, в среднем составляя 61,6 мм, в левом полушарии она, как правило, длиннее [10, 11]. Наши результаты подтверждают и уточняют эти данные: левая ЛБ длиннее правой в каждой из изученных возрастных групп. Средняя длина ЛБ, полученная на

материале настоящего исследования, больше, чем описана в литературе [10], что может быть связано с методикой измерения данного параметра и региональными особенностями выборки.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования получены средние значения и вариабельность параметров ВП и ЛБ у взрослых людей 22–73 лет с учетом возраста, пола и полушария большого мозга. Более всего длина и ширина ВП подвержены билатеральной изменчивости, в меньшей степени – половой и практически совсем не изменяются с возрастом. Длина ЛБ также характеризуется значимой билатеральной изменчивостью. Вероятно, латерализация размеров ВП и ЛБ связана с расположением в левом полушарии центра Вернике. Полученные сведения детализируют имеющиеся в литературе данные ВП и ЛБ головного мозга человека, дополняя их количественными данными о размерах описанных структур, и представляют интерес для морфологов, занимающихся вопросами структурной организации мозга человека. Детальное знание хирургической анатомии этой области головного мозга человека позволяет верно выбрать вариант хирургического доступа и обеспечивает правильное интраоперационное ориентирование.

Список литературы

1. Быканов А. Е., Пицхелаури Д. И., Добровольский Г. Ф., Шкарубо М. А. Хирургическая анатомия островковой области // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. 2015. № 4. С. 48–60.
2. Geschwind N. Cerebral dominance and anatomic asymmetry // New Engl. J. Med. 1972. Vol. 287. P. 194–195.
3. Жеенбаев Ж. Возрастные изменения ширины слоев коры полей 22, 41 и 42 головного мозга человека в постнатальном онтогенезе // Наука. Образование. Техника. 2017. № 1 (58). С. 97–99.
4. Мамажонов З. А. Анатомия и топография борозд и извилин, цитоархитектоника слуховой коры височной доли головного мозга человека в постнатальном онтогенезе // Новый день в медицине. 2020. № 4 (32). С. 441–444.
5. Ключка В. Н., Розуменко В. Д., Малышева Т. А. [и др.]. Нейрохирургическая анатомия островка и латеральной щели мозга при внутримозговых опухолях: данные литературы и собственный опыт. Первое сообщение. Артерии // Ukrainian Neurosurgical Journal. 2020. Т. 26, № 3. С. 13–21.
6. Дралюк М. Г., Самотесов П. А., Шнякин П. Г. [и др.]. Варианты топографии, скелетотопии и голотопии сильвиевой щели головного мозга человека (обзор литературы) // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2015. Т. 7, № 4. С. 73–80.
7. Gladilin Yu. A., Fomkina O. A., Muzurova L. V. [et al.]. Variability of human cerebral hemispheres temporal operculum // Archiv EuroMedica. 2019. Vol.9, № 1. С. 26–29.
8. Фомкина О. А., Гладилин Ю. А., Музурова Л. В., Сырова О. В. Билатеральная изменчивость размерных характеристик латеральной борозды и височной покрышки в аспекте сопряженности с массой головного мозга и формой черепа // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. 2020. Т. 18, № 4. С. 88–92.
9. Алексеев В. П., Дебец Г. Ф. Краниометрия. Методы антропологических исследований. М. : Наука, 1964. 128 с.
10. Tanriover N., Rhoton A. L. Jr., Kawashima M. Microsurgical anatomy of the insula and sylvian fissure // Journal of neurosurgery. 2004. Vol. 100. С. 891–921.

11. Хачатрян Р. Г. Островковая доля. Эмбриогенез, топографическая анатомия, структурно-функциональная организация, хирургическая микроанатомия (обзор литературы) // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016. № 4 (50). С. 59–74.

References

1. Bykanov A.E., Pitskhelauri D.I., Dobrovol'skiy G.F., Shkarubo M.A. Surgical anatomy of the insular region. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Issues of neurosurgery named after N. N. Burdenko*. 2015;(4):48–60. (In Russ.)
2. Geschwind N. Cerebral dominance and anatomic asymmetry. *New Engl. J. Med.* 1972;287:194–195.
3. Zheenbaev Zh. Age-related changes in the width of the layers of the cortex of fields 22, 41 and 42 of the human brain in postnatal ontogenesis. *Nauka. Obrazovanie. Tekhnika = Science. Education. Technique*. 2017;(1):97–99. (In Russ.)
4. Mamazonov Z.A. Anatomy and topography of grooves and convolutions, cytoarchitectonics of the auditory cortex of the human brain's temporal lobe in postnatal ontogenesis. *Novyy den' v meditsine = A new day in medicine*. 2020;(4):441–444. (In Russ.)
5. Klyuchka V.N., Rozumenko V.D., Malysheva T.A. [et al.]. Neurosurgical anatomy of the islet and lateral fissure of the brain in intracerebral tumors: literature data and personal experience. First message. Arteries. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2020;26(3):13–21.
6. Dralyuk M.G., Samotesov P.A., Shnyakin P.G. [et al.]. Variants of topography, skeletotopy and holotopy of the lateral sulcus of the human brain (literature review). *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni professora A. L. Polenova = The Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*. 2015;7(4):73–80. (In Russ.)
7. Gladilin Yu.A., Fomkina O.A., Muzurova L.V. [et al.]. Variability of human cerebral hemispheres temporal operculum. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):26–29.
8. Fomkina O.A., Gladilin Yu.A., Muzurova L.V., Syrova O.V. Bilateral variability of the dimensional characteristics of the lateral sulcus and temporal operculum in the spectrum of conjugation with the mass of the brain and the shape of the skull. *Morfo-logicheskiy al'manakh imeni V.G. Koveshnikova = Morphological almanac named after V. G. Koveshnikov*. 2020;18(4):88–92. (In Russ.)
9. Alekseev V.P., Debets G.F. *Kraniometriya. Metody antropologicheskikh issledovaniy = Craniometry. Anthropological research methods*. Moscow: Nauka, 1964:128. (In Russ.)
10. Tanriover N., Rhoton A.L.Jr., Kawashima M. Microsurgical anatomy of the insula and sylvian fissure. *Journal of neurosurgery*. 2004;100:891–921.
11. Khachatryan R.G. Insular cortex. Embryogenesis, topographic anatomy, structural and functional organization, surgical microanatomy (literature review). *Neyrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric neurosurgery and neurology*. 2016;(4):59–74. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Юрий Александрович Гладилин

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112)

E-mail: sgmu.anatomy64@yandex.ru

Yuriy A. Gladilin

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of human anatomy, Saratov State Medical
University named after V.I. Razumosky
(112 Bolshaya Kazachya street,
Saratov, Russia)

Ольга Александровна Фомкина

доктор медицинских наук, доцент,
доцент кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казацкая, 112)

E-mail: anatomy_baza2@mail.ru

Людмила Владимировна Музурова

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казацкая, 112)

E-mail: lmuzurova@yandex.ru

Ольга Владимировна Сырова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры анатомии человека,
Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского (Россия,
г. Саратов, ул. Большая Казацкая, 112)

E-mail: olgasirova@list.ru

Ol'ga A. Fomkina

Doctor of medical sciences, associate
professor, associate professor
of the sub-department of human anatomy,
Saratov State Medical University named
after V.I. Razumosky (112 Bolshaya
Kazachya street, Saratov, Russia)

Lyudmila V. Muzurova

Doctor of medical sciences, professor,
professor of the sub-department of human
anatomy, Saratov State Medical University
named after V.I. Razumosky
(112 Bolshaya Kazachya street,
Saratov, Russia)

Ol'ga V. Syrova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of human
anatomy, Saratov State Medical University
named after V.I. Razumosky (112 Bolshaya
Kazachya street, Saratov, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 17.06.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 05.08.2021

Принята к публикации / Accepted 15.08.2021

УДК 611.716.4:617.5

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-8

Морфологические особенности положения нижнечелюстного канала по отношению к корням третьих моляров (обзор литературы)

Е. В. Горячева¹, Л. А. Зюлькина², Е. А. Корецкая³, Е. А. Чесных⁴, Т. Е. Кофова⁵

^{1,2,3,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹Alen85ka@yandex.ru, ²stomatologfs@yandex.ru, ³Kat3974@yandex.ru,

⁴Ekaterina.chesnyh@mail.ru, ⁵sto-kafedra@yandex.ru

Аннотация. Представлен обзор зарубежной и отечественной литературы, посвященной достоверности рентгенологических признаков кортикализации между корнями третьих моляров и нижнечелюстным каналом на орторадикальной панорамной зонографии (Рогацкий Д. В.) (ортопантомография, панорамная томограмма зубных рядов) и наличию или отсутствию «плотного» контакта этих же анатомических структур на конусно-лучевой компьютерной томографии. Изучение вариации строения нижнечелюстного канала и его взаимодействие с корнями третьих моляров на протяжении длительного времени встречало серьезное препятствие из-за сложности проведения достоверной диагностики. В практической стоматологии знание расположения нижнечелюстного канала по отношению к корням третьих моляров очень важно, так как анатомия может быть различной: канал может располагаться вестибулярно, может – язычно, а может оказаться охваченным корнями третьих моляров. В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии проблемы диагностики анатомо-топографического расположения дистопированных, ретинированных, полуретинированных третьих моляров нижней челюсти очень актуальны. На сегодня лучевая диагностика является важным методом обследования. Это обследование можно считать одним из основных методов, поскольку в большинстве случаев окончательный диагноз ставят на основании данных рентгенологического и компьютерного исследования. Правильное определение топографической локации нижнечелюстного канала на этапе планирования стоматологических манипуляций позволяет избежать осложнений как во время, так и после проведения операции в области третьих моляров на нижней челюсти.

Ключевые слова: нижнечелюстной нерв, третий моляр нижней челюсти, конусно-лучевая компьютерная томография

Для цитирования: Горячева Е. В., Зюлькина Л. А., Корецкая Е. А., Чесных Е. А., Кофова Т. Е. Морфологические особенности положения нижнечелюстного канала по отношению к корням третьих моляров (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 77–89. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-8

The morphological features of the mandibular canal position in relation to the third molars' roots (a review of literature)

E.V. Goryacheva¹, L.A. Zyl'kina², E.A. Koretskaya³, E.A. Chesnykh⁴, T.E. Kofova⁵

^{1,2,3,4,5}Penza State University, Penza, Russia

¹Alen85ka@yandex.ru, ²stomatologfs@yandex.ru, ³Kat3974@yandex.ru,

⁴Ekaterina.chesnyh@mail.ru, ⁵sto-kafedra@yandex.ru

© Горячева Е. В., Зюлькина Л. А., Корецкая Е. А., Чесных Е. А., Кофова Т. Е., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. A review of foreign and domestic literature is presented on the reliability of radiological signs of corticalization between the roots of the third molars and the mandibular canal on orthoradial panoramic zonography (Rogatskin D. V.) (orthopantomography, panoramic tomography of the dentition), and the presence or absence of “tight” contact of the same anatomical structures on cone – beam computed tomography. The study of the variation in the structure of the mandibular canal and its interaction with the third molars’ roots for a long time met with a serious obstacle due to the complexity of conducting a reliable diagnosis. In practical dentistry, knowing the location of the mandibular canal in relation to the roots of the third molars is very important, since the anatomy can be different: the canal can be located vestibularly, it can be lingual, and it can be covered by the roots of the third molars. In dentistry and maxillofacial surgery, the problems of diagnosing the anatomical and topographic location of the dystopian, retinated, semi-retinated third molars of the lower jaw are very relevant. Today, radiation diagnostics is an important method of examination. This examination can be considered one of the main methods today, since in most cases the final diagnosis is made on the basis of data from X-ray and computer studies. The correct determination of the topographic location of the mandibular canal at the planning stage of dental manipulations allows you to avoid complications both during and after the operation in the area of the third molars on the lower jaw.

Keywords: mandibular nerve, third mandibular molar, cone-beam computed tomography

For citation: Goryacheva E.V., Zyl'kina L.A., Koretskaya E.A., Chesnykh E.A., Kofova T.E. The morphological features of the mandibular canal position in relation to the third molars’ roots (a review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(3):77–89. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-8

Важность адекватной визуализации анатомических структур на этапе планирования лечения в стоматологии [1] обусловлена непредсказуемым клиническим исходом стоматологических вмешательств. Во время операции по удалению третьих моляров может быть повреждена билатеральная анатомическая структура, а именно нижнечелюстной канал с сосудисто-нервным пучком, состоящим из нижнего альвеолярного нерва, одноименной артерии и вены. Свое физиологическое начало канал берет с нижнечелюстного отверстия, которое находится на внутренней поверхности ветви нижней челюсти и заканчивается на наружной поверхности тела подбородочным отверстием в области корней премоляров. По мнению К. А. Егорова, С. В. Гришина, К. А. Короткова (2007), ход нижнечелюстного канала описывается как нисходящая линия, а в теле нижней челюсти как синусоида, которая в области корней моляров делает изгиб выпуклостью книзу [2]. Поэтому правильная визуализация канала внутри нижней челюсти на этапе планирования и принятия клинического решения по поводу хирургического лечения третьего моляра позволяет избежать одного из осложнений – перфорации стенки нижнечелюстного канала с повреждением всех элементов сосудисто-нервного пучка [3, 4]. Большая часть общих послеоперационных осложнений после экстракции третьих моляров на нижней челюсти являются обратимыми. А. В. Тай, J. R. Zuniga (2007) утверждают, что высока вероятность осложнений, сопровождающихся посттравматической нейропатией, что обусловлено повреждением нижнего альвеолярного (64,4 %) и язычного (28,8 %) нервов [2, 5]. Такие повреждения непосредственно ведут к функциональной потере сенсорной чувствительности в области нижней губы, щеки, подбородка, языка [6–8], в связи с этим возникают нарушения устной речи, сложности с при-

емом пищи и жидкости [9, 10]. Следовательно, появляются серьезные предпосылки для травматических повреждений данных областей [11, 12]. Частота возникновения временной парестезии варьирует от 0,4 до 9,4 % [13–15], однако длительные сенсорные нарушения составляют менее 1 % [16–18]. На первый взгляд, частота таких осложнений совсем невелика, но, как показывает практика, они несут серьезные последствия, которые существенно снижают качество жизни. D. P. Kipp, G. Z. Xu, C. Yang, K. Nakayama (1980) сообщают, что факторы риска возникновения осложнений резко возрастают при наличии «тесного» контакта между корнями третьих моляров и нижнечелюстным каналом [19–21]. Все осложнения после и в процессе оперативного вмешательства (Lübbbers H. T., Matthews F., Damerau G. (2012)) можно свести к минимуму, если начать использовать дополнительные предоперационные методы визуализации [15, 19, 22].

В данном обзоре будет рассмотрена корреляция существующих признаков «тесного» контакта на конусно-лучевой компьютерной томограмме и визуализация этих же признаков на панорамной рентгенограмме. Поиск научной литературы осуществлялся в базах данных Medline, Pubmed, Scopus по ключевым словам *mandibular nerve, third molar of the lower jaw, panoramic tomography of dentition, cone-beam computed tomography*.

Существует малое количество исследований с высокой степенью доказательности о превосходстве конусно-лучевой компьютерной томограммы над панорамной томографией зубных рядов или, наоборот, панорамной томографии над конусно-лучевой компьютерной томограммой при диагностическом обследовании положения нижней челюсти. Для снижения операционного риска и уменьшения длительности операции в челюстно-лицевой области необходима рентгенографическая визуализация, которая является важным моментом для диагностики нижнечелюстного канала по отношению к корням третьих моляров, она предоставляет ценные значения как о топографическом положении зуба, так и о морфологическом, а именно корней, их количестве, а главное – о расположении и близости корней зубов к соседним анатомо-морфологическим структурам [23, 24].

J. P. Rood, B. A. Shehab (1990) отметили на панорамной томограмме (ортопантомографии) зубных рядов семь специфических признаков, которые возможно связать с высоким риском возникновения травмы нижнего альвеолярного нерва при операции удаления зуба. Из них выделили четыре основных признака, которые наблюдаются на ортопантомографии в области корней нижних премоляров и моляров: наличие апикальной тени в области верхушки корня, затемнение костной ткани в области корня зуба (из-за снижения плотности кости); отклонение/наклон корней зуба (резкий изгиб корня вблизи нижнечелюстного канала); сужение корней зубов в месте пересечения нижнечелюстного канала; сдвоенные вершины корней, на которые воздействует нижнечелюстной канал. И три не менее важных показателя «близкого» контакта корней моляров с нижнечелюстным каналом: разрыв стенки нижнечелюстного канала (прерывание белой линии); диверсия нижнечелюстного канала (изменение направления канала в области корней третьих моляров); сужение нижнечелюстного канала (уменьшение диаметра нижнечелюстного канала в местах пересечения его верхушками корней третьих моляров) [23, 25]. Во многих публикациях отмечено, что присутствие этих признаков

на панорамной томографии не всегда говорит о высокой вероятности повреждения нижнего альвеолярного нерва при различных операциях в области третьего моляра [24, 26]. Панорамная томограмма зубных рядов – это зонограмма с толщиной выделенного слоя в среднем до 1 см в центральных отделах и 1,5–3 см в боковых отделах, она является информативным скринингом для оценки анатомических структур между корнями третьего моляра и нижнечелюстным каналом [27]. Положительными свойствами ортопантомографии (ОПТГ) является широкий охват оральных структур, невысокая радиационная нагрузка, относительно низкая цена оборудования, получение одномоментного изображения всей зубочелюстной системы. Но одним из существенных недостатков данного вида визуализации является то, что предоставляется информация только в двух проекциях, ортогональной – под прямым углом, орторадиальной – в прямой проекции, но несмотря на это, ОПТГ имеет низкое разрешение и высокое искажение изображения [28–30]. В таком случае отсутствие кортикализации кости между каналом нижней челюсти и корнями третьих моляров может быть неправильно интерпретировано. С помощью двухмерных методов невозможно правильно определить расположение и ход нижнечелюстного канала (щечный, язычный) к корням либо между корней [31–33]. Это подтверждает ненадежность данного метода диагностики для принятия правильного клинического решения [30].

Конусно-лучевая компьютерная томограмма (КЛКТ) считается новейшим методом для предоперационной диагностики, так как показывает точную объемную визуализацию изображения с возможностью реконструкции, т.е. возможно выполнить комплекс линейных и угловых измерений, проложить любые сечения и получить правильное представление о положении объекта в пространстве, его структуре и соотношении с окружающими анатомическими образованиями. Все изображения могут быть получены через тело нижней челюсти в любой плоскости [34]. Однако из-за высокой стоимости, большей дозы облучения в сравнении с цифровой ортопантомографией конусно-лучевое исследование не всегда является методом выбора для предоперационной диагностики третьих моляров нижней челюсти [24, 33, 34].

F. S. Neves, T. C. Couza (2012) считали, что отсутствие кортикализации можно рассматривать как потерю кортикальной пластинки между корнем зуба и нижнечелюстным каналом. F. S. Neves, T. C. Couza (2012) доказали, что только разрыв стенки нижнечелюстного канала на панорамном обследовании может указывать на статистически значимую связь этих двух анатомических структур и составляет наибольший процент вероятности «тесного» контакта (из 177 зубов на панорамных изображениях, имеющих прерывание стенки нижнечелюстного канала, только 136 компьютерных томограмм имели истинную взаимосвязь нижнечелюстного канала и корней нижних третьих моляров), что соответствовало результату $P < 0,005$ для каждого [24]. В исследованиях A. C. Gomes и др. (2008) [30] не было обнаружено статистически значимой связи между наличием панорамных рентгенографических признаков и возникновением осложнений в виде парестезий после экстракции третьего моляра на нижней челюсти. Тем не менее Ghaeminia H. и др. (2009) [35] доказали, что именно три панорамных признака на ОПТГ (прерывание белой линии, разрыв стенки нижнечелюстного канала; затемнение тканей в области корней и изгиб нижнечелюстного канала) были самыми значимыми в воз-

можном повреждении нижнего альвеолярного нерва при операционных вмешательствах. Другие клинические исследования показали, что отсутствие кортикализации между корнями зуба и нижнечелюстного канала на КЛКТ-изображениях [36, 37] в значительной степени связаны только с такими рентгенологическими признаками, как потемнение тканей в области корней за счет увеличения плотности кости и прерывание белой линии в области нижнечелюстного канала. J. Szalma и соавт. (2009) [38] установили, что послеоперационная парестезия после экстракции зубов «мудрости» возможна при наличии на ортопантомографии прерывания стенки нижнечелюстного канала, диверсии нижнечелюстного канала и присутствии апикальной тени в области верхушки зуба. Мопасо G. и др. (2004) [39] определили важность панорамной томограммы для оценки взаимосвязи нижнечелюстного канала и корней третьего нижнего моляра на основе КЛКТ-изображений. По мнению авторов, 3D-исследование необходимо проводить при наличии на панорамном исследовании потемнения корня в апикальной области, сужения нижнечелюстного канала и нарушения целостности стенки нижнечелюстного канала. Однако стоит отметить, что в некоторых случаях появление апикальной тени может быть связано с истончением или перфорацией лингвальной пластинки с помощью корней зуба, а не с «естественным контактом» нижнечелюстного канала и корней третьих моляров [40, 41]. Y. Nakagawa и др. (2007) [42] отметили на панорамном изображении высокий риск возникновения контакта нижнечелюстного канала и корней зубов при отсутствии белой линии или ее прерывание. Однако такая связь не подтвердилась на КЛКТ в исследованиях K. Nakamori (2008) и др. [43].

Из анализа А. З. Бармуцкой, И. К. Каснерик, А. И. Рубаха (2015) об информативности КЛКТ и ОПТГ при изучении анатомо-топографического взаиморасположения нижнечелюстного канала по отношению к корням третьих моляров были сделаны следующие выводы: ОПТГ – корни 43 зубов (45 %) находились в проекции нижнечелюстного канала и имели утолщение кости в области верхушек зубов, а корни 52 зубов – вне его проекции. Из 52 зубов, корни которых по данным панорамной визуализации были вне проекции канала, на КЛКТ – вне канала было 36 зубов (69 %). Из этих зубов в 56 % случаев корни располагались над каналом, в 27 % прилегали к верхней стенке нижнечелюстного канала; в 13 % – латеральнее канала, а в 4 % – вовсе были в нижнечелюстном канале. Однако корни 43 зубов, которые по ОПТГ были в проекции нижнечелюстного канала, на КЛКТ – 62 % вне канала, из них над каналом – 16 %, латеральнее – 30 %, медиальнее – 16 %. Корни 14 зубов (33 %) – прилегали к верхней стенке нижнечелюстного канала, корни 2 зубов (5 %) находились в канале [44].

В большинстве случаев КЛКТ считается более надежным методом, чем панорамная визуализация для оценки количества корней [28]. L. H. Matzen (2013) и др. [45] сравнили панорамную зонограмму с конусно-лучевой компьютерной томограммой и обнаружили, что оба метода важны для изучения угла зубов, морфологии корней зубов. Однако было установлено, что КЛКТ превосходит панорамную визуализацию в оценке конфигурации корней в буккально-язычном направлении (корональная плоскость). В 2013 г. L. H. Matzen, S. Schou и др. установили, что если на панорамных изображениях присутствует нарушение рентгеноконтрастных границ нижнечелюст-

го канала и/или изгиб канала и/или сужение просвета канала, то вероятность плотного контакта костных структур на КЛКТ будет выше в 1,6 раза [45]. В своем обзоре М. Е. Guerrero (2011) и др. [46] провели исследование по диагностической точности КЛКТ. Исследование показало, что КЛКТ значительно превосходит изображения панорамной визуализации в прогнозировании воздействия на сосудисто-нервный пучок при операции удаления третьего моляра [47].

Z. Dalili, P. Mahjoub (2011) и др. [33] показали присутствие апикальной тени на 5 из 43 изображений панорамной томографии, а отсутствие кортикальной пластинки между корнями третьих моляров и нижнечелюстным каналом обнаружено на 33 из 43, но на изображениях компьютерной томограммы, а также на конусно-лучевом изображении в 28 случаях – без наличия кортикальной кости, а в 5 случаях на КЛКТ были интерпретированы без разделения анатомических структур, следовательно общее значение между наличием затемнения костной ткани в области корней на панорамных изображениях и отсутствие кортикальной пластины в области корней зубов и нижнечелюстным каналом было в 15,2 % случаев [37].

В своем клиническом обзоре L. H. Matzen, J. Christensen, H. Hintze (2013) и др. [48] провели оценку влияния КЛКТ на правильный выбор метода хирургического лечения на этапе планирования (коронэктомия либо полное удаление) третьего моляра нижней челюсти. Первый план лечения был составлен только на основе изображений ОПТГ. После этого были доступны КЛКТ-данные пациентов и проведено повторное планирование, по которому и было принято клиническое решение в дальнейшем. Следует отметить, что план лечения поменялся в 12 % случаев. В 15 случаев после КЛКТ план хирургического лечения поменялся – от полного удаления зуба до коронэктомии; в 7 случаях это было наоборот: вместо коронэктомии решили прибегнуть к полному удалению зуба. Исследователи провели анализ факторов, определяющих выбор клинического решения, и сделали вывод, что наиболее важным фактором для выбора коронэктомии было отсутствие на конусно-лучевой компьютерной томографии кортикальной пластинки между корнями третьих моляров и нижнечелюстным каналом. Естественно одного этого показателя на КЛКТ было недостаточно, чтобы принять решение о коронэктомии. Здесь также присутствовали и другие признаки, а именно: сужение просвета нижнечелюстного канала и то, что канал был изогнут [48].

H. Ghaeminia, G. J. Meijer (2011) и др. [49] сделали вывод, что КЛКТ способствовал «оптимальной» оценке риска и, как следствие, более адекватному хирургическому планированию.

Таким образом, из анализа научных источников следует отметить, что конусно-лучевая компьютерная томография имеет меньшую неточность в визуализации костных структур, следовательно большее значение в практической стоматологии перед панорамной томографией зубных рядов. Основная (большая) часть проведенных исследований свидетельствует о том, что конусно-лучевая компьютерная томография в значительной степени меняет исход лечения. КЛКТ является многообещающим диагностическим методом для ряда задач в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, включая оценку третьего моляра, нижнечелюстного канала и других анатомо-морфологических структур. Проведение КЛКТ целесообразно и важно для профилакти-

ки постоперационных осложнений и правильного принятия клинического решения. Внедрение компьютерных технологий в предоперационном периоде поддерживает клинициста и делает план лечения пациента более верным.

Список литературы

1. Kalmin O. V., Ilyunina O. O., Ziulkina L. A., Kapralova G. A., Koretskaya E. A. Morphological Features of the Incisive Canal in Patients of the First Adult Age // *La Prensa Medica Argentina*. 2019. Vol. 105, № 9. P. 538–545.
2. Егоров К. А., Гришин С. В., Коротков К. А. Анатомо-топографические особенности нижнечелюстного канала // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2007. № 7. С. 257.
3. Хоббек Д. А., Уотсон Р. М., Сизн Л. Дж. Дж. Руководство по дентальной имплантологии : пер с англ. 2-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2010. 224 с.
4. Juodzbals G. I., Wang H. L., Sabalys G., Sidlauskas A., Galindo- Moreno P. Inferior alveolar nerve injury associated with implant surgery // *Clin. Oral Implants Res*. 2013. Vol. 24, № 2. P. 183–190.
5. Tay A. B., Zuniga J. R. Clinical characteristics of trigeminal nerve injury referrals to a university centre // *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007. Vol. 36. P. 922–927.
6. Dempf R., Hausamen J. E. Lesions of the inferior alveolar nerve arising from endodontic treatment // *Aust Endod J*. 2000. Vol. 26. № 2. P. 67–71.
7. Tilotta-Yasukava F., Milot S. E. L., Haddioui A., Bravetti P., Gaudy J. F., Labiomandibular paresthesia caused by endodontic treatment: an anatomic and clinical study // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006. Vol. 102, № 4. P. 47–59.
8. Mohammadi Z. Endodontics-related paresthesia of the mental and inferior alveolar nerves: an updated review // *J Can Dent Assoc*. 2010. Vol. 76. P. 117.
9. Tufekcioglu S., Delilbasi C., Gurler G., Dilaver E., Ozer N. Is 2mm a safe distance from the inferior alveolar canal to avoid neurosensory complications in implant surgery // *Nigerian J. of Clinical Practice*. 2017. Vol. 20, № 3. P. 274–277.
10. Libersa P., Savignat M., Tonnel A. Neurosensory disturbances of the inferior alveolar nerve: a retrospective study of complaints in a 10-year period // *J Oral Maxillofac Surg*. 2007. Vol. 65. P. 1486–1489.
11. Better H., Abromowitz I., Shlomi B., Kahn A., Levy Y., Shaham A., Chashu G. The presurgical workup before third molar surgery: how much is enough. Sensory nerve impairment following mandibular third molar surgery // *Oral Maxillofac Surg*. 2004. Vol. 62. P. 689–692.
12. Blondeau F., Daniel N. G. Extraction of IMTM: postoperative complications and their risk factors // *J Can Den Assoc*. 2007. Vol. 73. P. 325.
13. Rood J. P. Permanent damage to inferior alveolar and lingual nerves during the removal of IMTM. Comparison of two methods of bone removal // *Br Dent J*. 1992. Vol. 172. P. 108–110.
14. Gülicher D., Gerlach K. L. Sensory impairment of the lingual and inferior alveolar nerves following removal of IMTM // *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001. Vol. 30. P. 306–312.
15. Eyrych G., Seifert B., Matthews F., Matthiessen U., Heusser C. K., Kruse A. L., Obwegeser J.A., Lübbers H.T. 3-Dimensional imaging for lower third molars: is there an implication for surgical removal // *J Oral Maxillofac Surg*. 2011. Vol. 69. P. 1867–1872.
16. Valmaseda-Castellón E., Berini-Aytés L., Gay-Escoda C. Inferior alveolar nerve damage after lower third molar surgical extraction: a prospective study of 1117 surgical extractions // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001. Vol. 92. P. 377–383.
17. Xu G. Z., Yang C., Fan X. D., Yu C. Q., Cai X. Y., Wang Y. Anatomic relationship between impacted third mandibular molar and the mandibular canal as the risk factor of inferior alveolar nerve injury // *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013. Vol. 51. P. 215–219.

18. Kipp D. P., Goldstein B. H., Weiss W. W. Dysesthesia after mandibular third molar surgery: a retrospective study and analysis of 1,377 surgical procedures // JADA. 1980. Vol. 100. P. 185–192.
19. Monaco G., Montevecchi M., Bonetti G. A., Gatto M. R., Checchi L. Reliability of panoramic radiography in evaluating the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars // JADA. 2004. Vol. 135, № 3. P. 312–318.
20. Nakayama K., Nonoyama M., Takaki Y., Kagawa T., Yuasa K., Izumi K., Ozeki S., Ikebe T. Assessment of the relationship between IMTM and inferior alveolar nerve with dental 3-dimensional computed tomography // J Oral Maxillofac Surg. 2009. Vol. 67. P. 2587–2591.
21. Sedaghatfar M., August M. A., Dodson T. B. Panoramic radiographic findings as predictors of inferior alveolar nerve exposure following third molar extraction // J Oral Maxillofac Surg. 2005. Vol. 63. P. 3–7.
22. Lübbers H. T., Matthews F., Damerau G., Kruse A. L., Obwegeser J. A., Grätz K. W., Eyריך G. K. No plane is the best one-the volume is! // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012. Vol. 113. P. 421.
23. Blaeser B. F., August M. A., Donoff R. B., Kaban L. B., Dodson T. B. Panoramic radiography risk factors for inferior alveolar nerve injury after third molar extraction // J Oral Maxillofac Surg. 2003. Vol. 61. P. 417–421.
24. Neves F. S., Souza T. C., Almeida S. M., Haiter-Neto F., Freitas D. Q., Bo'scolo F. N. [et al.]. Correlation of panoramic radiography and cone beam CT findings in the assessment of the relationship between impacted mandibular third molars and the mandibular canal // Article in Dentomaxillofacial Radiology. 2012. Vol. 41. P. 553–557.
25. Rood J. P., Shehab B. A. The radiological prediction of inferior alveolar nerve injury during third molar surgery // Br J Oral Maxillofac Surg. 1990. Vol. 28. P. 20–25.
26. Vinay Kumar K., Ashwini P., Moni T., Rushira N., Kesidi S. Objectivity and reliability of panoramic radiographic signs and cone-beam computed tomography in the assessment of a superimposed relationship between the impacted mandibular third molars and mandibular nerve: A comparative study // J Indian Acad Oral Maxillofac Radiol. 2017. Vol. 29. P. 100–105.
27. Рogaцкий Д. В. Панорамная томография зубных рядов : метод. рекоменд. СПб. : Человек, 2010. С. 3–4.
28. Suomalainen A., Vent'ä I., Mattila M., Turtola L., Vehmas T., Peltola J. S. Reliability of CBCT and other radiographic methods in preoperative evaluation of lower third molars // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010. Vol. 109. P. 276–284.
29. Maegawa H., Sano K., Kitagawa Y., Ogasawara T., Miyauchi K., Sekine J. [et al.]. Preoperative assessment of the relationship between the mandibular third molar and the mandibular canal by axial computed tomography with coronal and sagittal reconstruction // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003. Vol. 96. P. 639–646.
30. Gomes A. C., Vasconcelos B. G. E., Silva E. D. O., Caldas A. F., Neto I. V. P. Sensitivity and specificity of pantomography to predict inferior alveolar nerve damage during extraction of impacted lower third molars // J Oral Maxillofac Surg. 2008. Vol. 66. P. 256–259.
31. Maglione M., Costantinides F., Bazzocchi G. Classification of impacted mandibular third molars on cone-beam CT images // J Clin Exp Dent. 2015. Vol. 7. P. 224–231.
32. Latt M., Chewpreecha P., Wongsirichat N. Prediction of difficulty in impacted lower third molars extraction: Review of literature // M Dent J. 2015. Vol. 35. P. 281–290.
33. Dalili Z., Mahjoub P., Sigaroudi A.K. Comparison between cone beam computed tomography and panoramic radiography in the assessment of the relationship between the mandibular canal and impacted class C mandibular third molars // Dent Res J (Isfahan). 2011. Vol. 8. P. 203–210.
34. Kositbowornchai S., Densiri-Aksorn W., Piumthanaroj P. Ability of two radiographic methods to identify the closeness between the mandibular third molar root and the inferior alveolar canal: A pilot study // Dentomaxillofac Radiol. 2010. Vol. 39. P. 79–84.

35. Ghaeminia H., Meijer G. J., Soehardi A., Borstlap W. A., Mulder J., Berge' S. J. Position of the impacted third molar in relation to the mandibular canal. Diagnostic accuracy of cone beam computed tomography compared with panoramic radiography // *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009. Vol. 38. P. 964–971.
36. De Melo Albert D. G., Gomes A. C., do Egito Vasconcelos B. C., de Oliveira e Silva E. D., Holanda G. Z. Comparison of orthopantomographs and conventional tomography images for assessing the relationship between impacted lower third molars and the mandibular canal // *J Oral Maxillofac Surg.* 2006. Vol. 64. P. 1030–1037.
37. Jhamb A., Dolas R., Pandilwar P., Mohanty S. Comparative efficacy of spiral computed tomography and orthopantomography in preoperative detection of relation of inferior alveolar neurovascular bundle to the impacted mandibular third molar // *J Oral Maxillofac Surg.* 2009. Vol. 67. P. 58–66.
38. Szalma J., Lempel E., Jeges S., Szabo' G., Olasz L. The prognostic value of panoramic radiography of inferior alveolar nerve damage after mandibular third molar removal: retrospective study of 400 cases // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009. Vol. 109. P. 294–302.
39. Monaco G., Montevecchi M., Bonetti G. A., Gatto M. R., Checchi L. Reliability of panoramic radiography in evaluating the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars // *J Am Dent Assoc.* 2004. Vol. 135. P. 312–318.
40. Mahasantipiya P. M., Savage N. W., Monsour P. A. J, Wilson R. J. Narrowing of the dental canal in relation to the lower third molars // *Dentomaxillofac Radiol.* 2005. Vol. 34. P. 154–163.
41. Ohman A., Kivijarvi K., Blomback U., Flygare L. Pre-operative radiographic evaluation of lower third molars with computed tomography // *Dentomaxillofac Radiol.* 2006. Vol. 35. P. 30–35.
42. Nakagawa Y., Ishii H., Nomura Y., Watanabe N. Y., Hoshiba D., Kobayashi K. [et al.]. Third molar position: reliability of panoramic radiography // *J Oral Maxillofac Surg.* 2007. Vol. 65. P. 1303–1308.
43. Nakamori K., Fujiwara K., Miyazaki A., Tomihara K., Tsuji M., Nakai M. [et al.]. Clinical assessment of the relationship between the third molar and the inferior alveolar canal using panoramic images and computed tomography // *J Oral Maxillofac Surg.* 2008. Vol. 66. P. 2308–2313.
44. Бармуцкая А. З., Каснерик И. К., Рубаха А. И. Анализ информативности конусно-лучевой компьютерной томографии и ортопантомографии при изучении третьих моляров нижней челюсти // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке».* М., 2015. С. 135–139.
45. Matzen L. H., Christensen J., Hintze H., Schou S., Wenzel A. Diagnostic accuracy of panoramic radiography, stereo-scanography and cone beam CT for assessment of mandibular third molars before surgery // *Acta Odontol Scand.* 2013. Vol. 71. P. 1391–1398.
46. Guerrero M. E., Shahbazian M., Elsiens Bekkering G., Nackaerts O., Jacobs R., Horner K. The diagnostic efficacy of cone beam CT for impacted teeth and associated features: a systematic review // *J Oral Rehabil.* 2011. Vol. 38. P. 208–216.
47. Tantanapornkul W., Okouchi K., Fujiwara Y., Yamashiro M., Maruoka Y., Ohbayashi N. et al. A comparative study of conebeam computed tomography and conventional panoramic radiography in assessing the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007. Vol. 103. P. 253–259.
48. Matzen L. H., Christensen J., Hintze H., Schou S., Wenzel A. Influence of cone beam CT on treatment plan before surgical intervention of mandibular third molars and impact of radiographic factors on deciding on coronectomy vs surgical removal // *Dentomaxillofac Radiol.* 2013. Vol. 42. P. 688–703.
49. Ghaeminia H., Meijer G. J., Soehardi A., Borstlap W. A., Mulder J., Vlijmen O. [et al.]. The use of cone beam CT for the removal of wisdom teeth changes the surgical ap-

proach compared with panoramic radiography: a pilot study // *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011. Vol. 40. P. 834–839.

References

1. Kalmin O.V., Ilyunina O.O., Ziulkina L.A., Kapralova G.A., Koretskaya E.A. Morphological Features of the Incisive Canal in Patients of the First Adult Age. *La Prensa Medica Argentina*. 2019;105(9):538–545.
2. Egorov K.A., Grishin S.V., Korotkov K.A. The anatomical and topographic features of the mandibular canal. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» = Electronic scientific and educational bulletin "Health and education in the 21st century"*. 2007;(7):257. (In Russ.)
3. Khobkek D.A., Uotson R.M., Sizm L.Dzh.Dzh. *Rukovodstvo po dental'noy implantologii: per s angl. = Dental implantology guide: translated from English*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2010:224. (In Russ.)
4. Juodzbalys G.I., Wang H.L., Sabalys G., Sidlauskas A., Galindo- Moreno P. Inferior alveolar nerve injury associated with implant surgery. *Clin. Oral Implants Res*. 2013;24(2):183–190.
5. Tay A. B., Zuniga J. R. Clinical characteristics of trigeminal nerve injury referrals to a university centre. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36:922–927.
6. Dempf R., Hausamen J.E. Lesions of the inferior alveolar nerve arising from endodontic treatment. *Aust Endod J*. 2000;26(2):67–71.
7. Tilotta-Yasukava F., Milot S.E.L., Haddioui A., Bravetti P., Gaudy J.F., Labioman-dibular paresthesia caused by endodontic treatment: an anatomic and clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(4):47–59.
8. Mohammadi Z. Endodontics-related paresthesia of the mental and inferior alveolar nerves: an updated review. *J Can Dent Assoc*. 2010;76:117.
9. Tufekcioglu S., Delilbasi C., Gurler G., Dilaver E., Ozer N. Is 2mm a safe distance from the inferior alveolar canal to avoid neurosensory complications in implant surgery. *Nigerian J. of Clinical Practice*. 2017;20(3):274–277.
10. Libersa P., Savignat M., Tonnel A. Neurosensory disturbances of the inferior alveolar nerve: a retrospective study of complaints in a 10-year period. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:1486–1489.
11. Better H., Abromowitz I., Shlomi B., Kahn A., Levy Y., Shaham A., Chashu G. The presurgical workup before third molar surgery: how much is enough. Sensory nerve impairment following mandibular third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:689–692.
12. Blondeau F., Daniel N.G. Extraction of IMTM: postoperative complications and their risk factors. *J Can Den Assoc*. 2007;73:325.
13. Rood J.P. Permanent damage to inferior alveolar and lingual nerves during the removal of IMTM. Comparison of two methods of bone removal. *Br Dent J*. 1992;172:108–110.
14. Gülicher D., Gerlach K.L. Sensory impairment of the lingual and inferior alveolar nerves following removal of IMTM. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30:306–312.
15. Eyrich G., Seifert B., Matthews F., Matthiessen U., Heusser C.K., Kruse A.L., Obwegeser J.A., Lübbers H.T. 3-Dimensional imaging for lower third molars: is there an implication for surgical removal. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:1867–1872.
16. Valmaseda-Castellón E., Berini-Aytés L., Gay-Escoda C. Inferior alveolar nerve damage after lower third molar surgical extraction: a prospective study of 1117 surgical extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92:377–383.
17. Xu G.Z., Yang C., Fan X.D., Yu C.Q., Cai X.Y., Wang Y. Anatomic relationship between impacted third mandibular molar and the mandibular canal as the risk factor of inferior alveolar nerve injury. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51:215–219.

18. Kipp D.P., Goldstein B.H., Weiss W.W. Dysesthesia after mandibular third molar surgery: a retrospective study and analysis of 1,377 surgical procedures. *JADA*. 1980;100:185–192.
19. Monaco G., Montevicchi M., Bonetti G.A., Gatto M.R., Checchi L. Reliability of panoramic radiography in evaluating the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars. *JADA*. 2004;135(3):312–318.
20. Nakayama K., Nonoyama M., Takaki Y., Kagawa T., Yuasa K., Izumi K., Ozeki S., Ikebe T. Assessment of the relationship between IMTM and inferior alveolar nerve with dental 3-dimensional computed tomography. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:2587–2591.
21. Sedaghatfar M., August M.A., Dodson T.B. Panoramic radiographic findings as predictors of inferior alveolar nerve exposure following third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:3–7.
22. Lübbers H.T., Matthews F., Damerau G., Kruse A.L., Obwegeser J.A., Grätz K.W., Eyrich G.K. No plane is the best one-the volume is! *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113:421.
23. Blaeser B.F., August M.A., Donoff R.B., Kaban L.B., Dodson T.B. Panoramic radiography risk factors for inferior alveolar nerve injury after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:417–421.
24. Neves F.S., Souza T.C., Almeida S.M., Haiter-Neto F., Freitas D.Q., Bo'scolo F.N. [et al.]. Correlation of panoramic radiography and cone beam CT findings in the assessment of the relationship between impacted mandibular third molars and the mandibular canal. *Article in Dentomaxillofacial Radiology*. 2012;41:553–557.
25. Rood J.P., Shehab B.A. The radiological prediction of inferior alveolar nerve injury during third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1990;28:20–25.
26. Vinay Kumar K., Ashwini P., Moni T., Rushira N., Kesidi S. Objectivity and reliability of panoramic radiographic signs and cone-beam computed tomography in the assessment of a superimposed relationship between the impacted mandibular third molars and mandibular nerve: A comparative study. *J Indian Acad Oral Maxillofac Radiol*. 2017;29:100–105.
27. Rogatskin D.V. *Panoramnaya tomografiya zubnykh ryadov: metod. rekomend = Panoramic tomography of the dentition: methodological recommendations*. Saint Petersburg: Chelovek, 2010:3–4. (In Russ.)
28. Suomalainen A., Vent'a I., Mattila M., Turtola L., Vehmas T., Peltola J.S. Reliability of CBCT and other radiographic methods in preoperative evaluation of lower third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:276–284.
29. Maegawa H., Sano K., Kitagawa Y., Ogasawara T., Miyauchi K., Sekine J. [et al.]. Pre-operative assessment of the relationship between the mandibular third molar and the mandibular canal by axial computed tomography with coronal and sagittal reconstruction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96:639–646.
30. Gomes A.C., Vasconcelos B.G.E., Silva E.D.O., Caldas A.F., Neto I.V.P. Sensitivity and specificity of pantomography to predict inferior alveolar nerve damage during extraction of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66:256–259.
31. Maglione M., Costantinides F., Bazzocchi G. Classification of impacted mandibular third molars on cone-beam CT images. *J Clin Exp Dent*. 2015;7: 224–231.
32. Latt M., Chewpreecha P., Wongsirichat N. Prediction of difficulty in impacted lower third molars extraction: Review of literature. *M Dent J*. 2015;35:281–290.
33. Dalili Z., Mahjoub P., Sigaroudi A.K. Comparison between cone beam computed tomography and panoramic radiography in the assessment of the relationship between the mandibular canal and impacted class C mandibular third molars. *Dent Res J (Isfahan)*. 2011;8:203–210.
34. Kositbowornchai S., Densiri-Aksorn W., Piumthanaroj P. Ability of two radiographic methods to identify the closeness between the mandibular third molar root and the inferior alveolar canal: A pilot study. *Dentomaxillofac Radiol*. 2010;39:79–84.

35. Ghaeminia H., Meijer G.J., Soehardi A., Borstlap W.A., Mulder J., Berge' S.J. Position of the impacted third molar in relation to the mandibular canal. Diagnostic accuracy of cone beam computed tomography compared with panoramic radiography. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38:964–971.
36. De Melo Albert D.G., Gomes A.C., do Egito Vasconcelos B.C., de Oliveira e Silva E.D., Holanda G.Z. Comparison of orthopantomographs and conventional tomography images for assessing the relationship between impacted lower third molars and the mandibular canal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1030–1037.
37. Jhamb A., Dolas R., Pandilwar P., Mohanty S. Comparative efficacy of spiral computed tomography and orthopantomography in preoperative detection of relation of inferior alveolar neurovascular bundle to the impacted mandibular third molar. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:58–66.
38. Szalma J., Lempel E., Jeges S., Szabo' G., Olasz L. The prognostic value of panoramic radiography of inferior alveolar nerve damage after mandibular third molar removal: retrospective study of 400 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;109:294–302.
39. Monaco G., Montevecchi M., Bonetti G.A., Gatto M.R., Checchi L. Reliability of panoramic radiography in evaluating the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars. *J Am Dent Assoc.* 2004;135:312–318.
40. Mahasantipiya P.M., Savage N.W., Monsour P.A.J., Wilson R.J. Narrowing of the dental canal in relation to the lower third molars. *Dentomaxillofac Radiol.* 2005;34:154–163.
41. Ohman A., Kivijarvi K., Blomback U., Flygare L. Pre-operative radiographic evaluation of lower third molars with computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35:30–35.
42. Nakagawa Y., Ishii H., Nomura Y., Watanabe N.Y., Hoshiba D., Kobayashi K. [et al.]. Third molar position: reliability of panoramic radiography. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1303–1308.
43. Nakamori K., Fujiwara K., Miyazaki A., Tomihara K., Tsuji M., Nakai M. [et al.]. Clinical assessment of the relationship between the third molar and the inferior alveolar canal using panoramic images and computed tomography. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:2308–2313.
44. Barmutskaya A.Z., Kasnerik I.K., Rubakha A.I. Analysis of the information content of cone-beam computed tomography and orthopantomography in the study of the third molars of the mandible. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» = Electronic scientific and educational bulletin "Health and Education in the 21st century"*. Moscow, 2015:135–139. (In Russ.)
45. Matzen L.H., Christensen J., Hintze H., Schou S., Wenzel A. Diagnostic accuracy of panoramic radiography, stereo-scanography and cone beam CT for assessment of mandibular third molars before surgery. *Acta Odontol Scand.* 2013;71:1391–1398.
46. Guerrero M.E., Shahbazian M., Elsiens Bekkering G., Nackaerts O., Jacobs R., Horner K. The diagnostic efficacy of cone beam CT for impacted teeth and associated features: a systematic review. *J Oral Rehabil.* 2011;38:208–216.
47. Tantanapornkul W., Okouchi K., Fujiwara Y., Yamashiro M., Maruoka Y., Ohbayashi N. [et al.]. A comparative study of conebeam computed tomography and conventional panoramic radiography in assessing the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:253–259.
48. Matzen L.H., Christensen J., Hintze H., Schou S., Wenzel A. Influence of cone beam CT on treatment plan before surgical intervention of mandibular third molars and impact of radiographic factors on deciding on coronectomy vs surgical removal. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013;42:688–703.

49. Ghaeminia H., Meijer G.J., Soehardi A., Borstlap W.A., Mulder J., Vlijmen O. [et al.]. The use of cone beam CT for the removal of wisdom teeth changes the surgical approach compared with panoramic radiography: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:834–839.

Информация об авторах / Information about the authors

Елена Владимировна Горячева

ассистент кафедры стоматологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: Alen85ka@yandex.ru

Elena V. Goryacheva

Assistant of the sub-department of dentistry,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Лариса Алексеевна Зюлькина

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой стоматологии,
декан факультета стоматологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: stomatologfs@yandex.ru

Larisa A. Zyul'kina

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of dentistry, dean of the faculty of dentistry,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Екатерина Александровна Корецкая

старший преподаватель кафедры
стоматологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: Kat3974@yandex.ru

Ekaterina A. Koretskaya

Senior lecturer of the sub-department
of dentistry, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Екатерина Александровна Чесных

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: Ekaterina.chesnyh@mail.ru

Ekaterina A. Chesnykh

Student, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Татьяна Евгеньевна Кофова

студентка, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: sto-kafedra@yandex.ru

Tat'yana E. Kofova

Student, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 22.05.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 05.07.2021

Принята к публикации / Accepted 20.07.2021

УДК 616.715.28

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-9

Морфология большого небного канала и большого небного отверстия у женщин первого периода зрелого возраста

О. В. Калмин¹, А. В. Ефремова², Л. А. Зюлькина³

^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹kalmin_ov@pnzgu.ru, ²nastasya.efremova.87@list.ru, ³stomatologfs@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Целью исследования явилось изучение анатомических особенностей большого небного отверстия и большого небного канала у женщин первого периода зрелого возраста. *Материалы и методы.* Объектом исследования стали 132 женщины первого периода зрелого возраста (от 21 до 35 лет). Изучали размерные характеристики большого небного отверстия и его форму, размерные характеристики большого небного канала и его форму. *Результаты.* Установлено, что медио-дистальный диаметр большого небного отверстия составлял справа – $3,02 \pm 0,63$ мм; слева – $3,04 \pm 0,64$ мм; передне-задний диаметр составлял справа – $4,99 \pm 0,72$ мм, слева – $5,09 \pm 0,74$ мм. Медио-дистальный диаметр большого небного отверстия слева статистически значимо больше, чем справа на 0,7 %; передне-задний диаметр большого небного отверстия слева больше, чем справа на 2 % ($p < 0,01$). Было выявлено 11 форм большого небного отверстия: овальная, вытянутая в передне-заднем направлении; овальная, вытянутая в медио-дистальном направлении; округлая; полукруглая; каплевидная; овоидная; треугольная; серповидная; винтообразная; ромбовидная; бобововидная. Чаще всего выявлялась овальная форма большого небного отверстия, вытянутая в передне-заднем направлении, реже всего – винтообразная. Длина большого небного канала составляла справа $31,9 \pm 2,7$ мм; слева – $30,3 \pm 2,9$ мм. Установлено, что длина большого небного канала справа статистически значимо больше, чем слева на 2,7 % ($p < 0,01$). Билатеральные различия диаметров большого канала в верхней, средней, нижней трети были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Выявлены 6 форм большого небного канала: серповидная; волнообразная; форма песочных часов; воронкообразная форма с изгибом в нижней трети; канал прямой и зигзагообразной формы. Чаще всего выявлялась серповидная форма большого небного канала, реже всего – канал воронкообразной формы с изгибом в нижней трети. *Выводы.* Большой небный канал и большое небное отверстие обладают выраженной изменчивостью размеров и формы. Большой небный канал обладает выраженными билатеральными различиями длины, большое небное отверстие обладает выраженными билатеральными различиями медио-дистального и передне-заднего диаметров.

Ключевые слова: большой небный канал, большое небное отверстие, конусно-лучевая компьютерная томография

Для цитирования: Калмин О. В., Ефремова А. В., Зюлькина Л. А. Морфология большого небного канала и большого небного отверстия у женщин первого периода зрелого возраста // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 90–98. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-9

The morphology of the greater palatine canal and the greater palatine foramen in women of the first adulthood period

© Калмин О. В., Ефремова А. В., Зюлькина Л. А., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

O.V. Kalmin¹, A.V. Efremova², L.A. Zyl'kina³^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia¹kalmin_ov@pnzgu.ru, ²nastasya.efremova.87@list.ru, ³stomatologfs@yandex.ru

Abstract. Background. The purpose of the research is to study the anatomical features of the greater palatine foramen and the greater palatine canal in women of the first adulthood period. **Materials and methods.** The object of the study is 132 women of the first adulthood period (from 21 to 35 years). We studied the size characteristics of the greater palatine foramen and its shape; the size characteristics of the greater palatine canal and its shape. **Results.** It was found that the medio-distal diameter of the greater palatine foramen was 3.02 ± 0.63 mm on the right; 3.04 ± 0.64 mm on the left; the antero-posterior diameter was 4.99 ± 0.72 mm on the right, and 5.09 ± 0.74 mm on the left. The medio-distal diameter of the greater palatine foramen on the left is statistically significantly larger than on the right by 0.7 %; the antero-posterior diameter of the greater palatine foramen on the left is larger than on the right by 2 % ($p < 0.01$). 11 forms of the greater palatine foramen were identified: oval, elongated in the antero-posterior direction; oval, elongated in the medio-distal direction; rounded; semicircular; teardrop-shaped; ovoid; triangular; crescent-shaped; helical; diamond-shaped; bean-shaped. Mostly, the oval shape of the greater palatine foramen was revealed, elongated in the antero-posterior direction, less often-helical. The length of the greater palatine canal was 31.9 ± 2.7 mm on the right; 30.3 ± 2.9 mm on the left. It was found that the length of the greater palatine canal on the right is statistically significantly greater than on the left by 2.7 % ($p < 0.01$). Bilateral differences in the diameters of the greater palatine canal in the upper, middle, and lower third were statistically unreliable ($p > 0.05$). 6 forms of the greater palatine canal were identified: sickle-shaped; wave-shaped; hourglass shape; funnel shape with a bend in the lower third; channel straight and zigzag shape. Mostly, the sickle-shaped form of the greater palatine canal was detected, less often-the funnel-shaped channel with a bend in the lower third. **Conclusions.** The greater palatine canal and the greater palatine foramen have pronounced variability in size and shape. The greater palatine canal has pronounced bilateral differences in length; the greater palatine foramen has pronounced bilateral differences in medio-distal and antero-posterior diameters.

Keywords: greater palatine canal, greater palatine foramen, cone-beam computed tomography

For citation: Kalmin O.V., Efremova A.V., Zyl'kina L.A. The morphology of the greater palatine canal and the greater palatine foramen in women of the first adulthood period. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(3):90–98. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-9

Введение

Знание размерных характеристик большого небного отверстия и большого небного канала имеет важное значение при планировании и проведении оперативных вмешательств в заднебоковых отделах верхней челюсти, а также при проведении блокад крылонебного ганглия небным доступом [1, 2].

На сегодня анестезия в области большого небного отверстия широко применяется как самостоятельная процедура при удалении зубов, а также как дополнительное обезболивание при устранении oroантральных/носовых свищей, при заборе трансплантатов с неба [3, 4]. Немаловажное значение размерных характеристик большого небного отверстия и большого небного канала имеет и в практике оториноларингологов, офтальмологов, где блокада

крылонебного ганглия применяется как вспомогательное пособие при оперативных вмешательствах на придаточных пазухах полости носа и оперативных вмешательствах на области орбиты [5, 6]. Кроме того, следует отметить, что размерные характеристики большого небного канала имеют важное прикладное значение при проведении блокад крылонебного ганглия небным доступом при лечении атипичной головной боли [5, 6]. В современной литературе недостаточно освещен вопрос о размерных характеристиках большого небного отверстия и большого небного канала у женщин первого периода зрелого возраста.

Таким образом, целью исследования явилось изучение анатомических особенностей большого небного отверстия и большого небного канала у женщин первого периода зрелого возраста.

Материалы и методы

Объектом исследования стали 132 женщины первого периода зрелого возраста (от 21 до 35 лет).

Конусно-лучевую компьютерную томографию проводили на аппарате ORTHOPHOSXG 3DSIRONA с программным обеспечением Galaxis. Доза облучения составляла 0,693 мкЗв. На конусно-лучевых компьютерных томограммах определяли медио-дистальный и передне-задний диаметры большого небного отверстия, его форму; длину большого небного канала, медио-дистальный и передне-задний диаметры в верхней, средней, нижней третях канала, его форму.

Количественные данные обрабатывали вариационно-статистическими методами с помощью пакета программ Statistica for Windows v.10.0. Все количественные параметры проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$. Все изученные параметры имели распределение, близкое к нормальному. Рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Медио-дистальный диаметр большого небного отверстия составлял справа $3,02 \pm 0,63$ мм, слева $3,04 \pm 0,64$ мм; передне-задний диаметр большого небного отверстия составлял справа $4,99 \pm 0,72$ мм; слева $5,09 \pm 0,74$ мм. Установлено, что медио-дистальный диаметр большого небного отверстия слева статистически значимо больше, чем справа на 0,7 %; передне-задний диаметр большого небного отверстия слева статистически значимо больше, чем справа на 2 % ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Диаметры большого небного отверстия

Параметр	Справа (мм), $M \pm \sigma$	Слева (мм), $M \pm \sigma$	Достоверность различий
Медио-дистальный диаметр	$3,02 \pm 0,63$	$3,04 \pm 0,64$	$p < 0,01$
Передне-задний диаметр	$4,99 \pm 0,72$	$5,09 \pm 0,74$	$p < 0,01$

Было выявлено 11 форм большого небного отверстия: овальная, вытянутая в передне-заднем направлении (43 %); овальная, вытянутая в медио-дистальном направлении (1 %); округлая (8 %); полукруглая (5 %), треугольная (3 %); ромбовидная (5 %); серповидная (7 %); винтообразная (2 %); каплевидная (16 %); овоидная (4 %); бобовидная. Чаще всего встречалась овальная форма большого небного отверстия, вытянутая в передне-заднем направлении, реже всего – винтообразная форма.

В 4 % случаев была выявлена асимметрия форм большого небного отверстия. С правой стороны была выявлена овальная форма большого небного отверстия, вытянутая в передне-заднем направлении, а слева выявлялась полукруглая форма большого небного отверстия (рис. 1).

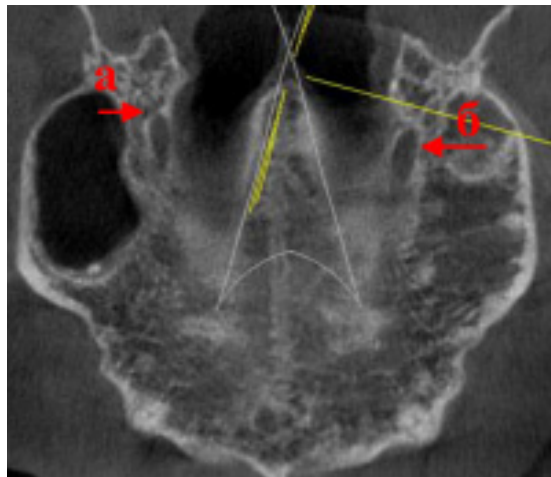


Рис. 1. Асимметричность форм большого небного отверстия с правой и левой сторон: **а** – справа – овальная форма большого небного отверстия, вытянутая в передне-заднем направлении; **б** – слева – полукруглая форма большого небного отверстия

Длина большого небного канала составляла справа $31,1 \pm 2,7$ мм; слева $30,3 \pm 2,9$ мм. Длина большого небного канала справа статистически значимо больше, чем слева на 2,7 % ($p < 0,01$). Статистически значимых билатеральных различий передне-заднего и медио-дистального диаметров большого небного канала не выявлялось ($p > 0,05$) (табл. 2).

Было выявлено 6 форм большого небного канала: серповидная (38 %); волнообразная (19 %); зигзагообразная (6 %); форма «песочные часы» (17 %); воронкообразная форма с изгибом в нижней трети (2 %); прямая форма (18 %). Чаще всего выявлялась серповидная форма большого небного канала, реже всего – канал воронкообразной формы с изгибом в нижней трети.

В 4 % случаев была выявлена несимметричность форм большого небного канала. С правой стороны выявлялся большой небный канал прямой формы, а с левой стороны канал волнообразной формы (рис. 2).

Статистически значимо установлено, что наибольшая длина большого небного канала выявлена у канала волнообразной формы и канала воронкообразной формы с изгибом в нижней трети; наименьшая длина выявлена у большого небного канала зигзагообразной формы и у канала в форме «песочные часы» ($p < 0,01$).

Таблица 2

Параметры большого небного канала, (мм)

Параметр	Справа (мм), $M \pm \sigma$	Слева (мм), $M \pm \sigma$	Достоверность различий
Длина большого небного канала	$31,1 \pm 2,7$	$30,3 \pm 2,9$	$p < 0,01$
Медио-дистальный диаметр в нижней трети	$2,4 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,3$	$p > 0,05$
Передне-задний диаметр в нижней трети	$3,3 \pm 0,5$	$3,4 \pm 0,4$	$p > 0,05$
Медио-дистальный диаметр в средней трети	$2,0 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,3$	$p > 0,05$
Передне-задний диаметр в средней трети	$2,6 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,5$	$p > 0,05$
Медио-дистальный диаметр в верхней трети	$3,9 \pm 0,6$	$4,7 \pm 0,5$	$p > 0,05$
Передне-задний диаметр в верхней трети	$4,6 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,6$	$p > 0,05$

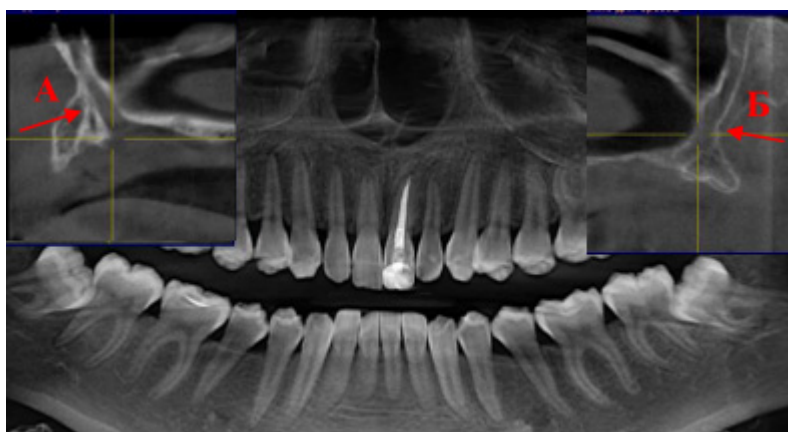


Рис. 2. Асимметричность форм большого небного канала: А – справа – большой небный канал прямой; Б – слева – большой небный канал волнообразной формы

Длина канала серповидной формы справа больше, чем слева на 3 %; длина канала волнообразной формы справа превышает длину слева на 4 %; длина канала прямой формы справа превышает длину слева на 2 %; длина большого небного канала в форме «песочные часы» справа превышает длину слева на 4 %; длина большого небного канала зигзагообразной формы справа превышает длину слева на 2 % ($p < 0,01$). У большого небного канала воронкообразной формы с изгибом в нижней трети билатеральные различия длины справа и слева были статистически недостоверны ($p > 0,01$) (табл. 3).

Большой небный канал прямой формы открывался на небе овальной формой большого небного отверстия, вытянутой в передне-заднем направлении в 7 % случаев, в 2 % – ромбовидной формой, в 1 % – овоидной формой, в 1 % – бобовидной формой; винтообразной, каплевидной, полукруглой, округлой формами большого небного отверстия – в 1, 2, 2, 1 % случаев соответственно; треугольная, серповидная формы большого небного отверстия и овальная форма, вытянутая в медио-дистальном направлении, не выявлялись.

Большой небный канал воронкообразной формы с изгибом в нижней трети сочетался с овальной формой большого небного отверстия, вытянутой в передне-заднем направлении (4 %), с бобовоидной, каплевидной, полукруглой формами большого небного отверстия в 4 % случаев соответственно; остальные формы большого небного отверстия (ромбовидная, овоидная, треугольная, серповидная, винтообразная, округлая, овальная форма, вытянутая в медио-дистальном направлении) не выявлялись. Канал серповидной формы сочетался с овальной формой большого небного отверстия, вытянутой в передне-заднем направлении в 7 % случаев, ромбовидной, овоидной, бобовоидной, треугольной, серповидной, винтообразной формами – в 1 % случаев; каплевидной формой в 3 % случаев, полукруглой и округлой формами большого небного отверстия в 1 % случаев; овальная форма большого небного отверстия, вытянутая в медио-дистальном направлении, не выявлялась. Большой небный канал в форме «песочные часы» сочетался с овальной формой большого небного отверстия, вытянутой в передне-заднем направлении в 8 % случаев; овоидной, бобовоидной, каплевидной, округлой формами большого небного отверстия в 2 % случаев; остальные формы большого небного отверстия не выявлялись. Канал волнообразной формы сочетался с овальной формой большого небного отверстия, вытянутой в передне-заднем направлении, в 5 % случаев; ромбовидной, овоидной формой, бобовоидной формой, треугольной формами – в 1 % случаев, серповидной формой – в 2 % случаев, каплевидной формой большого отверстия – в 4 % случаев, округлой – в 1 %; остальные формы большого небного отверстия не выявлялись. Большой небный канал зигзагообразной формы сочетался с овальной формой большого небного отверстия, вытянутой в передне-заднем направлении, в 4 % случаев, каплевидной формой большого небного отверстия – в 11 % случаев; остальные формы большого небного отверстия не выявлялись. Таким образом, все формы большого небного канала сочетались с овальной формой большого небного отверстия, вытянутой в передне-заднем направлении, реже всего с серповидной, винтообразной, треугольной формами.

Таблица 3
Длина большого небного канала в зависимости от формы, (мм)

Длина	Справа, $M \pm \sigma$	Слева, $M \pm \sigma$	Достоверность различий
Серповидная форма	$30,8 \pm 2,7$	$30,1 \pm 3,0$	$p < 0,01$
Волнообразная форма	$32,4 \pm 2,8$	$31,0 \pm 3,0$	$p < 0,01$
Прямая форма	$30,8 \pm 2,9$	$30,2 \pm 3,2$	$p > 0,01$
Воронкообразная форма с изгибом в нижней трети	$31,2 \pm 2,1$	$30,9 \pm 2,2$	$p > 0,01$
Форма песочных часов	$30,6 \pm 0,9$	$29,4 \pm 1,6$	$p < 0,01$
Зигзагообразная форма	$30,8 \pm 1,1$	$30,0 \pm 0,7$	$p < 0,01$

По результатам исследования А. А. Семеновой медио-латеральный диаметр большого небного отверстия у женщин составлял $4,6 \pm 0,1$ мм; передне-задний диаметр $3,5 \pm 0,1$ мм [7]. В нашем исследовании медио-дистальный диаметр большого небного отверстия справа составлял $3,02 \pm 0,63$ мм; слева – $3,04 \pm 0,64$ мм; передне-задний диаметр составлял справа $4,99 \pm 0,72$ мм, слева $5,09 \pm 0,74$. Полученные нами данные соответствуют

данными А. А. Семеновой (2016), хотя несколько отличаются от них, что связано с тем, что исследования А. А. Семеновой были проведены на сухих черепках, наши исследования проведены на конусно-лучевых компьютерных томограммах.

А. А. Семеновой было выявлено три формы большого небного отверстия: округлая, овальная, каплеобразная [7]. В нашем исследовании проведено более детальное описание форм большого небного отверстия. Мы выделили 11 форм. Данные отличия связаны с тем, что работа А. А. Семеновой была проведена на сухих черепках.

По данным В. Г. Бородулина (2014), длина большого небного канала варьировала от 27 до 42 мм [8]. По результатам нашего исследования длина большого небного канала составляла справа $31,9 \pm 2,7$ мм; слева $30,3 \pm 2,9$ мм. Полученные нами данные согласуются с данными В. Г. Бородулина, хотя несколько и отличаются от них, что связано с тем, что исследования В. Г. Бородулина проведены без учета возраста обследуемых, кроме того, количество объектов исследования составило 50 человек. Мы же провели обследование 132 женщин первого периода зрелого возраста (от 21 года до 35 лет).

Заключение

Таким образом, у женщин первого периода зрелого возраста выражены билатеральные различия передне-заднего, медио-дистального диаметров большого небного отверстия и длины большого небного канала. Медио-дистальный и передне-задний диаметр большого небного отверстия слева статистически значимо больше, чем справа на 0,7–2 %; длина большого небного канала справа статистически значимо больше, чем слева, на 2,7 % ($p < 0,01$). Билатеральные различия диаметров большого канала в верхней, средней, нижней трети были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Наиболее часто встречаемая форма большого небного отверстия – овальная, вытянутая в передне-заднем направлении, наименее часто – винтообразная, серповидная. Наиболее часто встречаемая форма крылонебного канала – серповидная, наименее часто – воронкообразная с изгибом в нижней трети.

Список литературы

1. Бородулин В. Г., Филимонов С. В. Блокада крылонебного ганглия небным доступом в современной ринологической практике // Вестник оториноларингологии. 2016. Т. 81, № 4. С. 38–41.
2. Кражан С. Н., Гандылян К. С., Шарипов Е. М., Волков Е. В., Письменова Н. Н. Местное обезболивание и анестезиология в стоматологии : учеб. пособие. Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2014. 202 с.
3. Кастыро И. В., Бородулин В. Г., Гусейнов Н. Н., Гоголев Н. М. Сравнение методов интраоперационной анестезии и тампонады носа при септопластике // Российская оториноларингология. 2015. Т. 78, № 5. С. 40–43.
4. Олещенко И. Г., Заболотский Д. В., Юрьева Т. Н., Сенченко Н. Я., Шантурова М. А. Противовоспалительное действие крылонебной блокады в офтальмохирургии // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018. Vol. 3, № 1. P. 82–88.
5. Екушева Е. В. Современные подходы к терапии хронической ежедневной головной боли // Сибирское медицинское обозрение. 2017. Т. 103, № 1. С. 93–98

6. Карпищенко С. А., Филимонов С. В., Бородулин В. Г. Использование блокад местными анестетиками для лечения болевых синдромов головы и шеи // *Folia Otorhinolaryng et Pathol Respiratoriae*. 2012. Vol. 18, № 1. P. 24–32.
7. Семенова А. А. Вариантная анатомия и морфометрические характеристики небно-альвеолярного комплекса у взрослого человека (краниологическое и клиническое исследование) : автореф. ... канд. мед. наук : 14.03.01, 14.01.14. СПб., 2016. 20 с.
8. Бородулин В. Г. Применение блокады крылонебного ганглия в хирургическом лечении патологии полости носа : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03. СПб., 2015. 110 с.

References

1. Borodulin V.G., Filimonov S.V. Pterygopalatine ganglion block by palatal access in modern rhinological practice. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of otorhinolaryngology*. 2016;81(4):38–41. (In Russ.)
2. Krazhan S.N., Gandylyan K.S., Sharipov E.M., Volkov E.V., Pis'menova N.N. *Mestnoe obezbolivanie i anesteziologiya v stomatologii: ucheb. posobie = Local anesthesia and anesthesiology in dentistry: textbook*. Stavropol: Izd-vo StGMU, 2014:202. (In Russ.)
3. Kastyro I.V., Borodulin V.G., Guseynov N.N., Gogolev N.M. Comparison of methods of intraoperative anesthesia and nasal tamponade in septoplasty. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian otorhinolaryngology*. 2015;78(5):40–43. (In Russ.)
4. Oleshchenko I.G., Zabolotskiy D.V., Yur'eva T.N., Senchenko N.Ya., Shanturova M.A. Anti-inflammatory effect of pterygopalatine blockade in ophthalmosurgery. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2018;3(1):82–88. (In Russ.)
5. Ekusheva E.V. Modern approaches to the treatment of chronic daily headache. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian medical proceeding*. 2017;103(1):93–98. (In Russ.)
6. Karpishchenko S.A., Filimonov S.V., Borodulin V.G. Using local anesthetic blockades to treat head and neck pain syndromes. *Folia Otorhinolaryng et Pathol Respiratoriae*. 2012;18(1):24–32. (In Russ.)
7. Semenova A.A. Variant anatomy and morphometric characteristics of the palatine-alveolar complex in an adult (craniological and clinical study): PhD abstract: 14.03.01, 14.01.14. Saint Petersburg, 2016:20. (In Russ.)
8. Borodulin V.G. The use of blockade of the pterygopalatine ganglion in the surgical treatment of pathology of the nasal cavity: PhD dissertation: 14.01.03. Saint Petersburg, 2015:110. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Олег Витальевич Калмин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: kalmin_ov@pnzgu.ru

Oleg V. Kalmin

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Анастасия Владимировна Ефремова

ассистент кафедры стоматологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: nastasya.efremova.87@list.ru

Anastasiya V. Efremova

Assistant of the sub-department of dentistry,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Лариса Алексеевна Зюлькина

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой стоматологии,
декан факультета стоматологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: stomatologfs@yandex.ru

Larisa A. Zyul'kina

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of dentistry, dean of the faculty of dentistry,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 18.06.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.07.2021

Принята к публикации / Accepted 25.07.2021

УДК 611.01-057.875:616.071(470.345)
doi:10.21685/2072-3032-2021-3-10

**Анатомо-функциональные и соматотипологические
особенности девушек-студенток юношеского возраста
Республики Мордовии с учетом этнической принадлежности**

**М. М. Мишечкин¹, И. Н. Чаиркин²,
М. Н. Юртайкина³, Е. И. Чаиркина⁴, К. В. Боков⁵**

^{1,3,5}Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

¹maximM-M-M@yandex.ru, ²chairkin@rambler.ru,

³m.n.yurtaikina@rambler.ru, ⁴Chairkina.liza.44@gmail.com, ⁵ksoura@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Население России отличается значительным разнообразием этнического состава, который характеризуется своеобразными условиями быта. Изучение морфотипологических и функциональных показателей с учетом этно-территориальных особенностей остается одним из актуальных направлений современной анатомии. До настоящего времени исследований, посвященных изучению уровня физического развития, особенностей анатомо-функционального состояния, характера распределения соматотипов девушек-студенток юношеского возраста с учетом этнической принадлежности в Республике Мордовии не проводилось. Целью исследования явилось изучение анатомо-функциональных и соматотипологических особенностей девушек-студенток Республики Мордовии в возрасте 17–20 лет с учетом этнической принадлежности. *Материалы и методы.* Обследовано 1648 девушек – студенток Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева в возрасте 17–20 лет (из них 824 русских девушек и 824 девушек-мордовок) как отдельной социальной группы. Использованы стандартные общепринятые методы определения антропометрических и функциональных показателей. *Результаты.* Проведено сравнение анатомо-функциональных показателей девушек Республики Мордовии с учетом этнической принадлежности. Установлено, что среди девушек распространен мезоморфный тип телосложения с пропорциональным развитием, нормальной массой тела, со средним показателем жизненного индекса и силового индекса. Выявлено, что среди русских девушек преобладали индивидуумы со средней формой лица, узкой грудной клеткой, астеническим соматотипом, тогда как среди представительниц мордовского этноса – с широкой формой лица, пропорциональной грудной клеткой, нормостеническим соматотипом. В русской этнической группе были выше показатели длины тела, что вероятнее всего, имеет генетическую обусловленность. *Выводы.* Сравнительная оценка антропометрических и функциональных показателей студенческой молодежи показала, что для установления анатомо-функциональных и соматотипологических особенностей, а также уровня физического развития исследователь должен изучать данные, полученные для конкретной этнической группы.

Ключевые слова: соматотип, физическое развитие, этническая принадлежность

Для цитирования: Мишечкин М. М., Чаиркин И. Н., Юртайкина М. Н., Чаиркина Е. И., Боков К. В. Анатомо-функциональные и соматотипологические особенности девушек-студенток юношеского возраста Республики Мордовии с учетом этнической принадлежности // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 99–110. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-10

Anatomofunctional and somatotypological features of female adolescent students in the Republic of Mordovia with regard to their ethnic origin

M.M. Mishechkin¹, I.N. Chairkin², M.N. Yurtaykina³, E.I. Chairkina⁴, K.V. Bokov⁵

^{1,3,5} Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

¹maximM-M-M@yandex.ru, ²chairkin@rambler.ru,

³m.n.yurtaikina@rambler.ru, ⁴Chairkina.liza.44@gmail.com, ⁵ksoura@mail.ru

Abstract. Background. Russia's population is very diverse of ethnic composition, which is characterized by peculiar living conditions. One of the topical areas of modern anatomy is the research of morphotypological and functional indicators taking into account ethno-territorial characteristics. Until now, the level of physical development, features of anatomical and functional states, the nature of the distribution of somatotypes of female students of adolescence, taking into account ethnicity in the Republic of Mordovia, have not been studied. The purpose of the study is to research the anatomical, functional and somatotypological characteristics of female students of the Republic of Mordovia at the age of 17–20 years, taking into account ethnicity. **Materials and methods.** The object of the research served 1648 of female adolescence at the age of 17-20 years students of « Ogarev Mordovia State University (of which 824 were Russian girls and 824 were Mordovian girls) as a separate social group. To determine anthropometric and functional indicators, used standard generally accepted methods. **Results.** We compared the anatomical and functional indicators of the girls of the Republic of Mordovia, taking into account their ethnicity. It was determined that a mesomorphic body type with proportional development, normal body weight, with an average vital index and strength index is widespread among girls. Revealed that among Russian girls, individuals with an average face shape, narrow chest, and asthenic somatotype prevailed, while among the representatives of the Mordovian ethnic group – with a wide face shape, proportional to the chest, normosthenic somatotype. In the Russian ethnic group, body length indicators were higher, which is most likely due to a genetic condition. **Conclusion.** The best results of a comparative assessment of the anthropometric and functional indicators of the organism of student youth and the establishment of anatomical, functional and somatotypological features, as well as the level of physical development, are obtained when the researcher uses the data obtained for a specific ethnic group.

Keyword: somatotype, physical development, ethnicity

For citation: Mishechkin M.M., Chairkin I.N., Yurtaykina M.N., Chairkina E.I., Bokov K.V. Anatomofunctional and somatotypological features of female adolescent students in the Republic of Mordovia with regard to their ethnic origin. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(3):99–110. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-10

Введение

В настоящее время одной из важнейших задач в рамках курса, выбранного правительством России, является воспитание физически крепкого моло-

дого поколения с гармоничным развитием физических и духовных сил, повышение у населения мотивации к здоровому образу жизни [1]. Актуальность изучения параметров тела девушек совершенно очевидна: от их физического здоровья зависит состояние генофонда последующих поколений [2]. Следовательно, главный акцент должен приходиться на контроль физического развития и состояние здоровья лиц юношеского возраста, так как этот период является определяющим для здоровья популяции в целом [3]. Население России характеризуется значительным разнообразием этнического состава, который отличается своеобразными условиями быта. Изучение морфотипологических и функциональных показателей с учетом этно-территориальных особенностей остается одним из актуальных направлений современной анатомии.

Исследований, посвященных изучению уровня физического развития, особенностей анатомо-функционального состояния, характера распределения соматотипов девушек-студенток юношеского возраста с учетом этнической принадлежности в Республике Мордовии не проводилось. Это позволило считать проведенное исследование студенток юношеского возраста, проживающих в Республике Мордовии, актуальной задачей, решение которой носит важное теоретическое и практическое значение. Полученные данные анатомо-функциональных характеристик девушек в контексте их этнической принадлежности и ареала проживания позволят составить целостное представление об уровне физического развития лиц юношеского возраста женского пола данного региона.

Цель исследования – изучить анатомо-функциональные и соматотипологические особенности девушек-студенток Республики Мордовии в возрасте 17–20 лет.

Материалы и методы исследования

На протяжении 2016–2019 гг. были обследованы случайные выборки 1648 девушек – студенток Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева в возрасте 17–20 лет (из них 824 русских девушек и 824 девушек-мордвовок) как отдельной социальной группы. Исследование проводилось с учетом принципов биоэтики, после получения добровольного письменного информированного согласия студентки на участие в исследовании. Критериями включения в исследование были возраст девушек 17–20 лет, рождение и постоянное проживание на территории Республики Мордовии, длительность проживания учитывалась на протяжении трех поколений, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Из опасения привнести в полученные результаты заметные этно-территориальные отличия, в исследовании участвовали только те студентки, чьи оба родителя и их предки по этнической принадлежности относятся к славянам, по национальности относятся к этнической мордве и русским. Критерии исключения: рождение и проживание за пределами Республики Мордовии, этническая принадлежность менее трех поколений, возраст, отказ от участия в исследовании.

Девушки были разделены на группы в зависимости от этнической принадлежности русские – мордва (мокша и эрзя). Анатомо-функциональные показатели определялись с использованием антропометрических и функциональных измерений. В ходе исследования был использован стандартный

набор инструментов: ростомер, скользящий циркуль, большой толстотный циркуль, сантиметровая полотняная лента, напольные весы, динамометр, воздушный спирометр. При выборе методик исследования учитывалась минимальная зависимость от аппаратных средств, простота и быстрота их выполнения, а также применяемость при массовых обследованиях. Антропометрические и функциональные показатели заносились в специально составленный протокол исследования. В ходе исследования было проанализировано 48 абсолютных и относительных антропометрических показателей головы и тела, характеризующие морфологические особенности индивидуума. По первичным материалам исследования сформирована компьютерная база данных. Разработана авторская программа для ЭВМ «Морфофункциональная и соматотипологическая скрининг-диагностика индивида» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021614745 от 29.03.2021).

В данной работе были подвергнуты анализу следующие параметры: длина тела (ДТ), рост сидя (РС), поперечный диаметр головы (ПДГ), диаметр головы продольный (ДГП), морфологическая высота лица (МВЛ), скуловая ширина лица (СШЛ), окружность грудной клетки (ОГК), поперечный диаметр грудной клетки (ПДГК), ширина плеч (ШП), ширина таза (ШТ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), кистевая динамометрия или сила кисти (СК), масса тела (МТ). Были рассчитаны: индекс Ретциуса (или головной указатель), индекс пропорциональности телосложения (или индекс Пирке) (ИП), а также индекс Эрисмана (ИЭ), позволяющий оценить пропорциональность грудной клетки. Форму лица оценивали с помощью фацеального морфологического индекса (IFM) Изара. Индекс Таннера, или полового диморфизма (ИПД), индекс Кетле, или индекс массы тела (ИМТ), широко используемый в клинической практике. Функциональные показатели изучались по общепринятым методам функциональной диагностики – динамометрия и спирометрия. Рассчитывались показатели жизненного индекса (ЖИ) и силового индекса (СИ). Соматотип определяется на основании величины индекса Рис-Айзенка.

Статистическую обработку полученных результатов исследования производили с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0 Microsoft Excel. Количественные данные представлены в виде средних показателей (M), ошибки среднего арифметического (m), среднеквадратичного отклонения (σ), коэффициента вариации (Cv) при нормальном распределении показателей. Статистическую значимость различий определяли с применением параметрического критерия Фишера и непараметрического критерия Колмогорова – Смирнова, различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [4].

Результаты исследования и обсуждение

Антропометрические параметры организма и его функциональные возможности теснейшим образом взаимосвязаны [5]. Антропометрические признаки, с одной стороны, наследственно детерминированы, а с другой – зависят от условий окружающей среды [6]. Для выявления этнических особенностей анатомо-функциональных характеристик студенческой молодежи юношеского возраста женского пола Республики Мордовии проводилось сравне-

ние абсолютных значений и относительных показателей физического развития студентов двух этносов, а именно русских девушек и девушек-мордовок. Статистический анализ полученных результатов исследования позволил выявить межгрупповые этнические особенности некоторых антропометрических и функциональных показателей девушек Мордовии (табл. 1).

Таблица 1

Антропометрические и функциональные показатели девушек
Республики Мордовии с учетом этнической принадлежности

Параметр	Этническая принадлежность						<i>p</i>
	Русские			Мордовки			
	Вариационно-статистические показатели						
	<i>M</i> ± <i>m</i>	σ	<i>Cv</i> %	<i>M</i> ± <i>m</i>	σ	<i>Cv</i> %	
МТ, (кг)	63,85 ± 1,36	9,44	16,04	61,49 ± 1,24	8,31	15,02	–
ДТ, см	167,97 ± 0,53	6,10	3,68	164,52 ± 0,73	5,93	3,58	<i>p</i> < 0,001
РС, см	88,54 ± 0,29	3,31	3,74	87,79 ± 0,39	3,15	3,56	–
ПДГ, см	18,89 ± 0,07	0,76	4,07	18,97 ± 0,08	0,77	4,02	–
ДГП, см	14,47 ± 0,08	0,85	5,77	14,92 ± 0,06	0,58	3,94	–
МВЛ, см	11,75 ± 0,06	0,84	6,99	11,93 ± 0,05	0,86	7,27	–
СШЛ, см	12,11 ± 0,08	0,77	6,21	12,59 ± 0,07	0,78	6,25	–
ШП, см	33,49 ± 0,21	1,81	6,39	34,11 ± 0,21	2,40	6,39	–
ШТ, см	26,61 ± 0,21	2,38	8,60	27,19 ± 0,27	2,21	8,00	–
ОГК (пауза), см	84,84 ± 0,54	6,28	7,48	86,17 ± 0,68	5,54	6,61	–
ПДГК, см	24,36 ± 0,10	1,56	3,13	25,23 ± 0,20	2,27	9,22	<i>p</i> < 0,0001
ЖЕЛ лит.	3,48 ± 0,05	0,52	5,41	3,62 ± 0,06	0,47	3,77	–
СК, кг	28,38 ± 0,44	3,08	6,30	30,73 ± 0,51	4,17	8,06	<i>p</i> < 0,05

Исследование показало, что длина тела в русской этнической группе девушек-студенток в возрасте 17–20 лет составила в среднем 167,97 $\pm$ 0,53 см, поперечный диаметр грудной клетки 24,36 $\pm$ 0,19 см, в группе девушек-мордовок 164,52 $\pm$ 0,73 см и 25,23 $\pm$ 0,20 см ($p < 0,0001$) (табл. 1). Достоверных межгрупповых различий по показателям: масса тела, рост сидя, продольный и поперечный диаметр головы, морфологическая высота лица, скуловая ширина лица, окружности грудной клетки (пауза), ширина плеч, ширина таза, – не обнаружено ($p > 0,05$) (табл. 1).

При анализе данных, характеризующих функциональное состояние студенток, установлено, что девушки-мордовки в сравнении с русскими девушками имели достоверно ($p < 0,05$) выше показатели СК. Достоверных межгрупповых различий по показателю ЖЕЛ не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

Для выявления этнических особенностей физического развития девушек-студенток юношеского возраста Республики Мордовии из полученных результатов исследования рассчитывали ряд показателей и антропометрических индексов.

Среднее значение индекса Ретциуса в русской этнической группе студенток составило 76,81 $\pm$ 0,84 ($Cv = 6,53 \%$) в этнической группе девушек-мордовок – 78,93 $\pm$ 0,75 ($Cv = 6,07 \%$). Анализ средних значений установил преобладание мезоцефалии в исследованных группах девушек вне зависимости от этнической принадлежности. По форме головы студентки разделились в следующем соотношении: 40,91 % относятся к среднеголовым (мезоцефа-

лия), 34,09 % – к длинноголовым (долихоцефалия), круглая форма головы (брахицефалия) выявлена у 25,00 % обследованных русских девушек; среди девушек-мордовок к мезоцефалам относятся 51,52 %, к долихоцефалам – 18,18 % и к брахицефалам – 30,30 % обследованных.

Для полной характеристики антропометрического портрета студенческой молодежи женского пола Республики Мордовии проводилась оценка формы лица. При анализе средних показателей ИФМ в исследованной популяции девушек выявлены различия, связанные с этнической принадлежностью. Так, средний показатель в обследованной группе русских студенток составил $97,02 \pm 0,17$ ($C_v = 8,24$ %), где чаще встречались индивиды со средней формой лица, в группе девушек-мордовок среднее значение $94,67 \pm 0,28$ ($C_v = 9,36$ %) и доминировали индивиды с широким лицом. По величине индекса Изара в группе русских девушек в 42,63 % случаев выявлено среднее лицо (мезен-типа), в 21,05 % – узкое (лептен-типа) и 36,32 % – широкое по форме лица (эурен-типа). В группе девушек-мордовок узкое лицо выявлено у 13,58 % обследованных, среднее – у 32,79 % и широкое по форме лица у 53,64 % девушек.

Индекс Пирке характеризует пропорциональность физического развития. Среднее значение данного индекса в русской этнической группе составило $89,01 \pm 0,44$ ($C_v = 5,82$ %), в группе девушек-мордовок – $87,40 \pm 0,68$ ($C_v = 6,37$ %), что по классификации ИП ($87 < \text{ИП} < 92$) позволяет расценить как пропорциональное развитие тела относительно конечностей для большинства обследованных студенток вне зависимости от этнической принадлежности. Согласно данным исследования девушки разделились в следующем соотношении: пропорциональное развитие наблюдалось у 53,92 и 62,12 %, удлинение конечностей отмечено в 42,32 и 30,30 % случаев, короткие относительно тела конечности имели 3,76 и 7,58 % обследованных девушек (русских и мордовок соответственно).

Для определения пропорциональности развития грудной клетки в этнических группах студенток был использован индекс Эрисмана, равный в среднем у русских девушек $3,25 \pm 0,04$ ($C_v = 9,96$ %) у девушек-мордовок $3,39 \pm 0,02$ ($C_v = 5,29$ %). При анализе средних значений ИЭ выявлено преобладание в русской группе индивидов с узкой грудной клеткой, а группе мордовок – с пропорциональной. Распределение девушек по ИЭ дало следующие результаты: в группе русских студенток в 46,67 % случаев выявлена узкая грудная клетка, в 42,05 % – пропорциональная, широкая – лишь у 11,28 % обследованных; в группе мордовок пропорциональная – в 58,19 % случаев, широкая – в 18,17 % и узкая грудная клетка – в 23,64 % исследованных. Для сравнения: у представительниц из Пензы [7] доминировала узкая форма грудной клетки – зафиксирована в 65,92 % случаев, широкая – в 20,11 и в 13,97 % пропорциональная. У девушек из Иркутска [8] отмечено преобладание широкой формы грудной клетки (53,43 %), узкая грудная клетка – в 46,57 % случаев.

Соответствие пропорции тела полу индивида оценивали, используя индекс Таннера, равный в среднем у русских $73,82 \pm 0,14$ ($C_v = 7,37$ %), у мордовок $74,18 \pm 0,11$ ($C_v = 5,88$ %). При анализе средних значений ИПД в исследованных женских группах выявлено преобладание мезоморфного типа вне зависимости от этнической принадлежности обследованных. Согласно

данным исследования русские девушки имеют мезоморфный тип телосложения в 47,38 % случаев, геникоморфный – в 44,35 % и андроморфный тип выявлен у 8,27 % индивидов. Среди девушек-мордовок с мезоморфным типом – 56,06 %, гинекоморфный тип был зарегистрирован в 39,39 % и андроморфный – в 4,55 % случаев. Мезоморфия у женщин свидетельствует о легкой дисплазии пола, возможно, это может являться следствием ответной реакции более лабильного женского организма на негативные воздействия социальных и экологических факторов. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [9, 10], обративших внимание на тенденцию к маскулинизации среди молодых женщин.

Масса тела находится в прямой зависимости от длины тела и при оценке физического развития является одним из основных и весьма лабильных показателей, который быстро реагирует и изменяется под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. Среднее значение ИМТ в группе русских студенток составило $21,04 \pm 0,25$ кг/м² ($C_v = 13,76$ %), в группе мордовок – $21,27 \pm 0,32$ кг/м² ($C_v = 12,22$ %), что указывает в целом на показатель нормы в обследованных этнических выборках девушек. При этом индекс Кетле II в русской этнической группе соответствовал норме в 79,69 % случаев, дефицит массы тела обнаружен в 14,06 % случаев и избыточная масса тела зафиксирована в 6,25 % случаев. В группе мордовок показатель нормы наблюдался в 74,24 %, избыточная масса тела – 9,85 % случаев и дефицит массы тела – в 15,91 %. Наши результаты согласуются с данными других исследователей [11–13], которые отмечают тенденцию к снижению массы тела в популяции юношеского возраста России, особенно среди девушек.

Показатель ЖИ, устанавливающий функциональные возможности аппарата внешнего дыхания [14], отражает резервные возможности и зависит от пола и физического развития организма. Анализируя средние показатели обследованных нами этнических групп, установили, что среднее значение ЖИ у русских девушек составило $52,93 \pm 0,24$ мл/кг ($C_v = 6,09$ %), у девушек-мордовок – $54,87 \pm 0,19$ мл/кг ($C_v = 18,88$ %), указывая на норму у большинства студенток. При этом ЖИ в группе русских девушек соответствовал норме в 50,33 % случаев, выше нормы обнаружено – 3,13 % и ниже нормы зафиксировано 15,54 % случаев. Среди девушек-мордовок нормальный показатель выявлен у 44,95 % обследованных, показатель выше нормы у 43,54 % и ниже нормы – у 11,51 %.

Мышечная сила кистей рук характеризует степень развития мускулатуры [15]. Существует определенная зависимость между массой тела и мышечной силой. Проведя анализ средних значений силового индекса обследованных этнических групп, который у русских девушек составил $45,09 \pm 0,64$ ($C_v = 7,25$ %), в группе девушек-мордовок – $48,12 \pm 0,78$ ($C_v = 9,16$ %), обнаружили, что у большинства русских девушек он соответствовал нижней границе нормы, что, возможно, является ответной реакцией организма на внешние воздействия, а также недостаточную или сниженную физическую нагрузку и малоподвижный образ жизни. Распределение девушек по СИ кисти дало следующие результаты: в русской группе низкий показатель выявлен в 34,63 % случаев, среднее значение – в 38,21 % и высокий показатель выявлен у 27,16 % обследованных. В мордовской этнической группе низкий показатель зафик-

сирован в 21,72 % случаев, средний – в 42,12 %, высокий показатель у 36,16 % обследованных студенток.

Тип телосложения зависит от наследственности и является постоянной характеристикой, которую можно и нужно учитывать, но невозможно изменить [16]. Соматотип определяется на основании величины индекса Рис-Айзенка в связи с большой ее популярностью во многих странах мира. В нашей выборке средняя величина данного индекса у русских девушек составила $111,60 \pm 0,84$ ($C_v = 6,86 \%$), у девушек-мордочек $105,53 \pm 0,78$ ($C_v = 7,98 \%$) ($p < 0,05$). Согласно средним значениям данного индекса было установлено, что в русской этнической группе чаще встречался астенический тип телосложения, тогда как в мордовской этнической группе преобладающим соматотипом был нормостенический.

По результатам индекса Рис-Айзенка было выявлено среди русских девушек 41,76 % нормостеников, астеников – 48,83 % и пикнического типа 9,41 %. Среди девушек-мордочек нормостеников – 52,56 %, астеников – 30,16 % и гиперстеников – 17,28 % (рис. 1).

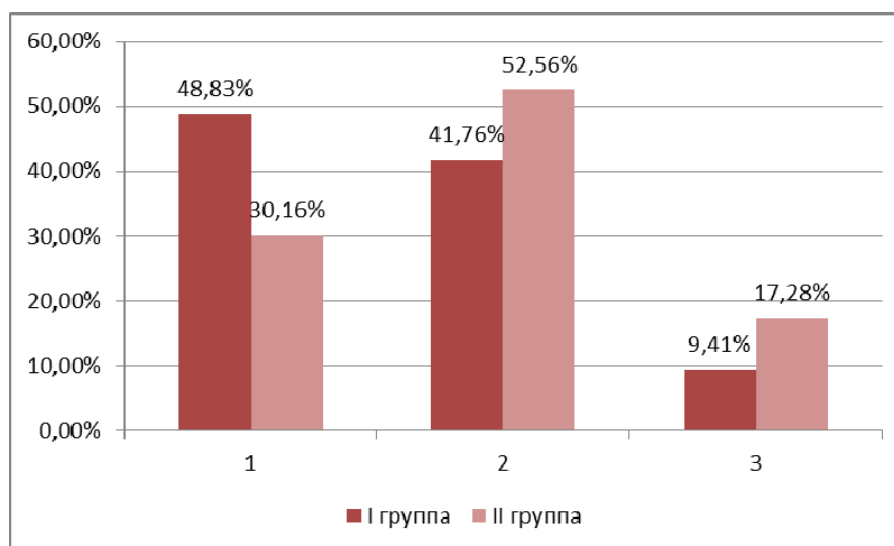


Рис. 1. Распределение девушек по индексу Рис-Айзенка:
1 – астенический соматотип; 2 – нормостенический; 3 – пикнический соматотип

Таким образом, анализ полученных результатов исследования показал, что в популяции юношеского возраста женского пола Республики Мордовии характерно преобладание индивидуумов со средней по форме головы с пропорциональным развитием, нормальной массой тела. Среди девушек распространен мезоморфный тип телосложения со средним показателем жизненного индекса и силового индекса. Однако среди русских девушек преобладали индивидуумы со средней формой лица, узкой грудной клеткой, астеническим типом телосложения, тогда как среди представительниц мордовского этноса – с широкой формой лица, пропорциональной грудной клеткой, нормостеническим соматотипом. В русской этнической группе были выше показатели длины тела, что, вероятнее всего, имеет генетическую обусловленность. Анатомо-функциональные показатели физического статуса русских девушек и

мордовок позволят составить морфологический портрет молодого населения женского пола Республики Мордовии с учетом этнической принадлежности.

Заключение

Сравнительная оценка антропометрических и функциональных показателей организма студенческой молодежи показала, что для установления анатомо-функциональных и соматотипологических особенностей, а также уровня физического развития лиц юношеского возраста женского пола более корректные результаты можно получить, если исследователь пользуется данными для конкретной этнической группы.

Список литературы

1. Горшенева Е. Б., Тошназаров Д. Р., Сиддиков У. Б. Сравнительная оценка физического развития студентов медицинских институтов Тамбовского государственного университета имени Г. Р. Державина и Киргизско-Российского славянского университета // Вестник Томского государственного университета. 2017. Т. 22, № 2. С. 279–282.
2. Николенко В. Н., Аристова И. С., Сырова О. В. Конституциональные особенности девушек Саратовского региона // Морфология. 2006. Т. 129, № 4. С. 92–93.
3. Николаев В. Г., Николаева Н. Н., Синдеева Л. В., Николаева Л. В. Антропологическое обследование в клинической практике. Красноярск : Версо, 2007. 172 с.
4. Наследов А. Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных : учеб. пособие. СПб. : Изд-во Речь, 2004. 392 с.
5. Трошин В. И., Якунина Е. Б., Северин А. Е., Желудова Е. М., Батоцыренова Т. Е. Влияние климатогеографических условий на антропометрические и функциональные показатели у студентов // Медицинская экология. Экология человека. 2012. № 2. С. 23–25.
6. Лопатина А. Л., Семенов С. Н., Сереженко Н. П. Гендерные особенности антропометрических показателей студентов ВГМА // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. XVIII, № 2. С. 118–120.
7. Калмин О. В., Галкина Т. Н., Афонасова Ю. М. Сравнительная оценка уровня физического развития и типов телосложения жителей г. Пензы // Вестник Пензенского государственного университета. 2013. № 2. С. 59–64.
8. Колокольцев М. М., Лебединский В. Ю. Сравнительная характеристика уровня физического развития студенческой молодежи юношеского возраста Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 6 (88). С. 47–54.
9. Калмин О. В., Афанасьевская Ю. С., Смотуга А. В. Сравнительная характеристика уровня физического развития юношеского возраста г. Краснодара и Краснодарского края // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2009. № 3. С. 12–25.
10. Москаленко О. Л., Пуликов А. С. Состояние физического развития юношей г. Красноярска и Железнодорожска // В мире научных открытий. 2016. № 11 (83). С. 120–127.
11. Кондрашев А. В., Чаплыгина Е. В., Варганова О. Т. [и др.]. Некоторые итоги и перспективы изучения соматотипологических особенностей жителей юга России // Астраханский медицинский журнал. 2007. Т. 2, № 2. С. 68.
12. Пашкова И. Г., Гайворонский И. В., Никитюк Д. Б. Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека : монография. СПб. : СпецЛит, 2019. 159 с.
13. Гладкая В. С., Грицинская В. Л. Характеристика физического развития девочек-подростков коренного и пришлого населения Республики Хакасия // Медицинская экология. Экология человека. 2019. № 4. С. 48–53.

14. Аверьянова И. В., Вдовенко С. И. Функциональные особенности системы внешнего дыхания и газообмена юношей 17–21 года, постоянных жителей различных климатогеографических районов Магаданской области // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2018. № 3 (75). С. 84–88. doi:10.5281/zenodo.1488054
15. Тимофеева А. В., Климова Т. М., Михайлова А. Е., Захарова Р. Н., Винокурова С. П., Тимофеев Л. Ф. Характеристика соматотипа и функционального состояния системы кровообращения студенческой молодежи Северо-Востока России // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015. № 5. С. 19–22.
16. Саливон И. И., Мельник В. А. Способ определения типов телосложения человека по комплексу антропометрических показателей // *Человек и здоровье*. 2015. № 1. С. 93–97.

References

1. Gorsheneva E.B., Toshnazarov D.R., Siddikov U.B. Comparative assessment of physical development of students of medical institutes of Tambov State University named after G. R. Derzhavin and Kyrgyz-Russian Slavic University. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Tomsk State University*. 2017;22(2):279–282. (In Russ.)
2. Nikolenko V.N., Aristova I.S., Syrova O.V. Constitutional features of girls in the Saratov region. *Morfologiya = Morphology*. 2006;129(4):92–93. (In Russ.)
3. Nikolaev V.G., Nikolaeva N.N., Sindeeva L.V., Nikolaeva L.V. *Antropologicheskoe obsledovanie v klinicheskoy praktike = Anthropological examination in clinical practice*. Krasnoyarsk: Verso, 2007:172. (In Russ.)
4. Nasledov A.D. *Matematicheskie metody psikhologicheskogo issledovaniya. Analiz i interpretatsiya dannykh: ucheb. posobie = Mathematical methods of psychological research. Data analysis and interpretation: textbook*. Saint Petersburg: Izd-vo Rech', 2004:392. (In Russ.)
5. Troshin V.I., Yakunina E.B., Severin A.E., Zheludova E.M., Batotsyrenova T.E. The influence of climatic and geographic conditions on anthropometric and functional indicators in students. *Meditinskaya ekologiya. Ekologiya cheloveka = Medical ecology. Human ecology*. 2012;(2):23–25. (In Russ.)
6. Lopatina A.L., Semenov S.N., Serezhenko N.P. Gender peculiarities of anthropometric indicators of VSMA students. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of new medical technologies*. 2011;KhVIII(2):118–120. (In Russ.)
7. Kalmin O.V., Galkina T.N., Afonasyova Yu.M. Comparative assessment of the level of physical development and body types of residents of Penza. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Penza State University*. 2013;(2):59–64. (In Russ.)
8. Kolokol'tsev M.M., Lebedinskiy V.Yu. Comparative characteristics of the level of physical development of youth students of the Irkutsk region. *Byulleten' VSNTs SO RAMN = Bulletin of East Siberian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;(6):47–54. (In Russ.)
9. Kalmin O.V., Afanas'evskaya Yu.S., Samotuga A.V. Comparative characteristics of the level of physical development of adolescents in Krasnodar and Krasnodar Krai. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2009;(3):12–25. (In Russ.)
10. Moskalenko O.L., Pulikov A.S. The state of physical development of young men in Krasnoyarsk and Zheleznogorsk. *V mire nauchnykh otkrytiy = In the world of scientific discoveries*. 2016;(11):120–127. (In Russ.)
11. Kondrashev A.V., Chaplygina E.V., Vartanova O.T. [et al.]. Some results and prospects of studying the somatotypological characteristics of the inhabitants of the south of Russia. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2007;2(2):68. (In Russ.)

12. Pashkova I.G., Gayvoronskiy I.V., Nikityuk D.B. *Somatotip i komponentnyy sostav tela vzroslogo cheloveka: monografiya* = *Somatotype and component composition of the body of an adult: monograph*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019:159. (In Russ.)
13. Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L. Characteristics of the physical development of adolescent girls of the indigenous and newcomer population of the Republic of Khakassia. *Meditsinskaya ekologiya. Ekologiya cheloveka* = *Medical ecology. Human ecology*. 2019;(4):48–53. (In Russ.)
14. Aver'yanova I.V., Vdovenko S.I. Functional features of the external respiration and gas exchange system of 17-21 year old boys, permanent residents of various climatic and geographical regions of the Magadan region. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical ecology. The science*. 2018;(3):84–88. (In Russ.). doi:10.5281/zenodo.1488054
15. Timofeeva A.V., Klimova T.M., Mikhaylova A.E., Zakharova R.N., Vinokurova S.P., Timofeev L.F. Characteristics of the somatotype and functional state of the circulatory system of student youth in the North-East of Russia. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny* = *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2015;(5):19–22. (In Russ.)
16. Salivon I.I., Mel'nik V.A. Method for determining body types of a person by a complex of anthropometric indicators. *Chelovek i zdorov'e* = *Human and health*. 2015;(1):93–97. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Максим Михайлович Мишечкин

старший преподаватель кафедры нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: maximM-M-M@yandex.ru

Maksim M. Mishechkin

Senior lecturer of the sub-department of normal and pathological anatomy with a course of forensic medicine, Medicine Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Иван Николаевич Чаиркин

доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1)

E-mail: chairkin@rambler.ru

Ivan N. Chairkin

Doctor of medical sciences, professor of the sub-department of human anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova street, Moscow, Russia)

Мария Николаевна Юртайкина

ассистент кафедры нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: m.n.yurtaikina@rambler.ru

Mariya N. Yurtaykina

Assistant of the sub-department of normal and pathological anatomy with a course of forensic medicine, Medicine Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Елизавета Ивановна Чаиркина

студент, Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова
(Россия, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2)

E-mail: Chairkina.liza.44@gmail.com

Elizaveta I. Chairkina

Student, First Moscow State Medical
University named after I.M. Sechenov
(building 2, 8 Trubetskaya street,
Moscow, Russia)

Константин Владимирович Боков

студент, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: ksoura@mail.ru

Konstantin V. Bokov

Student, Medical Institute,
Ogarev Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 08.06.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 22.07.2021

Принята к публикации / Accepted 10.08.2021

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

MORBID ANATOMY

УДК 616-091.0

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-11

Связь морфометрических параметров артериальной стенки с отдельными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Н. С. Аверкин¹, М. Г. Федорова², И. В. Латынова³,
А. П. Столяров⁴, Е. А. Харитонов⁵

^{1,2,3}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

^{4,5}Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Пенза, Россия

¹averkin.n@list.ru, ²fedorovamerry@gmail.com,

³latynovai@mail.ru, ^{4,5}sudmed_penza@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин инвалидизации и смертности во всем мире, поэтому вопрос их профилактики остается одним из наиболее острых в медицине. Цель исследования: изучить состояние стенок каротидных артерий у лиц разного возраста и выявить зависимость их структурных изменений от факторов сердечно-сосудистого риска. *Материалы и методы.* Исследовали каротидные сосуды, полученные от погибших в результате несчастного случая ($n = 106$) в возрасте от 19 до 95 лет. Проводили измерение диаметров сосудов, толщины интимы, меди, комплекса интима-медиа. Исходя из полученных данных высчитывали площади артериальной стенки. Определяли удельный объем гладкомышечных клеток средней оболочки артерий, проводили подсчет коэффициента извилистости окончатых эластических мембран. Оценивали пропускную способность артерий. В качестве факторов риска были выделены: возраст, пол, ожирение, гипергликемия, повышенный уровень мочевины. Проводили статистическую обработку полученных результатов. *Результаты.* Между группами выявлены статистически значимые различия отдельных морфометрических параметров сосудистой стенки. Между морфометрическими параметрами и отдельными факторами риска выявлены достоверные корреляции. *Выводы.* Ремоделирование сосудистой стенки может начаться уже в молодом возрасте. Ожирение оказывает влияние на сосудистую стенку только в молодом возрасте, повышение уровня мочевины крови, напротив, в старшем. Гипергликемия – общевозрастной фактор сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: морфометрия, артериальная стенка, атеросклероз, артериосклероз, старение

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90070.

Для цитирования: Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Латынова И. В., Столяров А. П., Харитонов Е. А. Связь морфометрических параметров артериальной стенки с отдельными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Известия высших

The correlation of morphometric parameters of the arterial wall with individual risk factors for the cardiovascular diseases

N.S. Averkin¹, M.G. Fedorova², I.V. Latynova³,
A.P. Stolyarov⁴, E.A. Kharitonov⁵

^{1,2,3}Penza State University, Penza, Russia

^{4,5}Regional Bureau of Forensic Medical Examination, Penza, Russia

¹averkin.n@list.ru, ²fedorovamerry@gmail.com,

³latynovai@mail.ru, ^{4,5}sudmed_penza@mail.ru

Abstract. *Background.* Cardiovascular diseases are one of the main causes of disability and mortality throughout the world. The issue of their prevention remains one of the most acute in medicine. The purpose of the research is to study the state of carotid arteries' walls in persons of different ages and to reveal the dependence of their structural changes on cardiovascular risk factors. *Materials and methods.* Carotid vessels obtained from victims died in an accident (n = 106) at the age from 19 to 95 years were examined. Measurement of vascular diameters, thickness of intima, media, intima-media complex were examined. Based on the data the area of the arterial wall was calculated. The specific volume of smooth muscle cells of the middle membrane of the arteries was determined, the tortuosity coefficient of fenestrated elastic membranes was calculated. The arteries capacity was assessed. The following factors were identified as risk factors: age, gender, obesity, hyperglycemia, increased urea levels. The results were statistically processed. *Results.* Statistically significant differences in individual morphometric parameters of the vascular wall were revealed between the groups. Significant correlations were found between morphometric parameters and individual risk factors. *Conclusions.* Vascular wall remodeling can begin at a young age. Obesity affects the vascular wall only at a young age, an increase in blood urea at an older age. Hyperglycemia is a general age factor of cardiovascular risk.

Keywords: morphometry, arterial wall, atherosclerosis, arteriosclerosis, aging

Acknowledgments: the research was financed by the RFBR within the research project No. 19-315-90070

For citation: Averkin N.S., Fedorova M.G., Latynova I.V., Stolyarov A.P., Kharitonov E.A. The correlation of morphometric parameters of the arterial wall with individual risk factors for the cardiovascular diseases. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(3):111–119. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-11

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются одной из основных причин инвалидизации и смертности во всем мире [1]. Поэтому вопрос их профилактики остается одним из наиболее острых в медицине. Считается, что возраст является важнейшим фактором риска (ФР), который приводит к метаболическим и морфологическим изменениям артериальной стенки, что в конечном счете способствует развитию ССЗ. Основными маркерами «старения» артерий являются утолщение их стенок, склероз и развитие атеросклеротического поражения. При этом сами атеросклеротические бляшки (АСБ) могут быть исходом общего утолщения артериальной стенки или развиваться самостоятельно.

Кроме возраста на состояние сосудистой стенки большое влияние оказывает образ жизни. В том числе неблагоприятное воздействие оказывают: дислипидемия, табакокурение, артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет. Окончательного понимания – считать ли структурные изменения артерий только возрастным проявлением или патологическим состоянием, которое возникает в ответ на воздействие указанных факторов риска, – не достигнуто [2].

Несколько лет назад было сформулировано понятие «синдром раннего сосудистого старения», которое указывает на то, что ремоделирование стенок артерий может начаться уже в молодом возрасте [3]. Предполагается, что этот синдром связан как с действием ФР, так и обусловлен генетически. Возможно, старение артериальной стенки – это преждевременно начавшийся процесс общего старения организма.

Применение морфологических методов в изучении данных вопросов представляется весьма актуальным.

Цель исследования: изучить состояние стенок каротидных артерий у лиц разного возраста и выявить зависимость их структурных изменений от факторов сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы

Изучались каротидные сосуды 106 погибших в результате несчастного случая (средний возраст $53,3 \pm 20,43$ года). Аутопсия умерших проводилась не позднее 24 ч констатации смерти. Исходя из того, что возраст является важнейшим фактором сердечно-сосудистого риска (мужчины ≤ 45 лет, женщины ≤ 55 лет), было выделено две возрастные группы – группа 1 ($n = 56$; $36,57 \pm 7,77$ года) и группа 2 ($n = 50$; $71,04 \pm 13,45$ года). В ходе судебно-медицинского исследования трупа при помощи электронного штангенциркуля проводилось измерение наружного (D_n , мм) и внутреннего ($D_{вн}$, мм) диаметров сосудов. Микроскопически оценивались следующие параметры: толщина стенки каротидных артерий (h , мкм), толщина интимы (r , мкм), меди (мкм); толщина комплекса интимы-меди (ТКИМ). Показатель ТКИМ $> 0,9$ мм считался утолщением. По полученным результатам высчитывались: площадь поперечного сечения артериальной стенки ($S_{сес}$, мм²), площади по внутреннему ($S_{вн}$, мм²) и наружному (S_n , мм²) диаметрам. Определялся удельный объем гладкомышечных клеток средней оболочки артерий ($УО_{гмк}$), проводился подсчет коэффициента извилистости эластических окончательных мембран (ϕ). Для оценки пропускной способности артерий рассчитывались коэффициенты Вогенворта (V) и Керногана (K).

В качестве факторов сердечно-сосудистого риска выделялись: возраст, пол, ожирение, о котором судили по толщине подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) живота (повышенным развитием считалось ее утолщение более 2 см), уровень глюкозы (гипергликемия констатировалась на уровне $\geq 6,1$ ммоль/л), уровень мочевины крови (пределами нормы считалось 2,4–8,3 ммоль/л).

Фиксация отрезков сонных артерий проводилась в 10 % растворе формалина. Полученные срезы окрашивались гематоксином и эозином, методом Вейгерта – ван-Гизона. С готовых гистологических препаратов делались фотографии, на которых с помощью программ AxioVision (CarlZeiss), ImageJ (NIH USA) проводилась их морфометрия.

Данные обрабатывались с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.25. Результаты представлены в виде среднего значения по выборке (M) и его стандартного отклонения (SD). Распределение в выборках было близким к нормальному. Для определения значимости различий между группами применялись T -критерий Стьюдента, U -критерий Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Для изучения связей между наиболее значимыми морфометрическими параметрами и ФР использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Сила связи оценивалась по шкале от $\pm 0,7$ до ± 1 – сильная, от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$ – средняя и от 0 до $\pm 0,299$ – слабая. Анализ частот проводился с применением таблиц сопряженности по точному критерию Фишера. Уровнем статистической значимости считался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В старшей возрастной группе факторы сердечно-сосудистого риска встречались чаще. Так, например, повышенное развитие подкожно-жировой клетчатки живота выявлялось в 46 % ($n = 23$) случаев, а в группе 1 – в 25 % ($n = 14$, $p < 0,05$). Однако по толщине ПЖК статистически значимых различий между группами не установлено. Уровень глюкозы более 6,1 ммоль/л был выявлен в 34 % ($n = 17$) случаев в группе 2 и в 12 % ($n = 7$) в группе 1 ($p < 0,05$). В группе 1 уровень глюкозы ($5,63 \pm 1$ ммоль/л) был ниже на 16 % ($p < 0,05$). Уровень мочевины более 8,3 ммоль/л был выявлен в 22 % ($n = 11$) случаев против 2 % ($n = 1$, $p < 0,05$). В группе 1 уровень мочевины ($5,33 \pm 2,08$ ммоль/л) снижался на 28 % ($p < 0,05$). Значимых различий по полу между группами не выявлено.

Отдельные гистологические изменения в стенке сонных артерий представлены на рис. 1.

Такие макрометрические показатели, как D_n , D_v и r , а также высчитываемые по ним площади сосудистой стенки в группе 2 продемонстрировали достоверное увеличение. Ожидается, что с возрастом происходило общее утолщение интимы и меди артерий. Но также отмечалось наличие патологической перестройки артерий уже в молодом возрасте. Например, утолщение ТКМ $> 0,9$ мм наблюдалось в 11 % случаев, а наличие АСБ каротидных артерий в группе младшего возраста было выявлено в 21 % случаев. Отмечалось повышение коэффициента извилистости эластических окончательных мембран и уменьшение $УО_{ГМК}$, а также повышение индексов пропускной способности сосудов в группе 2.

Все упомянутые выше показатели сосудистой стенки имели зависимость от возраста. Наиболее выраженные корреляции наблюдались с толщиной интимы ($r = 0,745$, $p < 0,05$), площадью атеросклеротического поражения ($r = 0,684$, $p < 0,05$), ТКМ ($r = 0,633$, $p < 0,05$), толщиной меди ($r = 0,454$, $p < 0,05$) [4].

Оценивались взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска с толщиной интимы, меди, толщиной комплекса интима-медиа, а также площадью атеросклеротического поражения каротидных артерий. Поскольку указанные показатели представляют наибольший интерес с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 1.

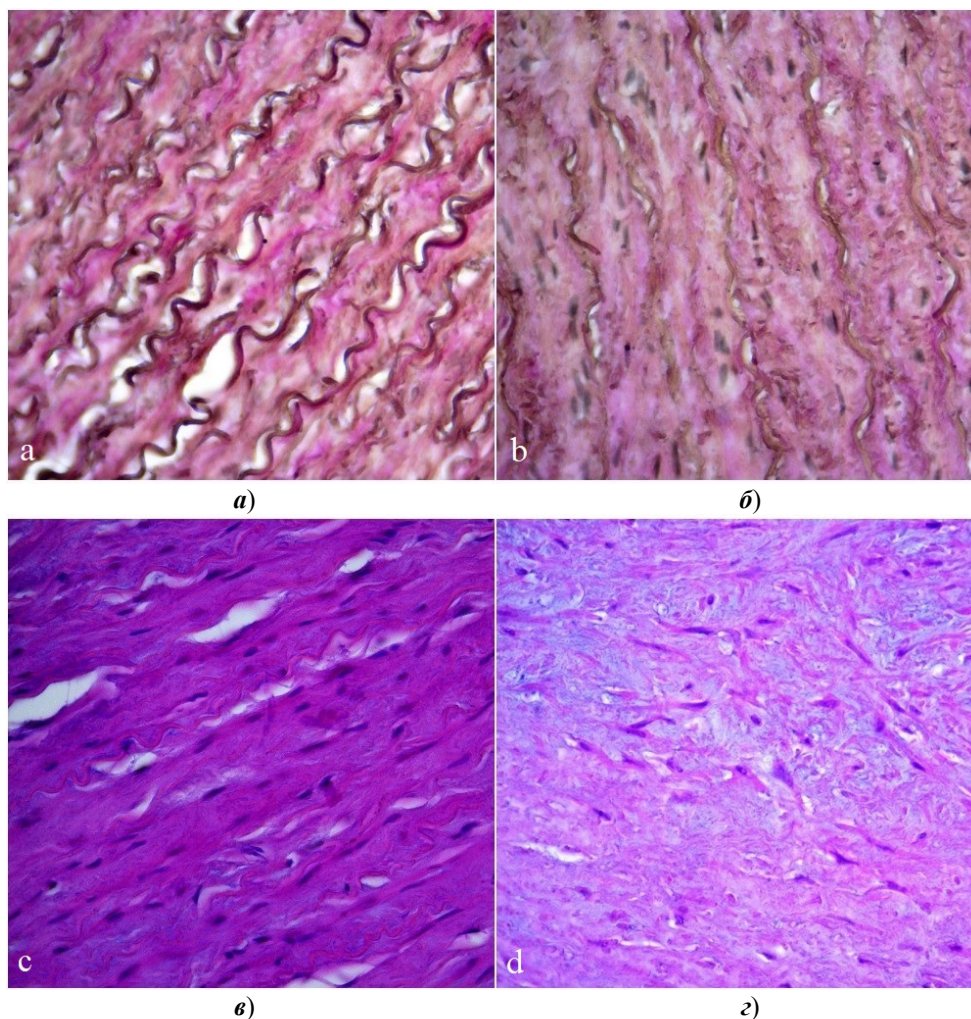


Рис. 1. Гистологические изменения в стенке сонных артерий:
а – окончатые эластические мембраны, норма (ув. $\times 40$, Вейгерт – ван-Гизон);
б – эластические волокна имеют слабую извилистость, разную толщину (ув. $\times 40$, Вейгерт – ван-Гизон); **в** – нормальный ход гладких миоцитов в меди (ув. $\times 40$, гематоксилин-эозин), **г** – гладкие миоциты разной формы и величины, хаотично расположены (ув. $\times 40$, гематоксилин-эозин)

Установлено, что в старшем возрасте имелась устойчивость к некоторым ФР. Так, например, в группе 1 толщина подкожно-жировой клетчатки живота значимо коррелировала с толщиной интимы, меди, площадью АСБ, ТКМ. В группе 2 указанные связи утрачивались.

Были выявлены и общезначимые ФР, в том числе гипергликемия. Уровень глюкозы продемонстрировал достоверные связи с параметрами сосудистой стенки в обеих группах. Однако в группе 2 корреляции оказались менее выраженными. Уровень мочевины имел связь с толщиной интимы, меди и ТКМ только в группе 2. Достоверных корреляций пола и морфологических параметров артериальной стенки не было установлено ни в одной из групп.

Отмеченная частота и выраженность маркеров атеросклероза в старшей группе можно оценивать как возрастную перестройку артерий. Однако утол-

щение сосудистой стенки и наличие ее атеросклеротического поражения были выявлены и в молодом возрасте. Это считается неблагоприятным прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых заболеваний и подтверждается концепцией раннего сосудистого старения [5].

Таблица 1
Результаты корреляционного анализа Спирмена

	Уровень глюкозы		Толщина ПЖК	
	Группа 1 (n = 56)	Группа 2 (n = 50)	Группа 1 (n = 56)	Группа 2 (n = 50)
Интима, мкм	$r = 0,494^*$	$r = 0,292^*$	$r = 0,441^*$	$r = 0,225$
Медиа, мкм	$r = 0,388^*$	$r = 0,284^*$	$r = 0,471^*$	$r = -0,006$
ТКИМ, мкм	$r = 0,441^*$	$r = 0,376^*$	$r = 0,523^*$	$r = 0,123$
$S_{АСБ}, \%$	$r = 0,812^*$	$r = 0,36^*$	$r = 0,672^*$	$r = 0,206$
	Уровень мочевины		Пол	
	Группа 1 (n = 56)	Группа 2 (n = 50)	Группа 1 (n = 56)	Группа 2 (n = 50)
Интима, мкм	$r = 0,467$	$r = 0,402^*$	$r = -0,158$	$r = 0,23$
Медиа, мкм	$r = 0,529$	$r = 0,201^*$	$r = -0,104$	$r = 0,014$
ТКИМ, мкм	$r = 0,541$	$r = 0,335^*$	$r = -0,114$	$r = -0,002$
$S_{АСБ}, \%$	$r = 0,743$	$r = 0,319$	$r = 0,035$	$r = -0,26$

Примечание. * отмечены статистически значимые корреляции ($p < 0,05$).

Считается, что наибольшую опасность ФР представляют для молодых лиц. Их влияние на сосудистую стенку у людей старшего возраста менее выражено. Имеются сведения о том, что абдоминальная тучность и дислипидемия в старшем возрасте теряют связь с ремоделированием сосудистой стенки [6]. В нашей работе, где маркером ожирения было увеличение толщины ПЖК живота более 2 см, результаты оказались схожими.

Нарушение углеводного обмена является общевозрастным фактором риска развития заболеваний сосудов и сердца. В нашей работе уровень глюкозы имел значимые взаимосвязи с показателями состояния стенок сонных артерий в обеих возрастных группах. Считается, что гипергликемия стимулирует синтез коллагена и обуславливает формирование прочных связей между коллагеновыми фибриллами, способствует гипертрофии гладких миоцитов меди и эндотелиальной дисфункции. Гликирование белков артериальной стенки приводит к повышению жесткости сосудов и снижению их растяжимости. Указанные изменения – признак хронической гипергликемии, однако формируются уже на ранних стадиях инсулинорезистентности [7].

В нашем исследовании уровень мочевины продемонстрировал связь с изменением толщины внутренней оболочки артерий и ТКИМ в группе старшего возраста. Наиболее вероятным объяснением этого могут стать сведения о том, что при уремии увеличивается синтез активных форм кислорода – это приводит к оксидативному взрыву в интимах сосудов. Также мочевина может оказывать прямое повреждающее действие на эндотелий. Эндотелиоциты при этом изменяют свою форму, часть из них гибнет апоптозом. Проницаемость эндотелиальной выстилки увеличивается, и в артериальной стенке постепенно накапливаются компоненты плазмы крови, клеточные элементы, приводя к отеку интимы [8–10].

Заключение

С возрастом отмечается устойчивость артерий к такому фактору риска, как ожирение.

Уровень глюкозы в крови сохраняет свое агрессивное действие на сосуды в течение всей жизни, но менее выраженное в старшем возрасте.

Уровень мочевины имеет связь с изменением толщины стенки артерий в старшем возрасте.

Список литературы

1. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352. P. 1685–1695. doi:10.1056/nejmra043430
2. Toth P. P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it // *Intern J Clin Pract*. 2008. Vol. 62, № 8. P. 1246–1254. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x
3. Oh H., Wang S. C., Prahash A. [et al.]. Telomere attrition and Chk2 activation in human heart failure // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003. Vol. 100, № 9. P. 5378–5383. doi:10.1073/pnas.0836098100
4. Аверкин Н. С., Федорова М. Г., Латынова И. В., Столяров А. П., Харитонов Е. А. Взаимосвязь между отдельными морфометрическими параметрами артериальной стенки и их зависимость от возраста // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2020. № 2. С. 99–108. doi:10.21685/2072-3032-2020-2-10
5. Cavalcante J. L., Lima J. A., Redheuil A., Al-Mallah M. H. Aortic stiffness: current understanding and future directions // *J Am Coll Cardiol*. 2011. Vol. 57, № 14. P. 1511–1522. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.017
6. Cherkas L. F., Aviv A., Valdes A. M. [et al.]. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length // *Aging Cell*. 2006. Vol. 5. P. 361–365. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00222.x
7. Ziemann S. J., Melenovsky V., Kass D. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. № 25. С. 932–943. doi:10.1161/01.atv.0000160548.78317.29
8. Safar M., Czernichow S., Blacher J. Obesity, arterial stiffness, cardiovascular risk // *J Am Soc Nephrol*. 2006. Vol. 17. P. 109–111.
9. D'Apolito M., Du X., Pisanelli D. [et al.]. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 239, № 2. P. 393–400. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.034
10. Ok E., Basnakian A. G., Apostolov E. O. [et al.]. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease // *Kidney Int*. 2005. Vol. 68, № 1. P. 173–178. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00391.x

References

1. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–1695. doi:10.1056/nejmra043430
2. Toth P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Intern J Clin Pract*. 2008;62(8):1246–1254. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x
3. Oh H., Wang S.C., Prahash A. [et al.]. Telomere attrition and Chk2 activation in human heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(9):5378–5383. doi:10.1073/pnas.0836098100
4. Averkina N.S., Fedorova M.G., Latynova I.V., Stolyarov A.P., Kharitonov E.A. The correlation between individual morphometric parameters of the arterial wall and their de-

- pendence on age. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2020;(2):99–108. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2020-2-10
5. Cavalcante J.L., Lima J.A., Redheuil A., Al-Mallah M.H. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1511–1522. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.017
 6. Cherkas L.F., Aviv A., Valdes A.M. [et al.]. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. *Aging Cell*. 2006;5:361–365. doi:10.1111/j.1474-9726.2006.00222.x
 7. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;(25):932–943. doi:10.1161/01.atv.0000160548.78317.29
 8. Safar M., Czernichow S., Blacher J. Obesity, arterial stiffness, cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:109–111.
 9. D'Apollito M., Du X., Pisanelli D. [et al.]. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):393–400. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.034
 10. Ok E., Basnakian A.G., Apostolov E.O. [et al.]. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(1):173–178. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00391.x

Информация об авторах / Information about the authors

Никита Сергеевич Аверкин

ассистент кафедры клинической морфологии и судебной медицины с курсом онкологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: averkin.n@list.ru

Nikita S. Averkin

Assistant of the sub-department of clinical morphology and forensic medicine with a course of oncology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Мария Геннадьевна Федорова

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической морфологии и судебной медицины с курсом онкологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Marija G. Fedorova

Candidate of medical sciences, associate professor, head of the sub-department of clinical morphology and forensic medicine with a course of oncology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Ирина Владимировна Латынова

кандидат биологических наук, доцент кафедры клинической морфологии и судебной медицины с курсом онкологии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: latynovai@mail.ru

Irina V. Latynova

Candidate of biological sciences, associate professor of the sub-department of clinical morphology and forensic medicine with a course of oncology, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Аркадий Петрович Столяров

кандидат медицинских наук, доцент,
начальник Областного бюро
судебно-медицинской экспертизы
(Россия, г. Пенза, ул. Светлая, 1)

E-mail: sudmed_penza@mail.ru

Arkadij P. Stoljarov

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the Regional Bureau
of Forensic Medical Examination
(1 Svetlaya street, Penza, Russia)

Евгений Александрович Харитонов

кандидат медицинских наук,
заведующий отделом судебно-
медицинской экспертизы трупов,
Областное бюро судебно-медицинской
экспертизы (Россия, г. Пенза,
ул. Светлая, 1)

E-mail: sudmed_penza@mail.ru

Evgenij A. Haritonov

Candidate of medical sciences, head
of the department of forensic medical
examination of corpses, Regional Bureau
of Forensic Medical Examination
(1 Svetlaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 31.05.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 18.07.2021

Принята к публикации / Accepted 03.08.2021

УДК 616.441:616-006.6 (470.345)
doi:10.21685/2072-3032-2021-3-12

Эпидемиологические и морфологические особенности заболеваемости раком щитовидной железы в Республике Мордовия за 2016–2020 гг.

В. В. Конкина¹, Н. А. Плотникова²

^{1,2}Республиканский онкологический диспансер, Саранск, Россия

¹Национальный исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

¹victoria.konck@yandex.ru, ²plona@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Республика Мордовия (РМ) входит в список регионов с максимальными показателями онкологической заболеваемости по данным за 2019 г. В регионе распространённость злокачественными новообразованиями составляет 3499,3 на 100 000 населения, что выше данных показателей по России (в среднем 2674,4 на 100 000 населения). Рак щитовидной железы является относительно редкой опухолью, но относится к наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованиям эндокринной системы. В последние годы в нашей стране регистрируется увеличение количества больных с данной патологией. Если в 2009 г. распространённость раком щитовидной железы в России составляла 78,3 на 100 000 населения, то в 2019 г. эта цифра увеличилась в 1,5 раза – 120,5 на 100 000 населения. Изучаемая патология наиболее часто развивается и занимает лидирующие позиции у лиц в возрасте до 30 лет. При этом у молодых женщин частота встречаемости рака щитовидной железы достаточно высока и составляет 13,6 %. По данным статистики, средний возраст больных раком щитовидной железы у женщин составляет 60,1, а у мужчин – 56,1 года. Прирост грубого показателя заболеваемости за 2009–2019 гг. в России составил 58,22 %, среднегодовой темп прироста – 4,44 %. Целью данного исследования является изучение эпидемиологических и морфологических особенностей заболеваемости раком щитовидной железы в РМ за 2016–2020 гг. *Материалы и методы.* Проанализированы истории болезни, результаты гистологического исследования операционного материала пациентов, впервые обратившихся в Республиканский онкологический диспансер с диагнозом «злокачественное новообразование щитовидной железы» за исследуемый период. *Результаты и выводы.* По данным операционного материала, клинический диагноз «рак щитовидной железы» поставлен 157 больным, из которых карцинома была обнаружена у 120, а доброкачественные новообразования были выявлены у 37 пациентов. В РМ за исследуемый период отмечается значительный рост показателей пятилетней заболеваемости раком щитовидной железы, особенно у лиц молодого возраста и мужского пола. Наибольший процент диагностированных случаев приходится на возраст 60–69 лет (37,5 % для обоих полов), в этой же категории отмечается наибольшее разнообразие гистологических типов злокачественных опухолей. Наиболее часто встречающимся гистотипом рака щитовидной железы, в том числе у молодых пациентов и больных мужского пола, выступил классический вариант папиллярного рака. Наибольший процент выявляемости злокачественных новообразований щитовидной железы отмечается на стадиях T1 (30,7 %) и T2 (38,5 %), при этом достаточно высокие проценты диагностируемых случаев приходятся на поздние стадии заболевания (по 15,4 % для стадий T3 и T4). В регионе наблюдается увеличение процентного соотношения показателя злокачественное новообразование/доброкачественное в сторону увеличения

карцином, а также увеличение выявления доброкачественных новообразований у лиц более молодого возраста (61,8 года в 2016 г. и 55,8 года в 2020 г.).

Ключевые слова: рак щитовидной железы, фолликулярная аденома, папиллярная карцинома, медуллярная карцинома, фолликулярный вариант папиллярного рака, фолликулярная карцинома, новообразования щитовидной железы, заболеваемость раком

Для цитирования: Конкина В. В., Плотникова Н. А. Эпидемиологические и морфологические особенности заболеваемости раком щитовидной железы в Республике Мордовии за 2016–2020 гг. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 120–131. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-12

The epidemiological and morphological characteristics of thyroid cancer morbidity in Republic of Mordovia for the period 2016–2020

V.V. Konkina¹, N.A. Plotnikova²

^{1,2}Republican Oncological Dispensary, Saransk, Russia

¹Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹victoria.konck@yandex.ru, ²plona@mail.ru

Abstract. Background. Republic of Mordovia is on the list of the regions with maximum cancer morbidity in 2019. In our republic prevalence of malignant neoplasms is 3499,3 per 100 000 people and higher than these indicators for the country (on average 2674,4 per 100 000 people). Thyroid cancer is a relatively rare tumor, but it is one of the most encountered malignant neoplasm of endocrine system. In recent years, increasing the number of patients with this condition are registered in our country. In 2009 prevalence of the thyroid cancer in Russian Federation represented 78,3 per 100000 people; in 2019 this figure increased by a factor of 1.5 and represented 120,5 per 100000 people. This condition most frequently develops and holds a leading position among persons ages of 30 years. Among young women's morbidity of thyroid cancer is high enough and reached 13,6 %. According to statistics, average age of thyroid cancer patients reached for women is 60,1 years old and for men is 56,1 years old. Increase in gross morbidity in Russian Federation for the period 1993–2011 has been 58,22 %, annual compound rate of growth – 4,44 %. The purpose of this examination is study of the epidemiological and morphological characteristics of thyroid cancer morbidity in Republic of Mordovia for the period 2016–2020. **Material and methods.** Analysis of medical histories, results of histological examination of the surgical material of patients who first applied to the Republican Oncological Dispensary with the diagnosis of “malignant neoplasm of the thyroid gland” during the study period. **Results and conclusions.** According to surgical material, 157 patients was diagnosed with «thyroid cancer», of which 120 patients was diagnosed with carcinoma and 37 patients was diagnosed with benign neoplasms. The patients were divided into age groups: 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 and over 70 years old. In the Republic of Mordovia, during the study period, there was a significant increase in the five-year morbidity of thyroid cancer, especially in young people and men. The highest percentage of diagnosed cases falls on the age of 60–69 years (37.5 % for both sexes), in the same category, there is the greatest diversity of the diagnostic types of malignant neoplasms. The most common histotype of thyroid cancer, including in young patients and male patients, was the classic version of papillary cancer. The highest percentage of detectability of malignant neoplasm of the thyroid gland is observed at stages T1 (30,7 %) and T2 (38,5 %), with a fairly high percentage of diagnosed cases occurring in the late stages of the disease (15,4 % at stages T3 and T4 for each). In the region, there is an increase in the percentage of the malignant neoplasm/benign neoplasm indicator, in the direction of an increase in carcinomas, as well as

an increase in the detection of benign neoplasms in younger people (61,3 years old in 2016 and 55,8 years old in 2020).

Keywords: thyroid cancer, follicular adenoma, papillary carcinoma, medullary carcinoma, follicular variant of papillary cancer, follicular carcinoma, thyroid neoplasms, cancer morbidity

For citation: Konkina V.V., Plotnikova N.A. The epidemiological and morphological characteristics of thyroid cancer morbidity in Republic of Mordovia for the period 2016–2020. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(3):120–131. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-12

Введение

Республика Мордовия (РМ) входит в список регионов с максимальными показателями онкологической заболеваемости, по данным за 2019 г., наряду с Архангельской, Брянской, Сахалинской и Пензенской областями. В регионе распространённость злокачественными новообразованиями составляет 3499,3 на 100 000 населения, что выше данных показателей по России (в среднем 2674,4 на 100 000 населения) [1, 2].

Рак щитовидной железы является относительно редкой опухолью, но является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием эндокринной системы. В последние годы в нашей стране регистрируется увеличение количества больных с данной патологией [3, 4]. Если в 2009 г. распространённость раком щитовидной железы в России составляла 78,3 на 100 000 населения, то в 2019 г. эта цифра увеличилась в 1,5 раза – 120,5 на 100 000 населения. Рост заболеваемости с новообразованиями данной локализации прослеживается в таких индустриальных странах, как США, Япония и Канада [5–7]. Ежегодный прирост заболеваемости в США оценивается в 0,5–10 на 100 000 населения [8]. Ежегодно во всем мире рак щитовидной железы диагностируется почти у 300 000 человек.

Несмотря на некоторые положительные моменты (такие как новообразования щитовидной железы характеризуются низкими показателями летальности в течение 1 года с момента постановки диагноза (3,0 на 2019 г.), пациенты с данным диагнозом составляют наибольший удельный вес наблюдавшихся 5 лет и более, высокие показатели выявляемости на I стадии заболевания), эта патология наиболее часто развивается и занимает лидирующие позиции у лиц в возрасте до 30 лет. При этом у молодых женщин частота встречаемости рака щитовидной железы достаточно высока и составляет 13,6 %.

По данным статистики, средний возраст больных раком щитовидной железы у женщин составляет 60,1, а у мужчин – 56,1 лет. Прирост грубого показателя заболеваемости за 2009–2019 гг. в России составил 58,22 %, среднегодовой темп прироста – 4,44 %. У мужчин прирост составил 71,56 %, среднегодовой – 5,19 %, а у женщин 56,50 и 4,31 % соответственно. Данные показатели как у мужчин, так и у женщин находятся на втором месте после рака предстательной железы и новообразований полости рта.

Цели и задачи работы: изучить эпидемиологические и морфологические особенности заболеваемости раком щитовидной железы в РМ за 2016–2020 гг.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни, результатов гистологического исследования операционного материала пациентов, впервые обратившихся в Республиканский онкологический диспансер г. Саранска с диагнозом «злокачественное новообразование щитовидной железы» за исследуемый период. Исследовались следующие статистические данные: пол, возраст, диагноз, включая стадирование по TNM, гистологический тип опухоли. Морфологическая диагностика проводилась с помощью окраски гематоксилином и эозином, конго-рот, часть случаев исследовалась иммуногистохимическим методом. Обработка материала осуществлялась в Microsoft Excel 2010.

Результаты

По данным операционного материала, клинический диагноз «рак щитовидной железы» поставлен 157 больным, из которых карцинома была обнаружена у 120, а доброкачественные новообразования были выявлены у 37 пациентов. Нами зарегистрирован рост пятилетней заболеваемости злокачественными новообразованиями данной локализации в Республике Мордовии в 5,6 раза (рис. 1). При этом 90,8 % больных раком щитовидной железы – женщины. Пациенты были разделены на возрастные группы: 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 и старше 70 лет. Наибольшее количество случаев приходится на возрастную группу 60–69 лет (37,5 % для обоих полов) (рис. 2).

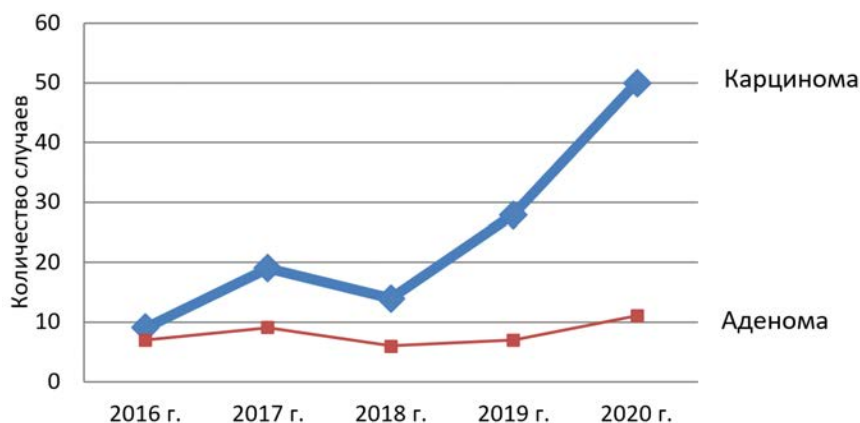


Рис. 1. Динамика заболеваемости доброкачественными и злокачественными новообразованиями щитовидной железы за исследуемый период

В то же время у пациентов моложе 40 лет показатель заболеваемости составил 12,5 % от всех диагностированных случаев, при этом 53,3 % всех молодых пациентов выявлены в 2020 г. Это свидетельствует о резком увеличении заболеваемости в РМ у лиц молодого трудоспособного возраста. Характерно, что рост заболеваемости увеличивается прямо пропорционально возрасту и резко снижается у больных старше 70 лет.

Гистологически в 73,1 % наблюдений был поставлен диагноз папиллярная карцинома, из них 28,6 % составил фолликулярный вариант папиллярного рака. В 10,1 % случаев выявлена медуллярная карцинома, а в 16 % установлена фолликулярная карцинома. Из редко встречающихся гистотипов была диагностирована В-крупноклеточная лимфома (0,8 %) (клетки фолли-

кулярных структур и зон диффузного роста экспрессируют CD 20, в ядрах ярко BCL-6, и не экспрессируют CD 10, BCL-2 и не экспрессируют CD 3, CD 5, MuM-1, Циклин D1, CD 23. CD 23 – выявляет мелкие разрозненные фокусы фолликулярных дендритных клеток в фолликулах и в пределах отдельных участков диффузного роста. CD 3 и CD 5 экспрессируются в малых лимфоцитах в виде примеси, расположенных в инфильтрате, и вокруг обнаруженных опухолевых фолликулов. Ki-67 экспрессируется в ядрах 80 % клеток фолликулярных структур и зон диффузного роста) (рис. 3).

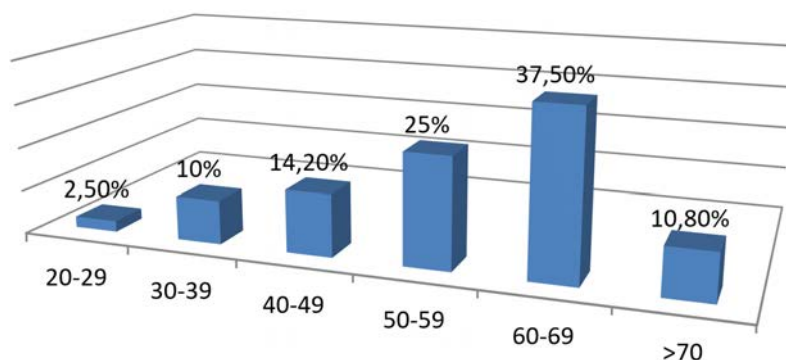


Рис. 2. Показатели заболеваемости среди пациентов обоих полов разных возрастных групп



Рис. 3. Гистологический тип опухоли среди пациентов обоих полов

В 2020 г. отмечается увеличение количества случаев фолликулярного варианта папиллярного рака на 2,7 % и снижение диагностики фолликулярного рака на 16,3 % по сравнению с предыдущими годами. Это связано с улучшением диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака, который в прошлом ошибочно диагностировался как фолликулярная карцинома. Рак щитовидной железы в сочетании с фолликулярной аденомой отмечался в 29 % наблюдений, а в 16,7 % – с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом. У пациентов моложе 40 лет чаще был диагностирован классический вариант папиллярного рака (73,3 %) (рис. 4–6).

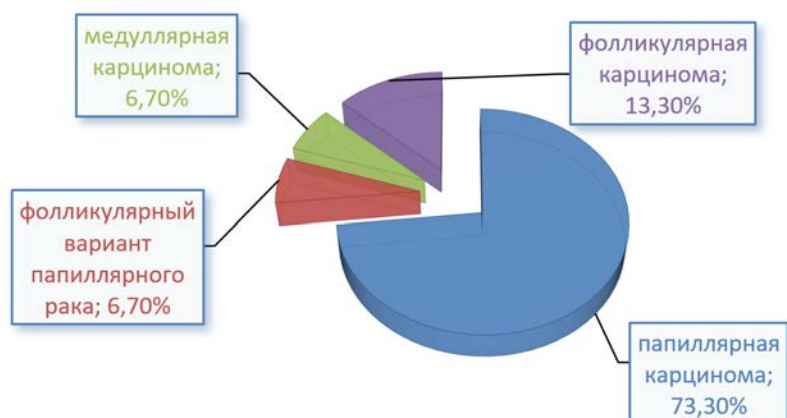


Рис. 4. Гистологический тип опухоли среди пациентов молодого возраста (<40 лет)

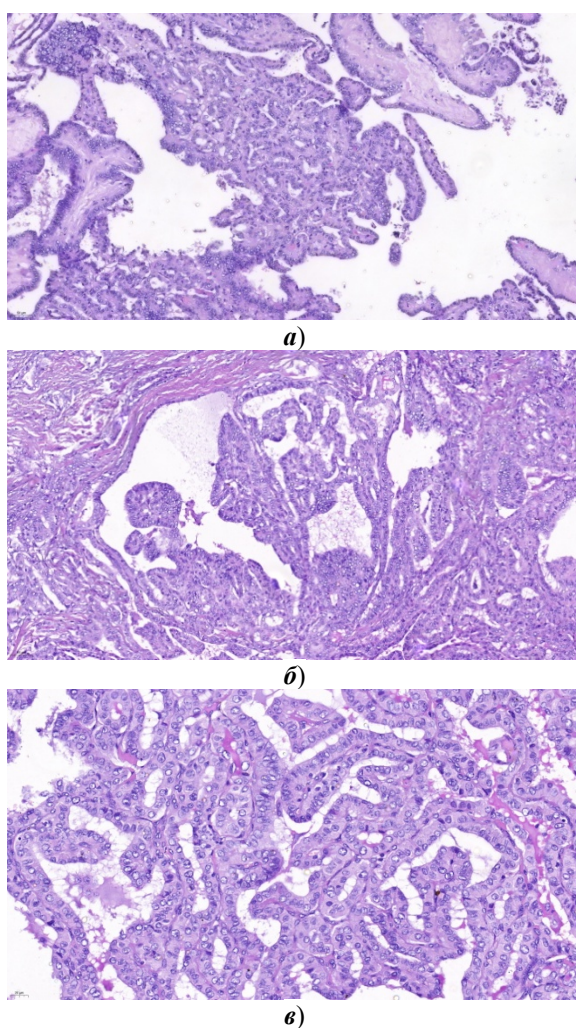


Рис. 5. Классический вариант папиллярного рака пациентки 38 лет (окр. гематоксилин-эозином); *а, б* – $\times 100$, *в* – $\times 200$

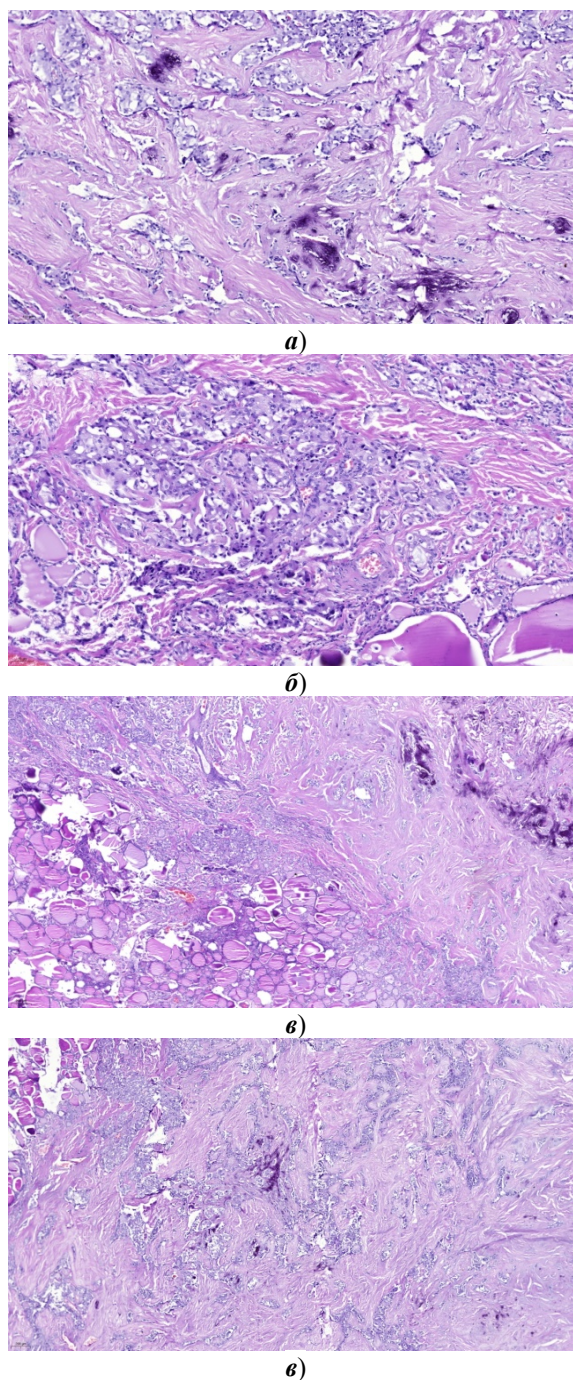


Рис. 6. Медуллярная карцинома щитовидной железы с амилоидозом и обызвествлением, пациентка 37 лет (окраска гематоксилин-эозином $\times 200$); *a* – очаги обызвествления; *б* – инфильтрирующий рост в окружающую ткань, *в, г* – депозиты амилоида и обызвествление амилоидной стромы

Самое большое разнообразие гистотипов отмечалось в возрастной группе 60–69 лет. У мужчин наиболее распространенным вариантом высту-

пил классический вариант папиллярного рака (45,5 %), 36,4 % случаев пришлось на фолликулярный вариант папиллярного рака и 18,1 % – на медуллярный рак (рис. 7). В 2020 г. данное соотношение изменилось и отмечалось преобладание фолликулярного варианта папиллярного рака (60 %).

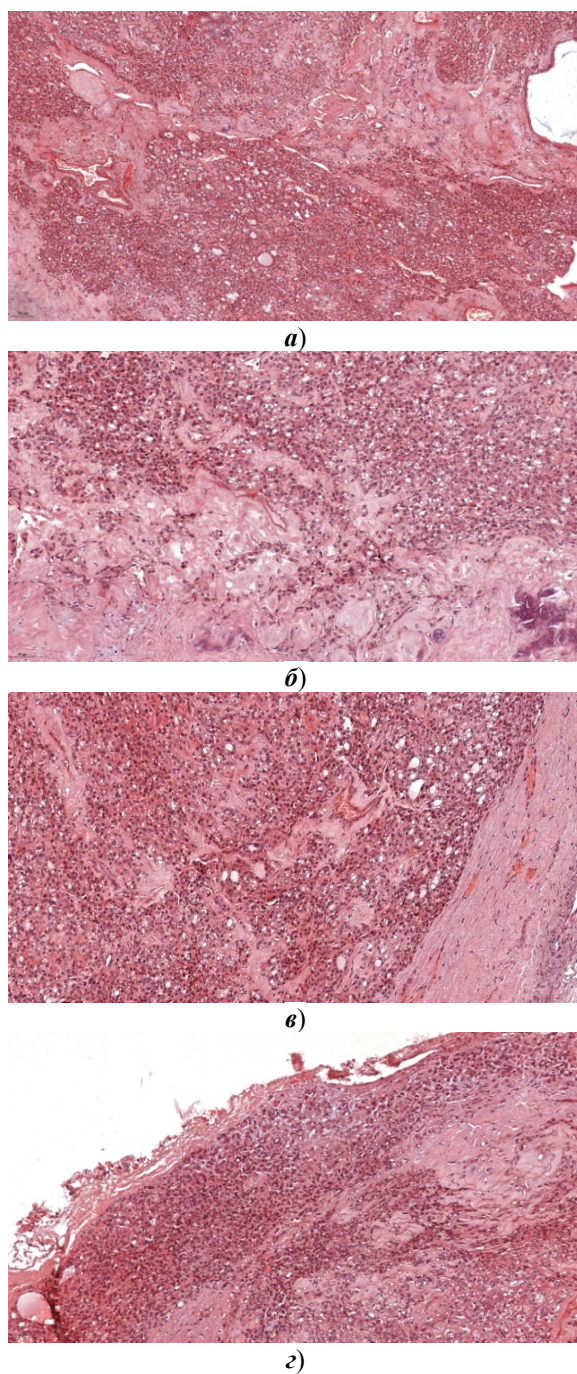


Рис. 7. Инкапсулированный вариант медуллярной карциномы щитовидной железы, имеющий микрофолликулярное строение, пациент 57 лет (окр. конго-рот); *a* – $\times 100$, *б*, *в*, *г* – $\times 200$

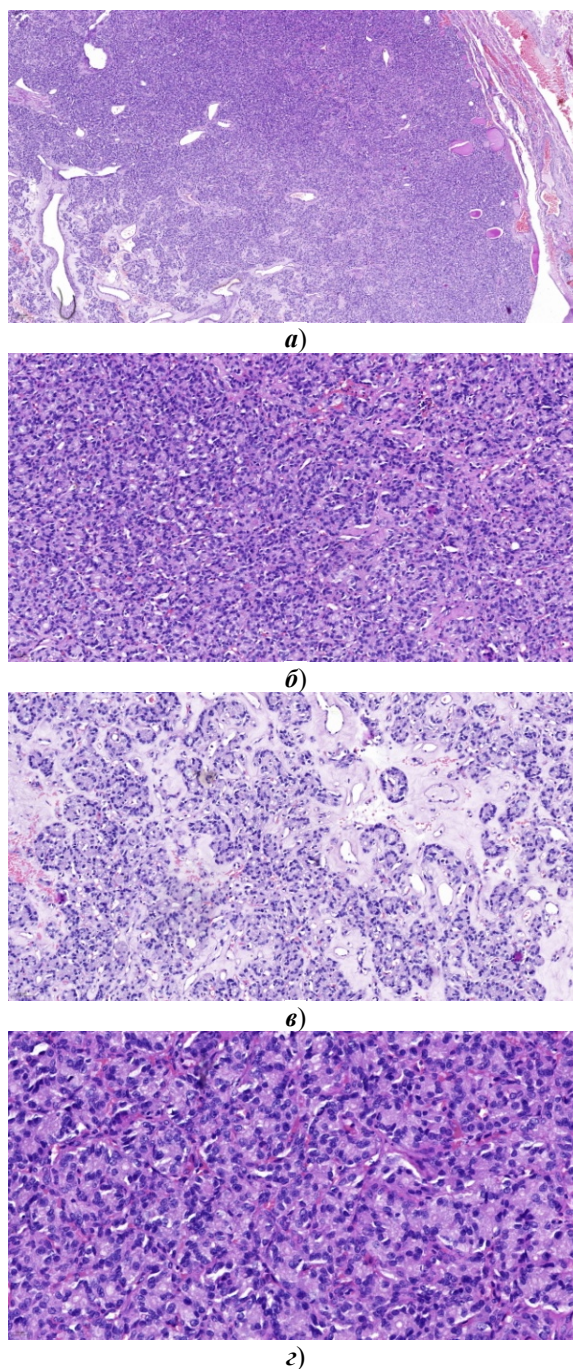


Рис. 8. Микрофолликулярная аденома у пациентки 29 лет (окраска гематоксилин-эозином); *а* – $\times 50$, *б, в* – $\times 200$, *г* – $\times 400$

Примечательно, что 54,5 % всех случаев рака щитовидной железы у мужчин были диагностированы в 2020 г. Это можно рассматривать как увеличение заболеваемости злокачественных новообразований данной локализации у мужского пола.

Если рассматривать градацию неоплазий щитовидной железы по классификации TNM, можно отметить, что наибольший процент выявляемости приходится на T2 (38,5 %) и T1 (30,7 %) стадии. Отрицательным моментом является тот факт, что довольно большой процент диагностики наблюдается на T3 и T4 стадиях – по 15,4 %. Следует отметить, что отсутствие поражения региональных лимфатических узлов наблюдалось в 79,2 % случаев.

Наиболее частое лимфогенное метастазирование отмечено в случаях папиллярного рака (60 %), фолликулярного варианта папиллярного рака (24 %) и медуллярного рака (12 %).

Среди доброкачественных поражений щитовидной железы встречались фолликулярная и атипическая аденома (рис. 8).

Отмечено, что по сравнению с 2016 г. в 2020 г. наблюдается снижение цифр среднего возраста пациентов с доброкачественными новообразованиями щитовидной железы. Если в 2016 г. средний возраст больных составил 61,3 года, то в 2020 г. – 55,8 года. Также следует сказать о том, что увеличивается соотношение между злокачественными и доброкачественными новообразованиями в сторону злокачественных (если в 2016 г. выявлено преобладание карциномы над аденомой в 1,3 раза, то в 2020 г. – в 4,5 раза).

Заключение

В РМ за исследуемый период отмечается значительный рост показателей пятилетней заболеваемости раком щитовидной железы, особенно у лиц молодого возраста и мужского пола.

Наибольший процент диагностированных случаев приходится на возраст 60–69 лет, в этой же категории отмечается наибольшее разнообразие гистологических типов злокачественных опухолей.

Наиболее часто встречающимся гистотипом рака щитовидной железы, в том числе у молодых пациентов и больных мужского пола, выступил классический вариант папиллярного рака.

Наибольший процент выявляемости злокачественных новообразований щитовидной железы отмечается на стадиях T1 и T2, при этом достаточно высокие проценты диагностируемых случаев приходятся на поздние стадии заболевания.

В регионе наблюдается увеличение процентного соотношения показателя злокачественное новообразование/доброкачественное в сторону увеличения карцином, а также увеличение выявления доброкачественных новообразований у лиц более молодого возраста.

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М. : МНИОН им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020. 239 с.
3. Борнер С., Эйса С. Интерпретация биопсий щитовидной железы // Практическая медицина. 2020. 360 с.

4. Абросимов А. Ю., Казанцева И. А., Лушников Е. Ф. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы : цветной атлас. 2-е изд. М. : МК, 2019. 240 с.
5. Kitahara C. M., Sosa J. A. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer // *Nat Rev Endocrinol*. 2020. Vol. 16, № 11. P. 617–618. doi:10.1038/s41574-020-00414-9
6. Lortet-Tieulent J., Franceschi S., Dal Maso L., Vaccarella S. Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries // *Int J Cancer*. 2019. Vol. 144, № 9. P. 2082–2087. doi:10.1002/ijc.31884
7. Bushnik T., Evans W. K. Sociodemographic characteristics associated with thyroid cancer risk in Canada // *Health Rep*. 2018. Vol. 29, № 10. P. 3–11.
8. Roman B. R., Morris L. G., Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective // *Review: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017. Vol. 24, № 5. P. 332–336. doi:10.1097/MED.0000000000000359

References

1. Kaprin A.D. Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost') = Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNION im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2020:252. (In Russ.)
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu = The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii. 2020:239. (In Russ.)
3. Borner S., Eysa S. Interpretation of a thyroid biopsy. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2020:360. (In Russ.)
4. Abrosimov A.Yu., Kazantseva I.A., Lushnikov E.F. *Morfologicheskaya diagnostika zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy: tsvetnoy atlas = Morphological diagnosis of thyroid diseases: color atlas*. 2nd ed. Moscow: MK, 2019:240. (In Russ.)
5. Kitahara C. M., Sosa J. A. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):617–618. doi:10.1038/s41574-020-00414-9
6. Lortet-Tieulent J., Franceschi S., Dal Maso L., Vaccarella S. Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer*. 2019;144(9):2082–2087. doi:10.1002/ijc.31884
7. Bushnik T., Evans W.K. Sociodemographic characteristics associated with thyroid cancer risk in Canada. *Health Rep*. 2018;29(10):3–11.
8. Roman B.R., Morris L.G., Davies Louise The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective. *Review: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(5):332–336. doi:10.1097/MED.0000000000000359

Информация об авторах / Information about the authors

Виктория Всеволодовна Конкина
врач-патологоанатом, Республиканский онкологический диспансер (Россия, г. Саранск, ул. Ульянова, 30); ассистент кафедры нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: victoria.konck@yandex.ru

Viktorija V. Konkina
Coroner, Republican Oncological Dispensary (30 Ulyanova street, Saransk, Russia); assistant of the sub-department of normal and pathological anatomy with a course in forensic medicine, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Надежда Алексеевна Плотникова

доктор медицинских наук, профессор,
врач-патологоанатом, Республиканский
онкологический диспансер (Россия,
г. Саранск, ул. Ульянова, 30)

E-mail: plona@mail.ru

Nadezhda A. Plotnikova

Doctor of medical sciences, professor,
coroner, Republican Oncological
Dispensary (30 Ulyanova street,
Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 16.04.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.06.2021

Принята к публикации / Accepted 10.07.2021

УДК 616-091.5

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-13

Пути оптимизации посмертной диагностики острого деструктивного панкреатита

Т. И. Мустафин¹, А. К. Имаева²

^{1,2}Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

¹kaf-pa@bashgmu.ru, ²Alfiya.Imaeva@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Острый панкреатит является актуальной проблемой вследствие высокой смертности при деструктивной его форме. Определение путей распространения инфекта за пределы поджелудочной железы важно для формирования тактики ведения пациентов данного профиля. Целью представленной работы было улучшение патологоанатомической диагностики острого деструктивного панкреатита. *Материалы и методы.* Для решения обозначенной цели авторами разработаны новые тактико-технические приемы патологоанатомического исследования трупа при остром деструктивном панкреатите. Перед проведением аутопсии тщательно изучают медицинскую документацию, а само вскрытие предполагает изучение органопатологии, в том числе на светооптическом уровне. Все указанные мероприятия необходимы для понимания механизмов танатогенеза и установления непосредственной причины смерти пациента. При жизни большинство обследуемых подвергались оперативным вмешательствам, что усложняет проведение патологоанатомического вскрытия. При этом патологический процесс в поджелудочной железе охватывает ближние и отдаленные тканевые структуры. Для врача-патологоанатома важно понимание последовательности включения в гнойно-некротический процесс внеорганный жировой ткани. *Результаты.* Представлены результаты патологоанатомического исследования, а основные тактико-технические аспекты отработаны на 65 трупах. При остром деструктивном панкреатите подведение контрастного вещества в протоковую систему поджелудочной железы дает представление о путях распространения гнойно-некротического процесса по забрюшинной клетчатке и другим анатомическим структурам. Применение разработанного авторами устройства позволяет более точно подвести контрастное вещество в эпицентр патологически измененных клетчаточных структур забрюшинного пространства, предопределить объем поражения и пути оттока жидкости. Изучены варианты распространения гнойно-некротического процесса, на основании которых предложены типы острого деструктивного панкреатита. *Выводы.* Разработанный набор тактико-технических приемов патологоанатомического исследования в ходе секции органов позволяет выйти к качественному клинко-анатомическому анализу случая при остром деструктивном панкреатите.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, патологоанатомическое вскрытие, новые тактико-технические приемы

Для цитирования: Мустафин Т. И., Имаева А. К. Пути оптимизации посмертной диагностики острого деструктивного панкреатита // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 132–141. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-13

Ways to optimize postmortal diagnostics of acute destructive pancreatitis

© Мустафин Т. И., Имаева А. К., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

T.I. Mustafin¹, A.K. Imaeva²^{1,2}Bashkir State Medical University, Ufa, Russia¹kaf-pa@bashgmu.ru, ²Alfiya.Imaeva@mail.ru

Abstract. Background. The purpose of the research is to improve the pathological diagnosis of acute destructive pancreatitis. **Materials and methods.** To solve the purpose, we have developed new tactical and technical methods of pathological examination of a corpse in acute destructive pancreatitis. Before the autopsy, a thorough study of the medical documentation is carried out, and the autopsy itself involves the study of organopathology, including at the light-optical level. This is necessary for understanding the mechanisms of thanatogenesis and establishing the immediate cause of the patient's death. The autopsy technique is fraught with certain difficulties, since many of the subjects underwent surgical interventions during their lifetime. In this case, the pathological process covers the near and distant tissue structures. For a pathologist, it is important to understand the sequence of inclusion of other internal organs in the purulent-necrotic process. **Results.** The results of postmortem examination are presented. The main tactical and technical aspects were worked out on 65 corpses. In acute destructive pancreatitis, the introduction of a contrast agent into the duct system of the pancreas gives an idea of the ways in which the purulent-necrotic process spreads along the retroperitoneal tissue and other anatomical structures. The use of the device developed by the authors makes it possible to more accurately bring the contrast agent to the epicenter of the pathologically altered cellular structures of the retroperitoneal space, to predetermine the volume of the lesion and the pathway of fluid outflow. The variants of the dissemination of the purulent-necrotic process were studied, on the basis of which the types of acute destructive pancreatitis were proposed. **Conclusion.** The developed set of tactical and technical methods of pathological anatomical examination during the section of organs allows one to arrive at a qualitative clinical and anatomical analysis of the case in acute destructive pancreatitis.

Keywords: acute destructive pancreatitis, postmortem examination, new techniques

For citation: Mustafin T.I., Imaeva A.K. Ways to optimize postmortal diagnostics of acute destructive pancreatitis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(3):132–141. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-13

Введение

Острый панкреатит является актуальной проблемой в современной медицине вследствие высокой смертности при деструктивной его форме [1, 2]. Определение путей распространения инфекта за пределы поджелудочной железы важно для формирования тактики ведения пациентов данного профиля [3–5]. При решении этой проблемы большое значение имеет патологоанатомическое исследование умерших при различных формах острого деструктивного панкреатита (ОДП) [2, 6, 7]. Цель патологоанатомического вскрытия – установление диагноза заболевания и причины смерти. В соответствии со статьей 67 «Проведение патологоанатомических вскрытий» Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 22.12.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021) аутопсию проводят с соблюдением достойного отношения к телу умершего человека и сохранением его анатомической формы. В процессе вскрытия выявляют видимые изменения внутренних органов и осуществляют забор кусочков тканей гистологических исследований на светооптическом уровне [8]. Как правило, прибегают к бактериологическим исследованиям

для определения инфекта и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Нередко проводят забор трупной крови на гемокультуру. Аутопсия, оставаясь определяющим звеном в диагностическом процессе, сопряжена с трудностями. Во многом они связаны с частым использованием высокотехнологических методов исследования и лечения пациентов. Вместе с тем патологоанатом может столкнуться с трудностями тактико-технического характера. К ним можно отнести спаечную болезнь брюшины, многочисленные оперативные пособия с изменением местоположения тканевых структур и др. Вышеобозначенные изменения негативно влияют на трактовку сущности патологического процесса, механизмов и непосредственной причины смерти, что усложняет построение и оформление посмертного диагноза [8–10]. Подобные трудности врачи-патологоанатомы преодолевают за счет внедрения в практику принципа стандартизации посмертного патологоанатомического исследования при остром деструктивном панкреатите [4, 9]. Оптимизация клинико-анатомического анализа при ОДП в том числе связана с получением новых сведений путем выполнения дополнительных гистологических и гистохимических окрасок, проведения бактериологического, биохимического и других исследований [2, 9]. Патологоанатомическое вскрытие при ОДП с повреждением внеорганной жировой ткани относят к 3–4 категории сложности [8].

Цель исследования: улучшить результаты посмертной диагностики при остром деструктивном панкреатите на основе разработки и внедрения в практику новых тактико-технических приемов исследования трупа.

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положены результаты патологоанатомического исследования 65 трупов людей, умерших от смертельных осложнений ОДП на базе централизованного патологоанатомического отделения при Городской клинической больнице № 21 за 2009–2020 гг. При этом в ходе аутопсии производилось контрастное исследование забрюшинного пространства. Распределение обследованных на группы с учетом конституции и характера питания отражено в табл. 1. До секции органов изучалась медицинская документация, выбирался метод аутопсии. Значительное внимание уделялось изучению количества и качества оперативных пособий, реанимационной карты, результатам лабораторно-инструментальных методов исследования, содержанию посмертного эпикриза и заключительного клинического диагноза. Присутствие врачей-специалистов в секционном зале было обязательным, так как путем взаимодополнения разрешались возникающие вопросы.

Основные этапы эвисцерации четко отражены в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации № 354н от 6 июня 2013 г. «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий». Наружное исследование включает определение антропометрических показателей трупа (масса и длина тела) и тип телосложения. Далее уточняют толщину подкожной жировой клетчатки на уровне грудной и брюшной стенок, а данные заносят в протокол. Важно выявление зоны поражения внеорганной жировой ткани при деструктивном панкреатите. Тщательному изучению подлежит внеорганная жировая ткань, так как ее повреждение при ОДП не вызывает сомнений. Нами был разработан способ подведения контрастного вещества в забрюшинное пространство (Патент РФ на изобретение № 2650601 от 16.04.2018),

что позволяет уточнить пути распространения патологического процесса по забрюшинной клетчатке (рис. 1, 2).

Таблица 1

Распределение обследованных на группы по полу
в зависимости от конституции и характера питания

Группа обследуемых	Конституция обследуемых	Характер питания обследуемых				Всего
		Удовлетворительное	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	
1-я: – мужчины – женщины	Нормостеники	8	3	2	–	27
		3	3	4	4	
2-я: – мужчины – женщины	Гиперстеники	9	5	–	1	31
		6	7	3	–	
3-я: – мужчины – женщины	Астеники	2	–	5	–	7
		–	–	–	–	
Итого		28	18	14	5	65

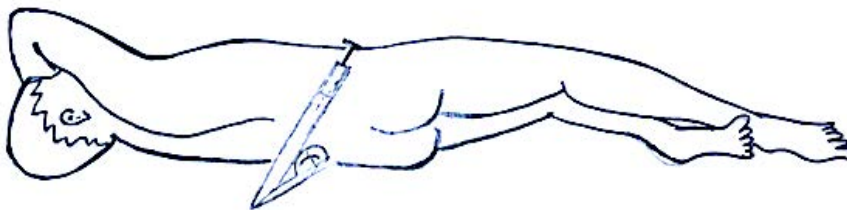


Рис. 1. Закрепление устройства на теле для проведения контрастного исследования: схема установки



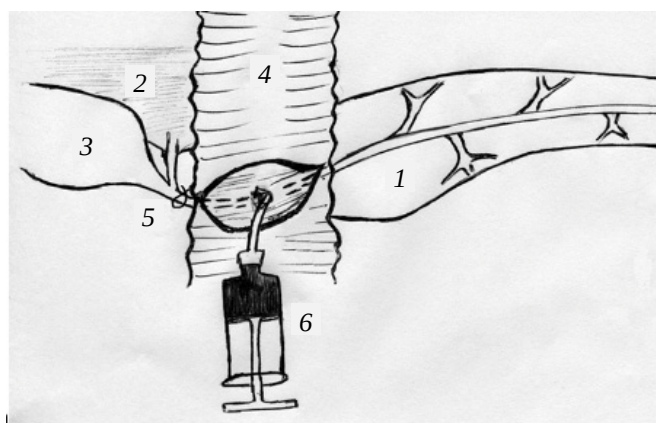
Рис. 2. Закрепление устройства на теле для проведения контрастного исследования: установка устройства на трупе

Жидкая контрастная масса способна проходить достаточно далеко от местоположения инъекционной иглы, указывая на объем и распространение инфекта. Более того, контрастирование забрюшинного пространства способствует уточнению вариантов поражения поджелудочной железы. Предложенная методика позволяет получить дополнительный фактический материал для объективного суждения об эффективности лечебно-диагностического процесса. Тотчас после проведения вышеуказанных мероприятий уточняют местоположение и характер послеоперационных ран, количество и проходимость дренирующих трубок. Как было описано выше, подведение контраста в протоковую систему поджелудочной железы осуществляют с помощью предложенного устройства.

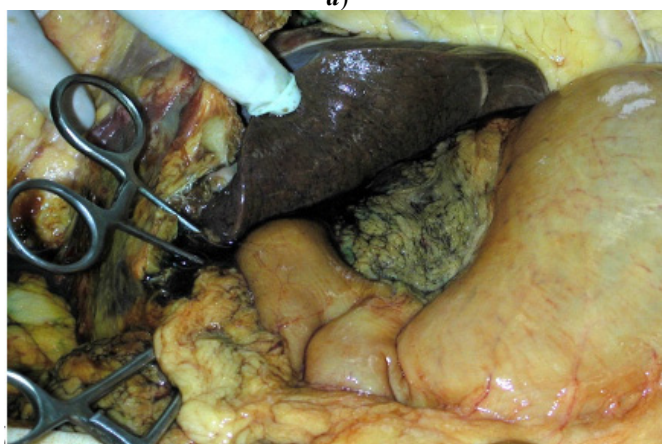
Полость черепа, грудная и брюшная полости вскрывались так, как и предусмотрено в методах аутопсии Г. А. Шора [11, 12]. В протокол вскрытия заносят данные о нахождении очагов инфекции и об адекватности дренирования сальниковой сумки, брюшной полости и забрюшинного пространства. Затем осматривают источник инфекции, оценивают состояние окружающих тканей, количество и характер экссудата с учетом распространения жидкого контраста. На этапе патологоанатомического вскрытия производился забор крови на гемокультуру, а также перитонеальной жидкости и раневого материала на бактериологическое исследование. В бактериологической лаборатории при клинике определялся спектр микрофлоры, чувствительность последних к антибиотикам. До извлечения органокомплекса мобилизуют и вскрывают двенадцатиперстную кишку, выделяют дуоденальный сосочек. При помощи шприца в протоковую систему вводят жидкий контраст (рис. 3). В качестве контрастного вещества наиболее целесообразным было использование 10 % раствора бриллиантового зеленого. При этом заполнялась специальная карта с указанием этапности и последовательности распространения контрастной жидкости по забрюшинной клетчатке. В результате вышеуказанных мероприятий удалось установить основные пути распространения патологического процесса по забрюшинной клетчатке при остром деструктивном панкреатите.

После регистрации обнаруженных изменений выполнялось полное извлечение органокомплекса. Как правило, содержимое полости малого сальника носит серозный либо серозно-геморрагический характер. На поверхности поджелудочной железы и жировой ткани забрюшинной локализации, на поверхности брюшины малого и большого сальников выявляют бляшки жирового некроза. Мобилизацию поджелудочной железы осуществляют бережно, причем тщательно выделяют панкреатический проток и уточняют место его дефекта. При помощи желобоватого зонда оценивают проходимость протока. При каждом патологоанатомическом исследовании изучалось состояние головки, тела и хвостовой части органа. Затем определялась масса паранкреатической, околопочечной клетчатки. В обязательном порядке определяют массу клетчатки правого и левого флангов забрюшинного пространства, малого таза. Для гистологического исследования иссекают несколько кусочков ткани поджелудочной железы из хвостовой части, головки и тела, а при необходимости и более. В ходе секции органов также производят забор кусочков тканей внутренних органов. Данные о массе жировой ткани забрюшинной локализации заносят в протокол патологоанатомического исследова-

ния. При этом суммарная масса складывается из показателей парапанкреатической, паракOLONиальной, паранефральной областей и клетчатки малого таза. Для сохранения первоначальной картины патологического процесса, сохранности состояния панкреатического протока и прилежащих тканей соблюдают принцип футлярности и малотравматичности техники препарирования. Несомненно, в патологоанатомическом исследовании ключевым звеном становилось анатомическое выделение главного панкреатического протока (ГПП) и поиск топографии перфорации в протоковой системе. После забора кусочков биоматериала производят их маркировку и помещают в емкость с 10 % нейтральным раствором формалина на 12–24 ч.



а)



б)

Рис. 3. Методика контрастирования протоковой системы поджелудочной железы:

- а** – схема: 1 – поджелудочная железа, 2 – печень, 3 – желчный пузырь, 4 – 12-перстная кишка, 5 – лигатура, 6 – шприц, заполненный контрастной массой;
б – распространение контрастной жидкости в подпеченочное пространство

Результаты и обсуждение

Патологоанатомическое исследование протоковой системы поджелудочной железы при ОДП позволяет уточнить тип распространения гнойно-некротического процесса по забрюшинному пространству и за пределами органа (рис. 4).

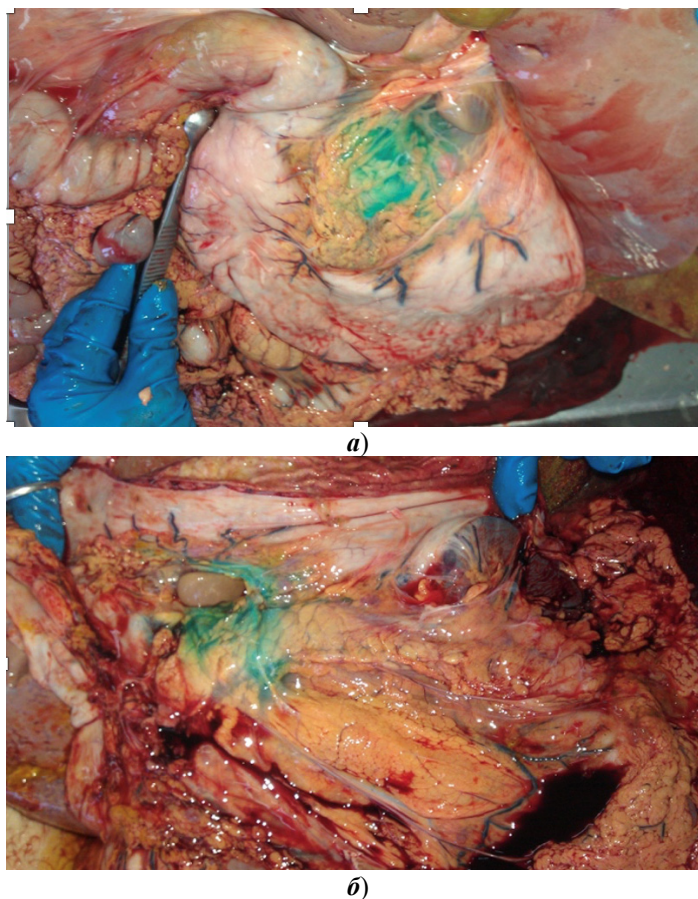


Рис. 4. Результат введения контрастного вещества в протоковую систему поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите:
а – прокрашивание клетчатки забрюшинной локализации в области сальниковой сумки, вид снаружи; *б* – прокрашивание парапанкреатической клетчатки и ткани головки и тела поджелудочной железы

В случае развития I типа заболевания контрастным веществом прокрашивалась зона поражения соответственно правой половины забрюшинной клетчатки, куда входила клетчатка правого брыжеечного синуса, область корня брыжейки тонкой кишки, клетчатка парапанкреатической области, жировая ткань правого околопочечного пространства, а также брюшина и жировая ткань подпеченочного пространства. Введение контрастного вещества в протоковую систему выявило у обследованных поражение мелких ветвей панкреатического протока преимущественно в области головки и тела. При II типе острого деструктивного панкреатита обнаружено вовлечение в гнойно-некротический процесс клетчатки правого латерального канала, корня брыжейки поперечной ободочной кишки и правых отделов собственно забрюшинного пространства. Исследование протоковой системы с помощью контрастного вещества позволило установить повреждение задней стенки крупной ветви органа.

К III типу ОДП были отнесены лица с поражением парапанкреатической клетчатки, клетчатки корня брыжейки поперечной ободочной кишки,

брюшины и жировой ткани левого поддиафрагмального пространства, левой околопочечной клетчатки. В протоковой системе поджелудочной железы выявлялось повреждение ветвей 4–5-го порядка. К IV типу заболевания относились случаи повреждения клетчатки в левом брыжеечном синусе, левой почке, клетчатке малого таза и левых отделов собственно забрюшинного пространства. Применение контрастного вещества при исследовании протоковой системы поджелудочной железы определило наличие дефекта на задней стенке крупной ветви и в более мелких ветвях хвостового отдела органа. Равное поражение как левых, так и правых отделов забрюшинной клетчатки определило V тип ОДП. Контрастная масса через дефект задней стенки главного панкреатического протока попадала в полость малого сальника, забрюшинное пространство и боковые каналы.

Для оптимизации посмертной диагностики острого деструктивного панкреатита и его смертельных осложнений следует признать целесообразным изучение протоковой системы поджелудочной железы по предложенной методике. По завершении патологоанатомического вскрытия тело приводят в достойный вид по общепринятой методике. Патологоанатом составляет клинико-анатомический эпикриз и оформляет посмертный диагноз с четкой рубрификацией на категории. В последующем проводят клинико-анатомический анализ, а в случае расхождения – клинико-анатомическую конференцию.

Таким образом, патологоанатомическое исследование трупа при деструктивных формах острого панкреатита имеет свои особенности и предполагает достаточный профессиональный уровень врача. Подведение контраста к очагу инфекции с помощью специального устройства позволяет достаточно полно определить пути ее распространения по забрюшинной клетчатке. В сочетании с контрастным исследованием протоковой системы данный метод делает более достоверным установление типов ОДП. Наряду с ростом количества достоверного фактического материала на макроскопическом уровне растет потребность в разновекторном проведении гистологических исследований полученного биоматериала. Оптимизация посмертной диагностики ОДП основана на внедрении в секционный раздел работы предложенных тактико-технических приемов исследования трупа с учетом влияния высокотехнологических инвазивных методов исследования и лечения на структурное состояние гепатобилиарной зоны.

Список литературы

1. Авакимян С. В., Авакимян В. А., Дидигов М. Т., Бабенко Е. С. Выбор метода лечения острого панкреатита в зависимости от прогноза течения заболевания // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2016. Т. 175, № 1. С. 37–41.
2. Фирсова В. Г., Паршиков В. В., Кузнецов С. С., Бугрова М. Л., Яковлева Е. И. Острый панкреатит: морфологические аспекты течения заболевания // Анналы хирургической гепатологии. 2016. Т. 19, № 1. С. 86–95.
3. Затевахин И. И., Сицишвили М. М. Оценка органических и внеорганических поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность // Анналы хирургии. 2003. № 1. С. 35–42.
4. Куделич О. А., Кондратенко Г. Г., Пучков А. Ф. Характер и особенности тяжелого острого панкреатита по результатам патоморфологических исследований // Новости хирургии. 2014. Т. 22, № 3. С. 296–305.

5. Тимербулатов В. М., Мустафин Т. И., Тимербулатов М. В., Галиева А. К. Варианты распространения гнойно-некротического процесса при деструктивном панкреатите // Хирургия. 2008. № 4. С. 31–35.
6. Matsuda Y., Masuda Y., Shimoji K., Matsukawa M., Kinowaki Y., Fukumura Y., Kikuyama M., Arai T. Severe Acute Pancreatitis in Autopsies Associated With Surgeries and Severe Inflammatory Diseases // *Pancreas*. 2019. Vol. 48, № 10. P. 1321–1328. doi:10.1097/MPA.0000000000001423
7. Майоров В. М., Дундаров З. А. Морфологические закономерности поражения и распространения деструктивного процесса в забрюшинном пространстве при тяжелом остром некротическом панкреатите по данным аутопсии // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 4. С. 385–390.
8. Федорина Т. А. Руководство по секционно-биопсийному курсу. М. ; Самара : СМС, 2001. 93 с.
9. Имаева А. К., Мустафин Т. И. Особенности патологоанатомического вскрытия при остром деструктивном панкреатите // Морфологические ведомости. 2020. Т. 28, № 2. С. 48–54. URL: [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(2:48-54](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(2:48-54)
10. Проценко С. И., Надеев А. П., Вискунов М. П., Федоренко В. Н. Патоморфологические изменения протоковой системы поджелудочной железы при жировом и геморрагическом панкреонекрозе в эксперименте // Архив патологии. 2011. Т. 73, № 1. С. 38–40.
11. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. М. : Медицина, 2002. 240 с.
12. Абрикосов А. И. Техника патологоанатомических вскрытий трупов. М. : Медгиз, 1948. 166 с.

References

1. Avakimyan S.V., Avakimyan V.A., Didigov M.T., Babenko E.S. The choice of the method of treatment of acute pancreatitis, depending on the prognosis of the course of the disease. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Bulletin of surgery named after I. I. Grekov*. 2016;175(1):37–41. (In Russ.)
2. Firsova V.G., Parshikov V.V., Kuznetsov S.S., Bugrova M.L., Yakovleva E.I. Acute pancreatitis: morphological aspects of the course of the disease. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of surgical hepatology*. 2016;19(1):86–95. (In Russ.)
3. Zatevakhin I.I., Sitsishvilli M.M. Assessment of organ and extraorgan lesions in acute destructive pancreatitis and its effect on mortality. *Annaly khirurgii = Annals of surgery*. 2003;(1):35–42. (In Russ.)
4. Kudelich O.A., Kondratenko G.G., Puchkov A.F. The nature and features of severe acute pancreatitis according to the results of pathomorphological studies. *Novosti khirurgii = News of surgery*. 2014;22(3):296–305. (In Russ.)
5. Timerbulatov V.M., Mustafin T.I., Timerbulatov M.V., Galieva A.K. Variants of the spreading purulent-necrotic process with destructive pancreatitis. *Khirurgiya = Surgery*. 2008;(4):31–35. (In Russ.)
6. Matsuda Y., Masuda Y., Shimoji K., Matsukawa M., Kinowaki Y., Fukumura Y., Kikuyama M., Arai T. Severe Acute Pancreatitis in Autopsies Associated With Surgeries and Severe Inflammatory Diseases. *Pancreas*. 2019;48(10):1321–1328. doi:10.1097/MPA.0000000000001423
7. Mayorov V.M., Dundarov Z.A. Morphological patterns of damage and spread of the destructive process in the retroperitoneal space in severe acute necrotizing pancreatitis according to autopsy data. *Novosti khirurgii = News of surgery*. 2015;23(4):385–390. (In Russ.)
8. Fedorina T.A. *Rukovodstvo po sektionno-biopsiynomu kursu = Sectional biopsy course guide*. Moscow; Samara: SMS, 2001:93. (In Russ.)

9. Imaeva A.K., Mustafin T.I. Features of postmortem examination in acute destructive pancreatitis. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological bulletin*. 2020;28(2):48–54. (In Russ.). Available at: [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(2:48-54](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(2:48-54)
10. Protsenko S.I., Nadeev A.P., Viskunov M.P., Fedorenko V.N. Pathomorphological changes in the pancreatic duct system in fatty and hemorrhagic pancreatic necrosis in experiment. *Arkhir patologii = Archive of pathology*. 2011;73(1):38–40. (In Russ.)
11. Avtandilov G.G. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii = Fundamentals of quantitative pathological anatomy*. Moscow: Medi-tsina, 2002:240. (In Russ.)
12. Abrikosov A.I. *Tekhnika patologoanatomicheskikh vskrytiy trupov = Technique of pathological autopsy of corpses*. Moscow: Medgiz, 1948:166. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Тагир Исламнурович Мустафин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической
анатомии, Башкирский государственный
медицинский университет
(Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3)

E-mail: kaf-pa@bashgmu.ru

Tagir I. Mustafin

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of pathological
anatomy, Bashkir State Medical University
(3 Lenina street, Ufa, Russia)

Альфия Камилевна Имаева

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой гистологии,
Башкирский государственный
медицинский университет
(Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3)

E-mail: Alfiya.Imaeva@mail.ru

Al'fiya K. Imaeva

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of histology, Bashkir State Medical
University (3 Lenina street, Ufa, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 15.03.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.04.2021

Принята к публикации / Accepted 05.05.2021

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

PHYSIOPATHOLOGY

УДК 616-092.18

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-14

Некоторые внутриклеточные механизмы регуляции поведения эпидермальных стволовых клеток при регенерации кожи (обзор литературы)

Т. И. Власова¹, Е. В. Арсентьева², Б. А. Марзуг³

^{1,2,3}Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

¹v.t.i@bk.ru, ²ev.arsenteva@yandex.ru, ³inst-med@adm.mrsu.ru

Аннотация. Регенеративная медицина является крайне актуальным и перспективным направлением современной науки, которое способно не только дополнить теоретические знания о механизмах регенерации эпителия и основных факторах регуляции данного процесса, но и расширить возможности клиницистов. Представлены результаты научных исследований, посвященных изучению молекулярно-генетических механизмов влияния эпидермальных стволовых клеток на процессы заживления и регенерации эпителия. Обзор включает данные о механизмах влияния на миграцию, пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток экспрессии интегринов, кератина, ряда микроРНК и длинных некодирующих РНК. Рассмотрены эффекты влияния микроокружения, в частности через активацию Wnt и Notch (внутриклеточных) сигнальных систем, которые являются важными регуляторными компонентами микроокружения стволовых клеток и играют значительную роль в развитии кожи и заживлении ран. Также содержится информация об эпигенетической регуляции процесса эпидермальной регенерации. Отмечены механизмы, реализующие эффекты через RbG-активные протеины фактора роста и изменение активности гистоновых деацетилаз, гистоновых деацетилаз и ДНК-метилтрансфераз. Представлен материал, содержащий современные представления об АТФ-зависимом ремоделировании хроматина протеинами семейства SNF2 (включая SWI2 / SNF2 (BRG1 / BRM), ISWI и CHD / Mi-2β), BRG1 и JMJD3 и их влияния на дифференцировку и активность эпидермальных стволовых клеток.

Ключевые слова: эпидермальные стволовые клетки, интегрин, кератин, микроРНК, некодирующие длинные РНК, Wnt и Notch сигнальные пути, эпигенетическая регуляция

Для цитирования: Власова Т. И., Арсентьева Е. В., Марзуг Б. А. Некоторые внутриклеточные механизмы регуляции поведения эпидермальных стволовых клеток при регенерации кожи // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 142–157. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-14

© Власова Т. И., Арсентьева Е. В., Марзуг Б. А., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Intracellular mechanisms regulating the behavior of epidermal stem cells during skin regeneration (a review of literature)

T.I. Vlasova¹, E.V. Arsent'eva², B.A. Marzug³

^{1,2,3}Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹v.t.i@bk.ru, ²ev.arsenteva@yandex.ru, ³inst-med@adm.mrsu.ru

Abstract. Regenerative medicine is an extremely relevant and promising area of modern science, which can supplement theoretical knowledge about the mechanisms of epithelial regeneration and the main factors regulating this process. The article presents scientific studies devoted to the study of the molecular-genetic mechanisms of the influence of epidermal stem cells on the wound healing and regeneration of the epithelium. The review includes data on the mechanisms of degree of expression integrins, keratin, a number of microRNAs and noncoding RNAs influence on the proliferation and differentiation of epithelial cells. The effects of microenvironment influence, in particular, Wnt and Notch signaling pathways, which are important components of stem cell microenvironment and play a significant role in skin formation and wound healing, are considered. It also contains information on the epigenetic regulation of the epidermal regeneration process. The mechanisms that realize the effects through interaction with PcG-active growth factor proteins and changes in the activity of histone demethylases, histone diacetylases, and DNA methyltransferases are noted. The article contains modern ideas about ATP-dependent chromatin remodeling by proteins of the SNF2 family (including SWI2 / SNF2 (BRG1 / BRM), ISWI and CHD / Mi-2 β), BRG1 and JMJD3 and their influence on differentiation and activity of epidermal stem cells.

Keywords: epidermal stem cells, integrin, keratin, microRNA, non-coding longchain RNAs, Wnt and Notch signaling pathways, epigenetic regulation

For citation: Vlasova T.I., Arsent'eva E.V., Marzug B.A. Intracellular mechanisms regulating the behavior of epidermal stem cells during skin regeneration (a review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;(3):142–157. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-14

Введение

Кожа и слизистые оболочки человека регулярно подвергаются действию большого количества патогенных факторов как экзогенной, так и эндогенной природы. Поэтому врачи многих специальностей сталкиваются с проблемой регенерации эпителия и заживления ран. И хотя регенеративная медицина является относительно новым направлением науки, она имеет большой потенциал для повышения эффективности диагностики и лечения повреждений кожи и слизистых оболочек [1].

Кожа обновляется как путем физиологической (в течение всей жизни), так и путем репаративной (после повреждения) регенерации. Изучение механизмов влияния различных регуляторных факторов на регенерацию эпителия позволит дополнить фундаментальные знания о процессах регенерации, с одной стороны, с другой – разработать инновационные методы диагностики и лечения эпителиальных повреждений, повышения эффективности заживления путем контроля активности этих факторов.

Регенераторная способность кожи в первую очередь обеспечивается эпидермальными стволовыми клетками, которые обладают потенциалом дифференцировки по нескольким линиям. Теоретически заживление любой раны может происходить за счет стволовых клеток [2, 3]. Как правило, чем

больше сохранено стволовых клеток кожи на раневой поверхности, тем выше скорость заживления и тем меньше образование рубцов. Эпидермальные стволовые клетки (ЭСК) обладают бесконечным пролиферативным потенциалом и расположены преимущественно в трех отдельных нишах: базальный слой эпидермиса, «область луковицы» волосяного фолликула и область основания сальных желез [4]. У взрослых людей ЭСК характеризуются способностью адгезии к базальной мембране эпидермиса посредством экспрессии интегрина, что, в свою очередь, обеспечивает стабильность базального слоя и формирование придатков кожи в соответствующих локусах [5, 6].

В последние годы появляются публикации, посвященные изучению влияния различных факторов роста на клетки, ряд работ посвящен и их влиянию на ЭСК. Неоднократно описан биостимулирующий эффект фибриногена, тромбоцитарного (PDGF), эпидермального (EGF), трансформирующего (TGF), инсулиноподобного (IGF) факторов роста, ряда цитокинов и цитомединов, факторов роста фибробластов (bFGF), гепатоцитов (HDGF), стромального фактора (SDF), щелочной фосфомоноэстеразы и т.д. [7–9]. В то же время точные вне- и внутриклеточные механизмы регуляции поведения ЭСК и его роль процессах заживления и регенерации кожной раны изучены недостаточно и до конца не ясны. В доступных источниках литературы рассмотрен довольно ограниченный ряд подобных факторов и механизмов. Целью данного обзора явилась интеграция имеющихся данных о структурных молекулах, внутриклеточных сигнальных путях, некоторых некодирующих РНК и их роли в регуляции поведения ЭСК (миграции, пролиферации, дифференцировки при регенерации кожи).

Структурные белки

Интегрин представляет собой семейство гликопротеиновых рецепторов, расположенных на поверхности клеточных мембран, участвующих в межклеточной адгезии [10]. Он играет ключевую роль во многих важных физиологических и патофизиологических процессах: делении и дифференцировке клеток, апоптозе, воспалительной реакции, восстановлении тканей, инвазии опухоли и метастазировании. Интегрин включает одну α -субъединицу и одну β -субъединицу. Различные субъединицы α и β образуют множество различных по эффектам интегринов. В частности, интегрины $\beta 1$ необходимы для апикальной локализации комплекса белков, регулирующих асимметричное деление эпидермальных СК, которое обеспечивает баланс между расположенными на базальной мембране стволовыми и прогениторными клетками и их дифференцирующимися потомками в супрабазальных слоях эпидермиса [11].

Имеются данные о влиянии ряда факторов на экспрессию субъединиц интегрина и реализацию его эффектов. Так, оксид азота (NO) может индуцировать экспрессию $\beta 1$ -интегрина в кожном эпителии, действуя через сигнальный путь cGMP, что активирует пролиферацию и дифференцировку ЭСК волосяного фолликула и способствует заживлению ран [12–15]. Исследования Tanis S. E. J. с соавт. показали, что уменьшение уровня $\beta 1$ -интегрина сопряжено с угнетением экспрессии гена « $\beta 1$ -примыкающей длинной некодирующей РНК» (BLNCR), что сопровождается переходом ЭСК от пролиферации к дифференцировке и ограничением пролиферативного потенциала клетки [16].

При связывании ламинина 332 внеклеточного матрикса и интегрина клеточный ответ определяется состоянием молекул ламинина, что позволяет

регулировать адгезию, миграцию и пролиферацию кератиноцитов. Вероятно, осуществляется через NF- κ B или MAPK-зависимый путь, инициируемый активацией β 4-интегрина, а также через активацию малой GTP-азы Rac1 при воздействии EGF, что приводит к супрессии и перераспределению интегрина α 3 β 1 из базальных фокальных контактов в область межклеточных соединений. Данные изменения определяют миграцию кератиноцитов в виде единого пласта, что предполагает координацию хемотаксиса при репаративной регенерации кожи [17].

Кератин является важным структурным белком эпидермальных клеток. Разные типы кератина соответствуют разной степени дифференцировки эпидермальных клеток и могут быть использованы для маркировки стволовых, промежуточных (transient amplifying cells (TACs)) и дифференцированных (terminally differentiated cells (TDCs)) эпидермальных клеток [18]. ЭСК экспрессируют в основном кератин 15 и 19 (K15 и K19); TACs экспрессируют кератин 5 и 14 (K5 и K14); TDCs экспрессируют кератин 1 и 10 (K1 и K10). Недавние исследования показали, что прямая репрессия цитокератина 15 (K15) miR-184 индуцирует активацию Notch и дифференцировку ЭСК [19].

Сигнальные пути Wnt и Notch

Известно, что микроокружение стволовых клеток играет ключевую роль в регулировании их миграции, пролиферации и дифференцировки. В частности, выше было отмечено влияние компонентов внеклеточного матрикса на экспрессию интегрина и поведение ЭСК. Безусловно, поведение стволовых клеток контролируется взаимодействием между внешними сигналами и внутренними транскрипционными программами, которое достигается функционированием системы множественных сигнальных путей [20]. Большое внимание среди последних уделяется Wnt и Notch – сигнальным путям, активация которых является важными механизмами влияния микросреды на ЭСК, играющими значительную роль в формировании кожи и заживлении ран [21–23]. При повреждении кожи изменение количества репаративных клеток, концентрации цитокинов и компонентов внеклеточного матрикса приводит к активации регуляторных связей, включая сигнальные пути Wnt и Notch в клетках раны [24]. Таким образом, индуцируются дифференцировка и пролиферация ЭСК в области повреждения.

Сигнальный путь Wnt. Сигнальный белок Wnt является секретируемым гликопротеином и может регулировать пролиферацию, дифференцировку и миграцию родственных клеток [25, 26]. Он достигает клеток-мишеней главным образом посредством диффузии и активного транспорта и связывается с семейством белка Frizzled (Frz) (трансмембранного рецептора) или семейством белков, связанных с рецептором липопротеином, на поверхности клеток-мишеней, вызывая накопление вторичного мессенджера β -катенина в цитоплазме, и тем самым активирует каскадную реакцию [27]. Когда сигнальный путь Wnt неактивен, вторичный мессенджер β -катенин фосфорилируется после связывания с комплексом протеинов, включая гликогенсинтаз-киназу-3 β (GSK-3 β), и затем деградирует. GSK-3 β – это серин-треониновая протеинкиназа, которая участвует в регуляции стабильности β -катенина и играет ключевую роль в разрушении комплекса [28]. Связывание белка Wnt с трансмембранным рецептором блокирует GSK-3 β -опосредованное фосфорилирование β -катенина, что приводит к накоплению β -катенина в цитоплазме.

ме. Впоследствии он входит в ядро, чтобы связываться с факторами транскрипции (T-cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF)), активируя транскрипцию генов-мишеней (с-Мус, циклин D1 и т.д.). Таким образом, происходит активация этого сигнального пути [22]. Исследователи доказали, что специфическое подавление экспрессии β -катенина ограничивает пролиферацию ЭСК [29–31]. Ингибирование активности сигнального пути Wnt с помощью секретируемого протеина DKK1 (Dickkopf Related Protein 1) также может обратить вспять чрезмерную пролиферацию ЭСК [32, 33]. Высокий уровень активности Wnt сигнального пути может стимулировать пролиферацию ЭСК в структурах волосяного фолликула и сальной железы, тогда как блокирование передачи сигналов Wnt приводит к дифференцировке ЭСК в клетки эпидермиса [34].

C. Fathke, L. Wilson, K. Shah et al. доказали, что активация Wnt/ β -catenin сигнального пути может значительно улучшить качество заживления кожи у млекопитающих [35]. Следовательно, изменения в Wnt/ β -catenin сигнальных путях могут быть одним из важных молекулярных механизмов неадекватного заживления ран и образования рубцов при глубоком повреждении кожи, а использование данных сигнальных путей для регуляции дифференцировки ЭСК может улучшить качество заживления.

Сигнальный путь Notch. Сигнальный путь Notch участвует в системах передачи сигналов, которые определяют судьбу клеток в различных тканях, в частности играет решающую роль в регуляции пролиферации плюрипотентных стволовых клеток [36, 37]. Он включает рецепторный белок Notch (Notch1–4), лигандный белок Notch соседних клеток (Delta1, Delta3–4, Jag1, Jag2 и т.д.) и ДНК-связывающий белок. ДНК-связывающий фактор транскрипции CSL в сигналах взаимодействует с областями гена-мишени ДНК и рекрутирует корепрессоры (SMRT), которые, в свою очередь, связываются с комплексами гистондеацетилазы, сохраняя хроматин в режиме молчания транскрипции. При связывании лигандов Notch с рецепторными белками происходит высвобождение внутриклеточного домена Notch (NICD), который вытесняет корепрессоры и связывается с CSL, формируя тройной комплекс с ДНК. Тройной комплекс привлекает факторы транскрипции, такие как связанный с p300, CBP-фактор, PCAF, GCN5 и CREB-связывающий белок, активирующие p300 чувствительные гены (Hes1, Deltex). Эта стратегия, при которой репрессорная форма эффекторов сигнального пути трансформируется в активный фрагмент, характерна для промоторов, регулируемых сигналом, и имеет ряд преимуществ; наиболее важно то, что эффектор идентифицирует мишени в отсутствие сигнала [38, 39]. Hes1 является известной мишенью передачи сигналов Notch и играет важную роль в поддержании пролиферирующих клеток в недифференцированном состоянии, угнетении апоптоза [40].

Исследованиями последних лет показана важная роль взаимодействия разных сигнальных путей (в частности Notch, Wnt, Oct3/4) в регуляции пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток [41, 42].

МикроРНК

МикроРНК (miRNA, miR) представляют собой небольшие РНК, которые регулируют экспрессию комплементарных мессенджерных РНК. В по-

следние годы роль miRNAs в формировании эпидермальной ткани и их влияние на ЭСК привлекает повышенное внимание многих исследователей [43]. Как уже было упомянуто ранее, экспрессия miRNA-184 блокирует пролиферацию ЭСК и способствует дифференцировке клеток [19]. Hildebrand с соавт. обнаружили, что в дифференцированных кератиноцитах повышается экспрессия miR-203, miRNA-23b, miR-95, miR-210, miRNA-224, miR-26a, miRNA-200a, miRNA-27b и miRNA-328, в то время как экспрессия miRNA-376a снижается [44], что указывает на их участие в дифференцировке ЭСК. Также важная регуляторная роль в биологической активности ЭСК принадлежит miRNA-125b и miRNA-203.

Liang Zhang с соавт. продемонстрировали роль miR-125b как маркера «стволовости», снижение экспрессии которого необходимо для перехода в состояние быстрой пролиферации и дифференцировки. Достоверно подтвержденными мишенями miR-125b в коже являются гены, кодирующие факторы транскрипции Blimp1 и VDR. Авторами показано, что в условиях эксперимента введение miR-125b в быстро пролиферирующие и дифференцирующиеся клетки кожи приводит к подавлению экспрессии Blimp1 и VDR и развитию чрезмерно утолщенного эпидермиса, увеличению сальных желез и нарушению формирования волосяного покрова, данные изменения полностью обратимы после восстановления нормальной регуляции miR-125b [45].

MiR-203 является наиболее распространенной кератиноцит-специфичной miRNA, она первоначально была описана как репрессор «стволовости» и косвенный промотор процесса дифференцировки в эпидермальных кератиноцитах из-за способности останавливать пролиферацию и блокировать клеточный цикл в фазе G0/G1. Ведущую роль в этих путях, вероятно, играет p63 и LASP1, которые были идентифицированы как мишень miR-203 [46]. В исследовании G. Viticchiè с соавт. RAN и RAPN1 выявлены как новые мишени для miR-203. RAN является членом суперсемейства малых GTP-связывающих белков, активность которых ассоциирована с пролиферацией и выживанием клеток, ядерно-цитоплазматическим транспортом и формированием цитоскелета. RAPN 1 является регулятором модуляции актина, принимающим участие в комплексах ремоделирования цитоскелета и в приобретении инвазивной способности раковыми клетками. Авторами показано, что MiR-203 подавляет экспрессию RAN и p63, что угнетает пролиферацию и вызывает задержку G0/G1 эпидермальных кератиноцитов человека. Кроме того, подавление экспрессии мишеней miR-203 снижает миграционный потенциал клеток в условиях регенерации кожной раны, в данном аспекте наиболее значимо подавление RAPN1. В исследовании продемонстрировано, что miR-203 отсутствует в пролиферирующих и мигрирующих кератиноцитах на краю раны, но в значительной степени обнаруживается в областях, окружающих рану, где кератиноциты снова начинают дифференцироваться, чтобы восстановить нормальный многослойный эпителий [47–50].

Длинные некодирующие РНК

Недавние исследования выявили важную регуляторную роль многих некодирующих РНК (нкРНК) в физиологии и патологии клеток [51]. Длинные некодирующие РНК (днкРНК) – это многочисленное семейство некодирующих РНК с более чем 200 нуклеотидами. Различно экспрессируемые

днкРНК участвуют в регуляции биологической активности ЭСК, их пролиферации и дифференцировке путем регулирования связанных факторов транскрипции или повышения стабильности связанных мРНК. [52] Так, днкРНК BLNCR и ее связь с процессом дифференцировки была описана выше. М. Kretz с соавт. идентифицировали ANCR («антидифференцировочную» днкРНК) как днкРНК из 855 пар оснований, экспрессия которой снижается во время дифференцировки. Исследователями показано истощение ANCR в популяциях, содержащих предшественников, которое привело к быстрой индукции гена дифференцировки без дополнительных стимулов, что позволило заключить, что днкРНК ANCR требуется для обеспечения недифференцированного состояния клеток в эпидермисе. ANCR нацелена на белок EZH2 Polycomb, который подавляет экспрессию MAF и MAFB в ЭСК. В более поздних работах данной исследовательской группы показана важная роль другой днкРНК TINCR в терминальной дифференцировке кератиноцитов посредством механизма рекрутирования белка STAU1 для стабилизации специфичных для дифференцировки мРНК MAF и MAFB [53–55]. В работах последних лет показана важная роль днкРНК LINC00941 и HOTAIR как регуляторов регенерации эпидермиса человека. LINC00941 репрессирует белок SPRR5, который функционирует как важный положительный регулятор дифференцировки кератиноцитов. HOTAIR способствует пролиферации ЭСК и поддерживает состояние «стволовости». ЭСК с избыточной экспрессией HOTAIR ускоряют реэпителизацию и способствуют заживлению ожоговой раны [56, 57].

АТФ-зависимое ремоделирование хроматина

Эпигенетические регуляторы участвуют в управлении множеством аспектов процесса заживления ран путем регулирования адаптивного поведения кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток и иммунных клеток в ответ на повреждение ткани. Основными механизмами эпигенетической регуляции являются: метилирование и гидроксиметилирование ДНК, *мети́лирование гистонов*, *ацети́лирование* и *деацети́лирование* гистонов, *модификация белков группы Polycomb* (PcG). Эпигенетические регуляторы включены в сложные регуляторные механизмы, которые стимулируют или подавляют активацию генов, чтобы временно изменять клеточные фенотипы и поведение, и взаимодействуют с PcG, что является особенностью эпигенетических ответов на повреждение во многих тканях [58]. Параллельно с этим активируются гистоновые деметилазы, что приводит к обогащению доступного хроматина, что вместе с активностью транскрипционных факторов облегчает экспрессию генов заживления ран [59].

Большое внимание исследователи уделяют влиянию АТФ-зависимого ремоделирования хроматина на дифференцировку и активность ЭСК. Исследования показывают, что протеины, ремоделирующие хроматин, семейства SNF2 (включая SWI2 / SNF2 (BRG1 / BRM), ISWI и CHD / Mi-2β), играют важную роль в поддержании эпидермального гомеостаза, контролируя баланс между пролиферацией и дифференцировкой, а также в формировании барьера эпидермальной проницаемости. Многие из этих механизмов изучены недостаточно, в частности, еще предстоит определить механизмы, лежащие в основе нацеливания BRG1 на специфические домены комплекса эпи-

дермальной дифференцировки, и его потенциальное взаимодействие с ключевыми эпидермальными факторами транскрипции, такими как p63, AP-1 и Klf4, которые регулируют экспрессию генов комплекса эпидермальной дифференцировки в клетках эпидермальных предшественников. Ремодулятор хроматина BRG1 играет решающую роль в поддержании пула стволовых клеток волосяной луковицы, контроле обновления волос, обеспечении нормального гомеостаза кожи и содействии процессам восстановления и регенерации [60]. По мнению ряда авторов, регулирование активности гистоновой деметилазы JMJD3 также может обеспечить новый эффективный терапевтический подход в лечении хронических ран [61]. Для эффективного восстановления кожных повреждений критически важен точный баланс эпигенетической регуляции.

Заключение

Следует отметить, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме изучения механизмов регенерации эпителия, данная проблема остается открытой. Перечень экзогенных влияний, биологически активных веществ, аллогенных и аутогенных трансплантатов, повышающих регенераторные способности кожи, регулярно расширяется [62, 8]. Доказана ведущая роль эпидермальных стволовых клеток в поддержании гомеостаза тканей кожи как источника новых клеток для обновления или восстановления эпидермиса после травмы. В то же время внутриклеточные механизмы регуляции поведения стволовых клеток и их триггерные молекулы остаются во многом не раскрытыми.

Важно отметить, что во многих из обсуждаемых здесь исследованиях использованы CreERT2-опосредованные рекомбинантные технологии, позволяющие производить контролируемые целевые соматические мутации, которые позволяют изолированно изучить функции генов, в том числе участвующие в формировании эпителия как в условиях физиологической, так и в условиях репаративной регенерации [63–65]. В то же время данный метод применяется на экспериментальных животных, клетки человека доступны к исследованию только *in vitro*, что создает определенные сложности трактовки полученных результатов с позиций физиологии и патологии человека. Таким образом, вопрос изучения влияния эпидермальных стволовых клеток на процесс регенерации кожи, а главные механизмы их регуляции остаются принципиально важным и требует дальнейших исследований для расширения фундаментальных знаний и формирования новых принципов и взглядов на лечение кожных повреждений в рамках регенеративной медицины.

Список литературы

1. Ronghua Y., Jingru W., Xiaodong Ch., Yan Sh., Julin X. Epidermal stem cells in wound healing and regeneration. 2020. URL: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2020/9148310/> (дата обращения: 14.10.2020).
2. Korbly M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept? // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 6. P. 570–582.
3. Xie L., Li T. Z., Qi S. H. [et al.]. A preliminary study on the identification and distribution of epidermal stem cells in different degrees of burn wounds in scalded rats // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2003. Vol. 6 (19). P. 344–346.

4. Еремина М. Г., Еремин А. В., Елдесбаева Я. С., Дроздова С. Б., Рощепкина Е. В., Чумаченко Ю. В. Регенеративные возможности кожи // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. Т. 14, № 4. С. 738–739. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/regenerativnye-vozmozhnosti-kozhi>. (дата обращения: 14.10.2020).
5. Rzepka K., Schaarschmidt G., Nagler M., Wohlrab J. Epidermalstemcells // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2005. Vol. 12 (3). P. 962–973.
6. Чепурненко М. Н. Источники посттравматической регенерации эпителия кожи // Гены и клетки. 2006. Т. 1, № 2. С. 29–31. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istochniki-posttravmaticheskoy-regeneratsii-epiteliya-kozhi/viewer> (дата обращения: 14.10.2020).
7. Мяделец О. Д., Лебедева Е. И., Мяделец Н. Я. Фосфатазопозитивные стволовые клетки кожи крыс при ее посттравматической регенерации в разных условиях нанесения раны // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018. Т. 17, № 3. С. 44–57. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fosfatazopozitivnye-stvolovye-kletki-kozhi-krys-pri-ee-posttravmaticheskoy-regeneratsii-v-raznyh-usloviyah-naneseniya-rany/viewer> (дата обращения: 14.10.2020).
8. Пронина Е. А., Масляков В. В., Степанова Т. В., Попыхова Э. Б., Иванов А. Н. Анализ механизмов регенерации при аутоотрансплантации // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2019. Т. 27, № 3. С. 393–406. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mehanizmov-regeneratsii-pri-autotraslantatsii/viewer> (дата обращения: 14.10.2020).
9. Blanpain C., Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin // Nat Rev Mol Cell Biol. 2009. Vol. 10 (3). P. 207–217.
10. Shibuya T., Honma M., Fujii M., Iinuma S. and Ishida-Yamamoto A. Podoplanin suppresses the cell adhesion of epidermal keratinocytes via functional regulation of $\beta 1$ -integrin // Archives of Dermatological Research. 2019. Vol. 1 (311). P. 45–53.
11. Lechler T, Fuchs E. Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin // Nature. 2005. Vol. 8, № 437. P. 275–280. doi:10.1038/nature03922
12. Jones P. H. and Watt F. M. Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression // Cell. 1993. Vol. 4 (73). P. 713–724.
13. Zhan R., Wang F., Wu Y. [et al.]. Nitric oxide induces epidermal stem cell de-adhesion by targeting integrin $\beta 1$ and Talin via the cGMP signalling pathway // Nitric Oxide. 2018. Vol. 78. P. 1–10.
14. Zhu J., Wang P., Yu Z. [et al.]. Advanced glycosylation end product promotes forkhead box O1 and inhibits Wnt pathway to suppress capacities of epidermal stem cells // American Journal of Translational Research. 2016. Vol. 12 (8). P. 5569–5579.
15. Bai W. F., Xu W. C., Zhu H. X., Huang H., Wu B., Zhang M. S. Efficacy of 50 Hz electromagnetic fields on human epidermal stem cell transplantation seeded in collagen sponge scaffolds for wound healing in a murine model // Bioelectromagnetics. 2017. Vol. 3 (38). P. 204–212.
16. Tanis S. E. J., Köksal E. S., van Buggenum J. A. G. L., Mulder K. W. BLNCR is a long non-coding RNA adjacent to integrin beta-1 that is rapidly lost during epidermal progenitor cell differentiation // Scientific Reports. 2019. Vol. 1 (9). P. 31.
17. Rippa A. L., Vorotelyak E., Vasiliev A. V., Tersikh V. V. The Role of Integrins in the Development and Homeostasis of the Epidermis and Skin Appendages // Acta naturae. 2013. Vol. 5. P. 22–33. doi:10.32607/20758251-2013-5-4-22-33
18. Zhou X., Li G., Wang D., Sun X., Li X. Cytokeratin expression in epidermal stem cells in skin adnexal tumors // Oncology Letters. 2019. Vol. 1 (17). P. 927–932.
19. Nagosa S., Leesch F., Putin D. [et al.]. microRNA-184 induces a commitment switch to epidermal differentiation // Stem Cell Reports. 2017. Vol. 6 (9). P. 1991–1994.

20. Spradling A., Drummond-Barbosa D., Kai T. Stem cells find their niche // *Nature*. 2001. Vol. 414 (6859). P. 98–94.
21. Kretzschmar K., Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in adult mammalian epithelial stem cells // *Developmental Biology*. 2017. Vol. 2 (428). P. 273–282.
22. Sato M. Upregulation of the Wnt/ β -catenin pathway induced by transforming growth Factor- β in hypertrophic scars and keloids // *Acta Dermato-Venereologica*. 2006. Vol. 4 (86). P. 300–307.
23. Fre S., Huyghe M., Mourikis P., Robine S., Louvard D., and Artavanis-Tsakonas S. Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine // *Nature*. 2005. Vol. 7044 (435). P. 964–968.
24. Zhang H., Nie X., Shi X. [et al.]. Regulatory mechanisms of the Wnt/ β -Catenin pathway in diabetic cutaneous ulcers // *Frontiers in Pharmacology*. 2018. Vol. 9. P. 1114.
25. Xu G., Emmons R., Hernández-Saavedra D., Kriska A., Pan Y. X., and Chen H. Regulation of gene expression of wnt signaling pathway by dietary high fat and effects on colon epithelia of male mice // *The FASEB Journal*. 2017. Vol. 31 (Suppl. 1). P. 622-43.
26. Nusse R. and Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities // *Cell*. 2017. Vol. 6 (169). P. 985–999.
27. Huang P., Yan R., Zhang X., Wang L., Ke X. and Qu Y. Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities // *Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Vol. 196. P. 79–90.
28. McCubrey J. A., Rakus D., Gizak A. [et al.]. Effects of mutations in Wnt/ β -catenin, hedgehog, Notch and PI3K pathways on GSK-3 activity—Diverse effects on cell growth, metabolism and cancer // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2016. Vol. 12 (1863). P. 2942–2976.
29. Huelsken J., Vogel R., Erdmann B., Cotsarelis G., and Birchmeier W. β -catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin // *Cell*. 2001. Vol. 4 (105). 533–545.
30. Choi Y. S., Zhang Y., Xu M. [et al.]. Distinct functions for Wnt/ β -catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis // *Cell*. 2013. Vol. 6 (13). P. 720–733.
31. Lim X., Tan S. H., Koh W. L. C. [et al.]. Interfollicular epidermal stem cells self-renew via autocrine Wnt signaling // *Science*. 2013. Vol. 6163 (342). P. 1226–1230.
32. Niemann C., Owens D. M., Hulsken J., Birchmeier W. and Watt F. M. Expression of Δ NLef1 in mouse epidermis results in differentiation of hair follicles into squamous epidermal cysts and formation of skin tumours // *Development*. 2002. Vol. 1 (129). P. 9–99.
33. Andl T., Reddy S. T., Gaddapara T. and Millar S. E. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development // *Developmental Cell*. 2002. Vol. 5 (2). P. 643–653.
34. Kretzschmar K., Cottle D. L., Schweiger P. J. and Watt F. M. The androgen receptor antagonizes Wnt/ β -catenin signaling in epidermal stem cells // *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol. 11 (135). P. 2753–2763.
35. Fathke C., Wilson L., Shah K. [et al.]. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing // *BMC Cell Biology*. 2006. Vol. 1 (7). P. 4.
36. Kopan R. Notch signaling // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012. Vol. 10 (4). P. a011213.
37. Hori K., Sen A. and Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance // *Journal of Cell Science*. 2013. Vol. 126 (Pt 10). P. 2135–2140.
38. Varshney S. and Stanley P. Notch ligand binding assay using flow cytometry // *Bio-Protocol*. 2017. Vol. 23 (7). P. e2637.
39. Fiúza U., Arias A. Cell and molecular biology of Notch // *Journal of Endocrinology*. 2007. Vol. 194 (3). P. 459–474.

40. Zhang R. Z., Zeng X. H., Lin Z. F. [et al.]. Downregulation of Hes1 expression in experimental biliary atresia and its effects on bile duct structure // *World Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 29 (24). P. 3260–3272.
41. Shi Y., Shu B., Yang R. [et al.]. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately // *Stem Cell Research & Therapy*. 2015. Vol. 1 (6). P. 120.
42. Zeng F., Chen H., Zhang Z. [et al.]. Regulating glioma stem cells by hypoxia through the Notch1 and Oct3/4 signaling pathway // *Oncology Letters*. 2018. Vol. 5 (16). P. 6315–6322.
43. Yi R. and Fuchs E. MicroRNA-mediated control in the skin // *Cell Death & Differentiation*. 2010. Vol. 2 (17). P. 229–235.
44. Hildebrand J., Rütze M., Walz N. [et al.]. A comprehensive analysis of MicroRNA expression during human keratinocyte differentiation in vitro and in vivo // *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. Vol. 131 (1). P. 20–29.
45. Zhang L., Stokes N., Polak L., Fuchs E. Specific microRNAs are preferentially expressed by skin stem cells to balance self-renewal and early lineage commitment // *Cell Stem Cell*. 2011. Vol. 8 (3). P. 294–298.
46. Lena A. M., Shalom-Feuerstein R., Rivetti di Val Cervo P., Aberdam D., Knight R. A., Melino G., Candi E. MiR-203 represses 'stemness' by repressing DeltaNp63 // *Cell Death Differ.* 2008. Vol. 15 (7). P. 1187–1195.
47. Viticchiè G., Lena A. M., Cianfarani F. [et al.]. MicroRNA-203 contributes to skin re-epithelialization // *Cell Death & Disease*. 2012. Vol. 3 (11). P. e435.
48. Yi R., Poy M. N., Stoffel M., Fuchs E. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness' // *Nature*. 2008. Vol. 452 (7184). P. 225–229.
49. Koster M. I., Kim S., Mills A. A., DeMayo F., Roop D. R. p63 is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program // *Genes & Development*. 2004. Vol. 18 (2). P. 126–131.
50. Pastar I., Khan A. A., Stojadinovic O. [et al.]. Induction of specific microRNAs inhibits cutaneous wound healing // *Journal of Biological Chemistry*. 2012. Vol. 287 (35). P. 29324–29335.
51. Michel M., L'Heureux N., Auger F. A. and Germain L. From newborn to adult: phenotypic and functional properties of skin equivalent and human skin as a function of donor age // *Journal of Cellular Physiology*. 1997. Vol. 2 (171). P. 179–189.
52. Hu W., Alvarez-Dominguez J. R., Lodish H. F. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs // *EMBO Reports*. 2012. Vol. 13 (11). P. 971–983.
53. Kretz M., Siprashvili Z., Chu C., Webster D. E., Zehnder A., Qu K., Lee C. S., Flockhart R. J., Groff A. F., Chow J., Johnston D., Kim G. E., Spitale R. C., Flynn R. A., Zheng G. X., Aiyer S., Raj A., Rinn J. L., Chang H. Y., Khavari P. A. Suppression of progenitor differentiation requires the long noncoding RNA ANCR // *Genes Dev.* 2012. Vol. 26. P. 338–343.
54. Kretz M., Siprashvili Z., Chu C., Webster D. E., Zehnder A., Qu K., Lee C. S., Flockhart R. J., Groff A. F., Chow J., Johnston D., Kim G. E., Spitale R. C., Flynn R. A., Zheng G. X., Aiyer S., Raj A., Rinn J. L., Chang H. Y., Khavari P. A. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR // *Nature*. 2013. Vol. 493 (7431). P. 231–235.
55. Lopez-Pajares V., Qu K., Zhang J. [et al.]. A LncRNA-MAF:MAFB transcription factor network regulates epidermal differentiation // *Dev Cell*. 2015. Vol. 32 (6). P. 693–706. doi:10.1016/j.devcel.2015.01.028
56. Ziegler C., Graf J., Faderl S., Schedlbauer J., Strieder N., Förstl B., Spang R., Bruckmann A., Merkl R., Hombach S., Kretz M. The long non-coding RNA LINC00941 and SPRR5 are novel regulators of human epidermal homeostasis // *EMBO Rep.* 2019. № 2. P. e46612. doi:10.15252/embr.201846612

57. Shi Y, Yang R, Tu L, Liu D. Long non-coding RNA HOTAIR promotes burn wound healing by regulating epidermal stem cells // *Mol Med Rep*. 2020. № 3. P. 1811–1820. doi:10.3892/mmr.2020.11268
58. Shaw T., Martin P. Epigenetic reprogramming during wound healing: loss of polycomb-mediated silencing may enable upregulation of repair genes // *EMBO Rep*. 2009. Vol. 10 (8). P. 881–886.
59. Mardaryev A. N. Epigenetic Regulation of Skin Wound Healing // *Epigenetic Regulation of Skin Development and Regeneration: Stem Cell Biology and Regenerative Medicine* / ed. by V. A. Botchkarev, S. E. Mill. 1st ed. Canada, 2018. 293 p.
60. Ganguli-Indra G. and Indra A. K. The Role of ATP-dependent Chromatin Remodeling in the Control of Epidermal Differentiation and Skin Stem Cell Activity // *Epigenetic Regulation of Skin Development and Regeneration: Stem Cell Biology and Regenerative Medicine* / ed. by V. A. Botchkarev, S. E. Mill. 2018. 159 p.
61. Shaw T, Martin P. Epigenetic reprogramming during wound healing: loss of polycomb-mediated silencing may enable upregulation of repair genes // *EMBO Rep*. 2009. Vol. 10 (8). P. 881–886.
62. Силина Е. В., Мантурова Н. Е., Артюшкова Е. Б., Литвицкий П. Ф., Васин В. И., Синельникова Т. Г., Гладченко М. П., Крюков А. А., Аниканов А. В., Каплин А., Наимзада М., Ступин В. Динамика заживления кожной раны при применении инъекционных стимуляторов регенерации у крыс // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020. Т. 64, № 3. С. 54–63.
63. Indra A. K., Li M., Brocard J., Warot X., Bornert J.M., Gerard C., Messaddeq N., Chambon P., Metzger D. Targeted somatic mutagenesis in mouse epidermis // *Horm Res*. 2000. Vol. 54 (5–6). P. 296–300.
64. Indra A. K., Warot X., Brocard J., Bornert J. M., Xiao J. H., Chambon P., Metzger D. Temporally-controlled site-specific mutagenesis in the basal layer of the epidermis: comparison of the recombinase activity of the tamoxifen-inducible Cre-ER(T) and Cre-ER(T2) recombinases // *Nucleic Acids Res*. 1999. Vol. 27 (22). P. 4324–4327.
65. Metzger D., Indra A. K., Li M., Chapellier B., Calleja C., Ghyselinck N. B., Chambon P. Targeted conditional somatic mutagenesis in the mouse: temporally-controlled knock out of retinoid receptors in epidermal keratinocytes // *Methods Enzymol*. 2003. Vol. 364. P. 379–380.

References

1. Ronghua Y., Jingru W., Xiaodong Ch., Yan Sh., Julin X. *Epidermal stem cells in wound healing and regeneration*. 2020. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2020/9148310/> (accessed 14.10.2020).
2. Korbiling M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept? *N. Engl. J. Med*. 2003;6:570–582.
3. Xie L., Li T. Z., Qi S. H. [et al.]. A preliminary study on the identification and distribution of epidermal stem cells in different degrees of burn wounds in scalded rats. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2003;6(19):344–346.
4. Eremina M.G., Eremin A.V., Eldesbaeva Ya.S., Drozdova S.B., Roshchepkina E.V., Chumachenko Yu.V. Regenerative capabilities of the skin. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov scientific and medical journal*. 2018;14(4):738–739. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/regenerativnye-vozmozhnosti-kozhi> (accessed 14.10.2020).
5. Rzepka K., Schaarschmidt G., Nagler M., Wohlrab J. Epidermalstemcells. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2005;12(3):962–973.
6. Chepurnenko M.N. Sources of post-traumatic regeneration of skin epithelium. *Geny i kletki = Genes and cells*. 2006;1(2):29–31. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/istochniki-posttravmaticheskoy-regeneratsii-epiteliya-kozhi/viewer> (accessed 14.10.2020).

7. Myadelets O.D., Lebedeva E.I., Myadelets N.Ya. Phosphatase-positive stem cells of rat skin during its post-traumatic regeneration under different conditions of wounding. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2018;17(3):44–57. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fofatazo-pozitivnye-stvolovye-kletki-kozhi-krysa-posttravmaticheskoy-regeneratsii-v-raznyh-usloviyah-naneseniya-rany/viewer> (accessed 14.10.2020).
8. Pronina E.A., Maslyakov V.V., Stepanova T.V., Popykhova E.B., Ivanov A.N. Analysis of regeneration mechanisms during autotransplantation. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = The Russian medical and biological bulletin named after I. P. Pirogov*. 2019;27(3):393–406. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mehanizmov-regeneratsii-pri-autotraslantatsii/viewer> (accessed 14.10.2020).
9. Blanpain C., Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(3):207–217.
10. Shibuya T., Honma M., Fujii M., Iinuma S. and Ishida-Yamamoto A. Podoplanin suppresses the cell adhesion of epidermal keratinocytes via functional regulation of $\beta 1$ -integrin. *Archives of Dermatological Research*. 2019;1(311):45–53.
11. Lechler T, Fuchs E. Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin. *Nature*. 2005;8(437):275–280. doi:10.1038/nature03922
12. Jones P.H. and Watt F.M. Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression. *Cell*. 1993;4(73):713–724.
13. Zhan R., Wang F., Wu Y. [et al.]. Nitric oxide induces epidermal stem cell de-adhesion by targeting integrin $\beta 1$ and Talin via the cGMP signalling pathway. *Nitric Oxide*. 2018;78:1–10.
14. Zhu J., Wang P., Yu Z. [et al.]. Advanced glycosylation end product promotes forkhead box O1 and inhibits Wnt pathway to suppress capacities of epidermal stem cells. *American Journal of Translational Research*. 2016;12(8):5569–5579.
15. Bai W.F., Xu W.C., Zhu H.X., Huang H., Wu B., Zhang M.S. Efficacy of 50 Hz electromagnetic fields on human epidermal stem cell transplantation seeded in collagen sponge scaffolds for wound healing in a murine model. *Bioelectromagnetics*. 2017;3(38):204–212.
16. Tanis S.E.J., Köksal E.S., van Buggenum J.A.G.L., Mulder K.W. BLNCR is a long non-coding RNA adjacent to integrin beta-1 that is rapidly lost during epidermal progenitor cell differentiation. *Scientific Reports*. 2019;1(9):31.
17. Rippa A.L., Vorotelyak E., Vasiliev A.V., Tersikh V.V. The Role of Integrins in the Development and Homeostasis of the Epidermis and Skin Appendages. *Acta naturae*. 2013;5:22–33. doi:10.32607/20758251-2013-5-4-22-33
18. Zhou X., Li G., Wang D., Sun X., Li X. Cytokeratin expression in epidermal stem cells in skin adnexal tumors. *Oncology Letters*. 2019;1(17):927–932.
19. Nagosa S., Leesch F., Putin D. [et al.]. MicroRNA-184 induces a commitment switch to epidermal differentiation. *Stem Cell Reports*. 2017;6(9):1991–1994.
20. Spradling A., Drummond-Barbosa D., Kai T. Stem cells find their niche. *Nature*. 2001;414(6859):98–94.
21. Kretzschmar K., Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in adult mammalian epithelial stem cells. *Developmental Biology*. 2017;2(428):273–282.
22. Sato M. Upregulation of the Wnt/ β -catenin pathway induced by transforming growth Factor- β in hypertrophic scars and keloids. *Acta Dermato-Venereologica*. 2006;4(86):300–307.
23. Fre S., Huyghe M., Mourikis P., Robine S., Louvard D., and Artavanis-Tsakonas S. Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature*. 2005;7044(435):964–968.

24. Zhang H., Nie X., Shi X. [et al.]. Regulatory mechanisms of the Wnt/ β -Catenin pathway in diabetic cutaneous ulcers. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1114.
25. Xu G., Emmons R., Hernández-Saavedra D., Kriska A., Pan Y.X., and Chen H. Regulation of gene expression of wnt signaling pathway by dietary high fat and effects on colon epithelia of male mice. *The FASEB Journal*. 2017;31:622-43.
26. Nusse R. and Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*. 2017;6(169):985–999.
27. Huang P., Yan R., Zhang X., Wang L., Ke X. and Qu Y. Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;196:79–90.
28. McCubrey J.A., Rakus D., Gizak A. [et al.]. Effects of mutations in Wnt/ β -catenin, hedgehog, Notch and PI3K pathways on GSK-3 activity—Diverse effects on cell growth, metabolism and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2016;12(1863):2942–2976.
29. Huelsken J., Vogel R., Erdmann B., Cotsarelis G., and Birchmeier W. β -catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin. *Cell*. 2001;4(105):533–545.
30. Choi Y.S., Zhang Y., Xu M. [et al.]. Distinct functions for Wnt/ β -catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis. *Cell*. 2013;6(13):720–733.
31. Lim X., Tan S. H., Koh W. L. C. [et al.]. Interfollicular epidermal stem cells self-renew via autocrine Wnt signaling. *Science*. 2013;6163(342):1226–1230.
32. Niemann C., Owens D.M., Hulsken J., Birchmeier W. and Watt F. M. Expression of Δ NLef1 in mouse epidermis results in differentiation of hair follicles into squamous epidermal cysts and formation of skin tumours. *Development*. 2002;1(129):9–99.
33. Andl T., Reddy S.T., Gaddapara T. and Millar S.E. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Developmental Cell*. 2002;5(2):643–653.
34. Kretschmar K., Cottle D.L., Schweiger P.J. and Watt F.M. The androgen receptor antagonizes Wnt/ β -catenin signaling in epidermal stem cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;11(135):2753–2763.
35. Fathke C., Wilson L., Shah K. [et al.]. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing. *BMC Cell Biology*. 2006;1(7):4.
36. Kopan R. Notch signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012;10(4):a011213.
37. Hori K., Sen A. and Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance. *Journal of Cell Science*. 2013;126(10):2135–2140.
38. Varshney S. and Stanley P. Notch ligand binding assay using flow cytometry. *Bio-Protocol*. 2017;23(7):e2637.
39. Fiúza U., Arias A. Cell and molecular biology of Notch. *Journal of Endocrinology*. 2007;194(3):459–474.
40. Zhang R.Z., Zeng X.H., Lin Z.F. [et al.]. Downregulation of Hes1 expression in experimental biliary atresia and its effects on bile duct structure. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;29(24):3260–3272.
41. Shi Y., Shu B., Yang R. [et al.]. Wnt and Notch signaling pathway involved in wound healing by targeting c-Myc and Hes1 separately. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015;1(6):120.
42. Zeng F., Chen H., Zhang Z. [et al.]. Regulating glioma stem cells by hypoxia through the Notch1 and Oct3/4 signaling pathway. *Oncology Letters*. 2018;5(16):6315–6322.
43. Yi R. and Fuchs E. MicroRNA-mediated control in the skin. *Cell Death & Differentiation*. 2010;2(17):229–235.
44. Hildebrand J., Rütze M., Walz N. [et al.]. A comprehensive analysis of MicroRNA expression during human keratinocyte differentiation in vitro and in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131(1):20–29.

45. Zhang L., Stokes N., Polak L., Fuchs E. Specific microRNAs are preferentially expressed by skin stem cells to balance self-renewal and early lineage commitment. *Cell Stem Cell*. 2011;8(3):294–298.
46. Lena A.M., Shalom-Feuerstein R., Rivetti di Val Cervo P., Aberdam D., Knight R.A., Melino G., Candi E. MiR-203 represses 'stemness' by repressing DeltaNp63. *Cell Death Differ*. 2008;15(7):1187–1195.
47. Viticchiè G., Lena A.M., Cianfarani F. [et al.]. MicroRNA-203 contributes to skin re-epithelialization. *Cell Death & Disease*. 2012;3(11):e435.
48. Yi R., Poy M.N., Stoffel M., Fuchs E. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness'. *Nature*. 2008;452(7184):225–229.
49. Koster M.I., Kim S., Mills A.A., DeMayo F., Roop D.R. p63 is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program. *Genes & Development*. 2004;18(2):126–131.
50. Pastar I., Khan A.A., Stojadinovic O. [et al.]. Induction of specific microRNAs inhibits cutaneous wound healing. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(35):29324–29335.
51. Michel M., L'Heureux N., Auger F.A. and Germain L. From newborn to adult: phenotypic and functional properties of skin equivalent and human skin as a function of donor age. *Journal of Cellular Physiology*. 1997;2(171):179–189.
52. Hu W., Alvarez-Dominguez J.R., Lodish H.F. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs. *EMBO Reports*. 2012;13(11):971–983.
53. Kretz M., Siprashvili Z., Chu C., Webster D.E., Zehnder A., Qu K., Lee C.S., Flockhart R.J., Groff A.F., Chow J., Johnston D., Kim G.E., Spitale R.C., Flynn R.A., Zheng G.X., Aiyer S., Raj A., Rinn J.L., Chang H.Y., Khavari P.A. Suppression of progenitor differentiation requires the long noncoding RNA ANCR. *Genes Dev*. 2012;26:338–343.
54. Kretz M., Siprashvili Z., Chu C., Webster D.E., Zehnder A., Qu K., Lee C.S., Flockhart R.J., Groff A.F., Chow J., Johnston D., Kim G.E., Spitale R.C., Flynn R.A., Zheng G.X., Aiyer S., Raj A., Rinn J.L., Chang H.Y., Khavari P.A. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. *Nature*. 2013;493(7431):231–235.
55. Lopez-Pajares V., Qu K., Zhang J. [et al.]. A LncRNA-MAF:MAFB transcription factor network regulates epidermal differentiation. *Dev Cell*. 2015;32(6):693–706. doi:10.1016/j.devcel.2015.01.028
56. Ziegler C., Graf J., Faderl S., Schedlbauer J., Strieder N., Förstl B., Spang R., Bruckmann A., Merkl R., Hombach S., Kretz M. The long non-coding RNA LINC00941 and SPRR5 are novel regulators of human epidermal homeostasis. *EMBO Rep*. 2019;20(2):e46612. doi:10.15252/embr.201846612
57. Shi Y., Yang R., Tu L., Liu D. Long non-coding RNA HOTAIR promotes burn wound healing by regulating epidermal stem cells. *Mol Med Rep*. 2020;23(3):1811–1820. doi:10.3892/mmr.2020.11268
58. Shaw T., Martin P. Epigenetic reprogramming during wound healing: loss of polycomb-mediated silencing may enable upregulation of repair genes. *EMBO Rep*. 2009;10(8):881–886.
59. Mardaryev A.N. Epigenetic Regulation of Skin Wound Healing. *Epigenetic Regulation of Skin Development and Regeneration: Stem Cell Biology and Regenerative Medicine* 1st ed. Canada, 2018:293.
60. Ganguli-Indra G. and Indra A.K. The Role of ATP-dependent Chromatin Remodeling in the Control of Epidermal Differentiation and Skin Stem Cell Activity. *Epigenetic Regulation of Skin Development and Regeneration: Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. 2018:159.
61. Shaw T., Martin P. Epigenetic reprogramming during wound healing: loss of polycomb-mediated silencing may enable upregulation of repair genes. *EMBO Rep*. 2009;10(8):881–886.
62. Silina E.V., Manturova N.E., Artyushkova E.B., Litvitskiy P.F., Vasin V.I., Sinel'nikova T.G., Gladchenko M.P., Kryukov A.A., Anikanov A.V., Kaplin A., Naimzada M., Stupin V. The dynamics of skin wound healing with the use of injection stimulators of

- regeneration in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* = *Pathological physiology and experimental therapy*. 2020;64(3):54–63. (In Russ.)
63. Indra A.K., Li M., Brocard J., Warot X., Bornert J.M., Gerard C., Messaddeq N., Chambon P., Metzger D. Targeted somatic mutagenesis in mouse epidermis. *Horm Res*. 2000;54(5–6):296–300.
64. Indra A.K., Warot X., Brocard J., Bornert J.M., Xiao J.H., Chambon P., Metzger D. Temporally controlled site-specific mutagenesis in the basal layer of the epidermis: comparison of the recombinase activity of the tamoxifen-inducible Cre-ER(T) and Cre-ER(T2) recombinases. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(22):4324–4327.
65. Metzger D., Indra A.K., Li M., Chapellier B., Calleja C., Ghyselinck N.B., Chambon P. Targeted conditional somatic mutagenesis in the mouse: temporally-controlled knock out of retinoid receptors in epidermal keratinocytes. *Methods Enzymol*. 2003;364:379–380.

Информация об авторах / Information about the authors

Татьяна Ивановна Власова

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры нормальной
и патологической физиологии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: v.t.i@bk.ru

Tat'yana I. Vlasova

Doctor of medical sciences, associate
professor, professor of the sub-department
of normal and pathological physiology,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

Екатерина Владимировна Арсентьева

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры нормальной
и патологической физиологии,
Медицинский институт, Национальный
исследовательский Мордовский
государственный университет
имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: ev.arsenteva@yandex.ru

Ekaterina V. Arsent'eva

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor
of the sub-department of normal
and pathological physiology,
Medical Institute, Ogarev Mordovia
State University (68 Bolshevistskaya street,
Saransk, Russia)

Башир Абдулла Марзуг

студент, Медицинский институт,
Национальный исследовательский
Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева
(Россия, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68)

E-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

Bashir Abdulla Marzug

Student, Medical Institute, Ogarev
Mordovia State University
(68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 17.03.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 15.06.2021

Принята к публикации / Accepted 10.07.2021

УДК 616.72+616.98]-002-092:616.71-003.95+575
doi:10.21685/2072-3032-2021-3-15

Значение полиморфизма гена TNFRSF11B в регуляции костной резорбции как патогенетический фактор развития иерсиниозного артрита

О. Н. Домашенко¹, М. С. Кишеня², В. А. Гридасов³, П. А. Чернобрытцев⁴

^{1,2,3,4}Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького, Донецк, Украина

¹o_domashenko@mail.ru, ²Maria.kishenya@gmail.com,
³gridasov_doc@mail.ru, ⁴peter.chernobrytsev@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* CDC (США) включает иерсиниоз в десятку кишечных инфекций, за которыми ведется пристальное наблюдение. Поражение суставов при инфекционных заболеваниях в качестве редких форм возможно при воздействии многих агентов, однако в роли патогномоничного синдрома встречается при иерсиниозных инфекциях, бруцеллезе, Лайм-боррелиозе. Актуальность обретают исследования тонких механизмов развития инфекционных артритов. Целью исследования являлось изучение распределения Asn3Lys полиморфного маркера гена TNFRSF11B у больных генерализованной и артритической формами иерсиниоза, а также определение связи данного полиморфизма с развитием иерсиниозного артрита (ИА). *Материалы и методы.* В исследование включены 123 пациента с верифицированной иерсиниозной инфекцией в возрасте от 16 до 68 лет. Первая группа состояла из 61 пациента с вторично-очаговой артритической формой иерсиниоза, вторая – группа сравнения, состояла из 62 больных с генерализованной формой иерсиниоза без поражения суставов. У 50 (82 %) пациентов наблюдалась хроническая форма ИА. Для генетических исследований использовали тест-систему «SNP-экспресс» – 31T > C гена IL1 β и Asn3Lys гена TNFRSF11B. *Результаты.* В двух группах пациентов, включенных в исследование, были детерминированы три генотипа – Asn/Asn, Asn/Lys и Lys/Lys. Частота встречаемости генотипа Asn/Asn в группе с ИА составила 19,7 %, что в 1,7 раза меньше в сравнении с контрольной группой (33,9 %). Генотип Lys/Lys в группе с ИА встречался с частотой 31,1 %, численно превышая показатель в контрольной группе в 2,14 раза. Генотип Lys/Lys оказался преобладающим для пациентов с ИА. Генотип Lys/Lys может указывать на повышенный риск возникновения иерсиниозного артрита ($\chi^2 = 6,08$, $p = 0,49$; OR = 2,66, ДИ 1,09–6,49). *Выводы.* Полиморфизм Asn3Lys гена TNFRSF11B, который кодирует остеопротегерин, связан с развитием ИА. Маркером повышенного риска развития и прогрессирования ИА является генотип Lys/Lys гена TNFRSF11B. Исследование генетических предпосылок к развитию ИА позволяет определять критерии профилактики и эффективности терапии ИА.

Ключевые слова: иерсиниозный артрит, костная резорбция, остеопротегерин, ген TNFRSF11B

Для цитирования: Домашенко О. Н., Кишеня М. С., Гридасов В. А., Чернобрытцев П. А. Значение полиморфизма гена TNFRSF11B в регуляции костной резорбции как патогенетический фактор развития иерсиниозного артрита // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 158–166. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-15

Significance of TNFRSF11 gene polymorphism in bone resorption regulation as a pathogenetic factor of yersinia arthritis development

O.N. Domashenko¹, M.S. Kishenya², V.A. Gridasov³, P.A. Chernobrytsev⁴

^{1,2,3,4}Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

¹o_domashenko@mail.ru, ²Maria.kishenya@gmail.com,

³gridasov_doc@mail.ru, ⁴peter.chernobrytsev@gmail.com

Abstract. *Background.* CDC (USA) places yersiniosis in ten intestinal infections which are subject to close observation. Exposure to multiple agents is responsible for possible damages of the joints at infection diseases acting as rare forms however, as a pathognomonic syndrome it is found at yersiniosis infections, brucellosis, and Lyme borreliosis. Studies of fine mechanisms of infection arthritis development do gain their relevance. The purpose of the research was to study the TNFRSF11B gene's Asn3Lys polymorphic marker distribution at patients suffering from generalized and arthritic form of yersiniosis, and to determine the connection of the polymorphism in question with development of yersiniosis arthritis (YA). *Materials and methods* 123 patients aged 16 to 68 years, with proven yersiniosis infection, were observed. The 1st group included 61 patients with secondary focal arthritic form of yersiniosis whereas the 2nd control group consisted of 62 patients with generalized form of yersiniosis without damaging of joints. 50 patients (82 %) had chronic form of YA. For genetic tests, SNP-express test system – 31T>C of IL1 β gene and Asn3Lys of TNFRSF11B gene was applied. *Results.* In 2 groups of examined persons, three genotypes being Asn/Asn, Asn/Lys and Lys/Lys were detected. The incidence for genotype Asn/Asn in group with YA made 19.7 %, being 1,7 times lower as compared with control group (33.9 %). The genotype Lys/Lys in group with YA was detected with incidence 31.1 %, which is 2.14 times higher than the value for control group. The genotype Lys/Lys was found prevailing for patients with YA. Genotype Lys/Lys relates to increased risk of development of YA ($\chi^2 = 6.08$, $p = 0.49$; OR = 2.66, confidence interval 1.09–6.49). *Conclusions.* Polymorphism of Asn3Lys of TNFRSF11B gene coding the osteoprotegerin relates to development of YA. Genotype Lys/Lys of TNFRSF11B gene is a marker of increased risk of development and progressing of YA. Study of genetic predisposition to occurrence of YA, as well as possible genetically determined resistance to treatment performed based on molecular and genetic testing is an important predictor for YA treatment and prevention.

Keywords: yersiniosis arthritis, bone resorption, osteoprotegerin, TNFRSF11B gene

For citation: Domashenko O.N., Kishenya M.S., Gridasov V.A., Chernobrytsev P.A. Significance of TNFRSF11 gene polymorphism in bone resorption regulation as a pathogenetic factor of yersinia arthritis development. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2021;(3):158–166. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-15

Введение

В числе воспалительных заболеваний костей и суставов предоставляется целесообразным детерминировать по этиологическому признаку две основные группы: инфекционные и аутоиммунные процессы. При этом морфологические критерии острого и хронического инфекционного процесса схожи, а соответствующая клиническая симптоматика способна трансформироваться на фоне проводимого лечения [1, 2]. Артриты при инфекционных заболеваниях в качестве редких форм встречаются при воздействии многих агентов, однако в роли частого и даже патогномоничного синдрома встречается при иерсиниозе и дальневосточной скарлатиноподобной лихорадке,

бруцеллезе, иксодовом клещевом боррелиозе [1–6]. Впрочем, описаны случаи поражения структур костно-суставной системы при «артритогенных» альфа-вирусных инфекциях, таких как вирус Росс-Ривер, Чикунгунья, Синдбис [7]. Также наблюдаются случаи остеосклероза и поражений суставов при ВИЧ-инфекции и вирусном гепатите С [8, 9]. Таким образом, неоспоримую актуальность обретают исследования тонких механизмов развития инфекционных артритов.

В центре нашего исследования находится патогенетическая основа развития механизмов костной ремоделиции (система RANK/RANKL/OPG) при артритических формах иерсиниоза – одной из наиболее полиморфных инфекций, в перечень клинических проявлений которой входят интоксикационный и гастроинтестинальный синдромы, экзантема, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение других систем и органов, а также вовлечение в патологический процесс суставов [3, 4, 10]. Несмотря на то, что ведущие позиции в освещении и изучении проблематики группы иерсиниозных инфекций занимают страны СНГ, а также Япония и Республика Корея, CDC (США) включает иерсиниоз в ТОП–10 мониторинговых кишечных инфекций и акцентирует внимание на возможном развитии узловой эритемы на 10–30-е сут болезни и артрита через 1–4 месяца [11]. Липополисахариды иерсиний инициируют масштабный выброс провоспалительных цитокинов с развитием иммуновоспалительных реакций, что создает основу для хронизации заболевания, развития вторично-очаговых форм: различной локализации артриты, синовиты, узловая эритема, менингит, гепатит и т.д.

В развитии артритов определяющее значение имеет полиморфизм генов, кодирующих экспрессию цитокинов, однако при прогрессировании иерсиниоза изменяется уровень экспрессии генов иммунного ответа, генов интерлейкинов, при этом уровень транскрипции одних генов повышается, а других – понижается [2, 12]. Обнаружена прямая связь между накоплением цитокинов и степенью дегенеративно-деструктивных поражений костей при ИА. Некоторые исследователи указывают, что проведение своевременной адекватной этиотропной и патогенетической терапии и вследствие этого излечение заболевания приводит к возвращению экспрессии генов до исходного уровня [13]. Особого внимания заслуживают суперсемейство фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-1 бета (IL-1 β). IL-1 β индуцирует продукцию матриксных металлопротеиназ, тормозит синтез их ингибиторов, повышает продукцию RANKL и функциональную активность остеокластов, а также тормозит миграцию остеобластов. TNF- α и IL-1 β вовлечены в различные патогенетические звенья ремоделирования костной ткани, активируя, с одной стороны, остеокласты, с другой – остеобласты. Ключевая роль в местной регуляции костной резорбции принадлежит системе – рецептор activator of nuclear factor kappa-B (RANK), receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) и остеопротегерину (OPG) на фоне действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) как молекулярного посредника медиаторов ремоделирования костной ткани. RANKL экспрессируется на остеобластах, стромальных клетках, Т-лимфоцитах и других клетках, связывается с RANK на предшественниках остеокластов, стимулируя их дифференцировку и активность, а также ингибирует апоптоз остеокластов, регулируя интенсивность костной резорбции. OPG – растворимый «ложный»

рецептор RANKL, блокирует образование остеокластов и способствует повышению массы костной ткани. Ген TNFRSF11B картирован на длинном плече 8 хромосомы в области q23-24, содержит 5 экзонов протяженностью 29 Кб, его биорегуляторная функция связана с активным синтезом OPG и, соответственно, снижением костной резорбции [14]. Таким образом, изучение генотипов гена TNFRSF11B и роли системы RANK/RANKL/OPG в дифференцировании и активации остеокластов является основополагающим звеном в изучении метаболизма кости, лечении болезней, в том числе инфекционных, характеризующихся чрезмерной резорбцией кости [14–16].

Цель исследования: изучение распределения Asn3Lys полиморфного маркера гена TNFRSF11B у больных генерализованной и артритической формами иерсиниоза, а также определение связи данного полиморфизма с развитием иерсиниозного артрита.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 123 пациента (распределение по гендерному признаку: мужчин – 61, женщин – 62) с верифицированной иерсиниозной инфекцией в возрасте от 16 до 68 лет. Пациенты были разделены на две группы. В составе первой группы 61 пациент (32 мужчины и 29 женщин) со вторично-очаговой артритической формой иерсиниоза (ИА), вторая группа – группа сравнения, состояла из 62 больных (31 мужчина и 31 женщина) с генерализованной формой иерсиниоза без поражения суставов. ИА у 11 пациентов развился в периоде острого и затяжного течения заболевания, у 50 (82 %) наблюдалась хроническая форма ИА. В группу наблюдения включены 6 пациентов с синдромом Рейтера в возрасте 16–46 лет. Продолжительность иерсиниозного поражения суставов составила от 1 месяца до 9 лет. Методом реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) (тест-система EUROIMMUN AG, Германия) у 59 пациентов (48,0 %) выявлены IgM к *Y. Enterocolitica*, у 64 (52,0 %) – IgG. Серовар O:3 определен у 40,6 %, O:6 – у 25,2 %, O:9 – у 22,8 %, O:4 – у 4,9 %, при этом у 6,5 % больных обнаружены антитела к нескольким антигенам возбудителя – O:3 и O:9; O:3, O:6 и O:9. При обследовании больных с хронической формой ИА в дополнении к РНИФ диагноз верифицирован также иммуноблоттингом (Вестерн-блот, тест-система EUROIMMUN AG, Германия), позволяющим выявить YOP-специфические антитела, представленные белками наружной мембраны p.46, p.44, p.38, p.36, p.34, p.30, p.25: в 27,9 % случаев обнаружены AT-IgA к *Y. enterocolitica*, у 72,1 % больных – AT-IgG. У всех больных с ИА исследованы показатель острой стрептококковой инфекции, ревмофактор, антицетрулиновые и антинуклеарные антитела, которые были отрицательные.

Проведение генетических исследований стартовало с заполнения информированного согласия пациентов обеих групп. Забор биологического материала осуществлялся в инфекционном стационаре, непосредственно исследования проводились на базе отдела молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из цельной крови происходило с помощью реагента «Проба-рапид генетика» (ДНК-Технология, Россия). Также в эксплуатации находились диагностические тест-системы «SNP-экспресс» – 31T > C гена

IL1 β и Asn3Lys гена TNFRSF11B, производство НПФ Литех (Россия). Для анализа локусов была выбрана полимеразная цепная реакция синтеза ДНК с использованием амплификатора GeneAmp PCR System 2400 (США) и электрофоретической детекцией в 3 % агарозном геле, окрашенном в бромистом этидии с визуализацией в ультрафиолетовом трансиллюминаторе «TFX–20.M» (Vilber Lourmat, Франция).

Статистический анализ проведен посредством программного обеспечения Statistica 6. Анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2) помог детерминировать частоту встречаемости каждого из полиморфизмов, дисперсионный анализ (F-крит) – различия количественных показателей между группами. Ассоциации аллелей и генотипов с признаками ИА оценивали с помощью отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом [17].

Результаты и обсуждение

Клиническая картина генерализованной формы иерсиниоза у обследованных пациентов соответствовала канонам инфектологии. У большинства пациентов зафиксировано острое начало заболевания. Лихорадка варьировала от 37,8 до 40,5 °C в течение 12–20 сут, присутствовала экзантема, а также интоксикационный и тонзилло-катаральный синдромы, лимфаденопатия, признаки илеита, гепатоспленомегалия.

Иерсиниозная инфекция у 3–10 % пациентов хронизируется. При этом поражение суставов у 12–18 % дебютирует в позднем периоде [2]. Наши наблюдения в течение 2013–2020 гг. показывают увеличение количества пациентов с реактивными артритом, включая хронические формы [5]. В данном исследовании у 52,4 % на стадии хронического течения реактивных артритов и тендосиновитов диагноз лабораторно установлен ревматологами. У 55,7 % пациентов ИА в анамнезе наблюдалась периодическая диарея, эпизоды самокупирующейся *dolor abdominis*, при этом 9 пациентам произведена аппендэктомия. У больных ИА наблюдалось несимметричное поражение коленных, голеностопных, пястно-фаланговых суставов, у 60,7 % – тендосиновиты, у 22,9 % – сакроилеит. У трети пациентов присутствовали длительный субфебрилитет, гепатомегалия, илеит.

Результаты генетического исследования продемонстрировали наличие всех возможных генотипов – Asn/Asn, Asn/Lys и Lys/Lys с разной частотой встречаемости в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1
Распределение частоты генотипов полиморфизма Asn3Lys гена TNFRSF11B и степень ассоциации с иерсиниозным артритом

Генотипы	Основная группа (N = 61)		Контроль (N = 62)		OR	95 % ДИ	χ^2	p (χ^2)
	n	%	n	%				
Asn/Asn	12	19,7	21	33,9	0,478	0,21–1,09	6,08	0,0492
Asn/Lys	30	49,2	32	51,6	0,907	0,447–1,84		
Lys/Lys	19	31,1	9	14,5	2,664	1,093–6,49		
Asn	54	44,3	74	59,7	0,537	0,323–0,89	5,855	0,0167
Lys	68	55,7	50	40,2	1,864	1,123–3,092		

Полученные результаты распределения частоты выявляемости генотипов гена TNFRSF11B в группе обследованных лиц с иерсиниозным артритом и в группе сравнения соответствовали равновесию Харди – Вайнберга.

Частота встречаемости генотипа Asn/Asn в группе с ИА составила 19,7 %, что в 1,7 раза меньше, чем в группе сравнения (33,9 %). Вариант Asn/Lys представлен у 49,2 % пациентов первой группы, в контрольной группе – у 51,6 %. Частота генотипа Lys/Lys в группе с ИА составила 31,1 %, в группе сравнения – 14,5 % (рис. 1).

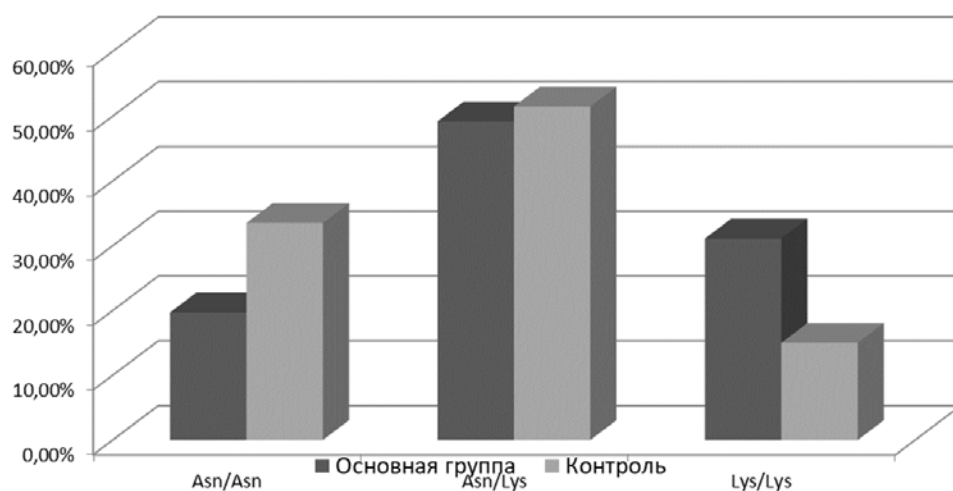


Рис. 1. Частота встречаемости полиморфизмов гена TNFRSF11B среди пациентов с иерсиниозным артритом и контрольной группы

Генотип Lys/Lys оказался преобладающим для пациентов с ИА. Этот вариант гена TNFRSF11B связан с его низкой экспрессией и угнетением контролирующего синтез белка, связывающего RANK – специфический рецептор мембраны предшественников остеокластов, тем самым ослабляя конкурентное соединение RANK с RANK-лигандом, индуцируя остеокластогенез, и, в конечном счете, приводит к активации костной резорбции [12].

Изучение корреляции полиморфизма Asn3Lys гена TNFRSF11B и развития ИА показало, что генотип Lys/Lys связан с повышенным риском развития ИА ($\chi^2 = 6,08$, $p = 0,49$; OR = 2,66, ДИ 1,09–6,49) (табл. 1). Показатель OR для генотипов Asn/Lys и Asn/Asn при ИА имел значение менее 1, а именно: OR = 0,91, ДИ 0,45–1,84 и OR = 0,48, ДИ 0,21–1,09 соответственно, что свидетельствовало о превентивном характере влияния данных генотипов (табл. 1).

Заключение

Таким образом, маркером повышенного риска развития и прогрессирования ИА является генотип Lys/Lys гена TNFRSF11B. Изучение генной регуляции патофизиологических аспектов механизмов костной резорбции является важной вехой в изучении прогноза и профилактики инфекционных артритов. Перспективы же систематического изучения генетических особенностей поражения костно-суставной системы при ИА бесспорны, ведь результаты исследований в данной области могут принципиально изменить диагностические алгоритмы заболевания, медикаментозные тактики, и, как следствие,

прогноз для пациентов, а также могут быть экстраполированы для оптимизации медицинских стратегий при лечении инфекционных артритов, обусловленных действием других этиологических агентов.

Список литературы

1. Агабабова Э. Р., Бунчук Н. В., Шубин С. В., Урумова М. М., Солдатова С. И. Критерии диагноза реактивных артритов (проект) // Научно-практическая ревматология. 2003. № 3. С. 82–83.
2. Попова О. В., Шепелева Г. К., Шестакова И. В., Ющук Н. Д. Иммунологические аспекты развития реактивных артритов при иерсиниозной инфекции // Инфекционные болезни. 2006. № 4 (2). С. 53–58.
3. Белов Б. С., Шубин С. В., Балабанова Р. М., Эрдес Ш. Ф. Реактивные артриты // Научно-практическая ревматология. 2015. № 4. С. 414–420.
4. Шестакова И. В., Ющук Н. Д., Попова Т. И. Иерсиниоз: диагностические ошибки // Врач. 2007. № 7. С. 71–74.
5. Домашенко О. Н., Гридасов В. А. Роль иерсиний в патологии опорно-двигательного аппарата // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге : Всерос. конгресс с междунар. участием (Россия, г. Санкт-Петербург 1–3 ноября 2018). СПб., 2018. С. 71–72.
6. Pesce Viglietti A. I., Arriola Benitez P. C., Gentilini M. V. [et al.]. *Brucella abortus* Invasion of Osteocytes Modulates Connexin 43 and Integrin Expression and Induces Osteoclastogenesis via Receptor Activator of NF – κ B Ligand and Tumor Necrosis Factor Alpha Secretion // Infect. Immun. 2015. Vol. 84, № 1. P. 11–20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26459511>
7. Chen W., Foo S. S., Rulli N. E. [et al.]. Arthritogenic alphaviral infection perturbs osteoblast function and triggers pathologic bone loss // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. 2014. Vol. 111, № 16. P. 6040–6045. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733914>
8. Fiore C. E., Riccobene S., Mangiafico R. [et al.]. Hepatitis C-associated osteosclerosis (HCAO): report of a new case with involvement of the OPG/RANKL system // Osteoporos Int. 2005. Vol. 16, № 12. P. 2180–2184.
9. Titanji K., Vunnava A., Foster A. [et al.]. T-cell receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin imbalance is associated with HIV-induced bone loss in patients with higher CD4+ T-cell counts // AIDS. 2018. Vol. 32, № 7. P. 885–894. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29424771>
10. Шестакова И. В., Ющук Н. Д. Хронический иерсиниоз как терапевтическая проблема // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 3. С. 71–77.
11. *Yersinia enterocolitica* (Yersiniosis). URL: <https://www.cdc.gov/ypersinia/faq.html>
12. Selmi C., Gershwin M. E. Diagnosis and classification of reactive arthritis // Autoimmunity Reviews. 2014. № 13. P. 546–549.
13. Tennant S. M., Robins-Browne R. M., Grant T. H. Pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A // Immunology and Medical Microbiology. 2003. Vol. 38. P. 127–137.
14. Hengartner N., Fiedler J., Ignatius A. [et al.]. IL-1 β inhibits human osteoblast migration // Mol. Med. 2013. Vol. 19. P. 36–42.
15. Hsu Y. H., Niu T., Terwedow H. A. [et al.]. Variation in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men // Hum. Genet. 2006. Vol. 118. P. 568–577.
16. Richards J. B., Rivadeneira F., Inouye M. [et al.]. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 1505–1512.
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : МедиаСфера, 2003. 312 с.

References

1. Agababova E.R., Bunchuk N.V., Shubin S.V., Urumova M.M., Soldatova S.I. Criteria for the diagnosis of reactive arthritis (project). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2003;(3):82–83. (In Russ.)
2. Popova O.V., Shepeleva G.K., Shestakova I.V., Yushchuk N.D. Immunological aspects of the development of reactive arthritis in yersiniosis infection. *Infektsionnye bolezni = Infectious diseases*. 2006;4(2):53–58. (In Russ.)
3. Belov B.S., Shubin S.V., Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Reactive arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2015;(4):414–420. (In Russ.)
4. Shestakova I. V., Yushchuk N. D., Popova T. I. Yersiniosis: diagnostic mistakes. *Vrach = The Doctor*. 2007;(7):71–74. (In Russ.)
5. Domashenko O.N., Gridasov V.A. The role of yersinia in the pathology of the musculo-skeletal system. *Dni revmatologii v Sankt-Peterburge: Vseross. kongress s mezhdunar. uchastiem (Rossiya, g. Sankt-Peterburg 1–3 noyabrya 2018) = Days of rheumatology in Saint Petersburg: the All-Russian congress with international participation (Russia, Saint Petersburg, November 1–3, 2018)*. Saint Petersburg, 2018:71–72. (In Russ.)
6. Pesce Viglietti A.L., Arriola Benitez P.C., Gentilini M.V. [et al.]. *Brucella abortus* Invasion of Osteocytes Modulates Connexin 43 and Integrin Expression and Induces Osteoclastogenesis via Receptor Activator of NF – κ B Ligand and Tumor Necrosis Factor Alpha Secretion. *Infect. Immun.* 2015;84(1):11–20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26459511>
7. Chen W., Foo S.S., Rulli N.E. [et al.]. Arthritogenic alphaviral infection perturbs osteoblast function and triggers pathologic bone loss. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2014;111(16):6040–6045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733914>
8. Fiore S.E., Riccobene S., Mangiafico R. [et al.]. Hepatitis C–associated osteosclerosis (HCAO): report of a new case with involvement of the OPG/RANKL system. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):2180–2184.
9. Titanji K., Vunnava A., Foster A. [et al.]. T–cell receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin imbalance is associated with HIV–induced bone loss in patients with higher CD4+ T–cell counts. *AIDS*. 2018;32(7):885–894. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29424771>
10. Shestakova I. V., Yushchuk N. D. Chronic yersiniosis as a therapeutic problem. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2010;82(3):71–77. (In Russ.)
11. *Yersinia enterocolitica* (Yersiniosis). Available at: <https://www.cdc.gov/yersinia/faq.html>
12. Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2014;(13):546–549.
13. Tennant S.M., Robins-Browne R.M., Grant T.N. Pathogenicity of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A. *Immunology and Medical Microbiology*. 2003;38:127–137.
14. Hengartner N., Fiedler J., Ignatius A. [et al.]. IL–1 β inhibits human osteoblast migration. *Mol. Med*. 2013;19:36–42.
15. Hsu Y.H., Niu T., Terwedow N.A. [et al.]. Variation in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men. *Hum. Genet*. 2006;118:568–577.
16. Richards J.B., Rivadeneira F., Inouye M. [et al.]. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008;371:1505–1512.
17. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannyykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA = Statistical analysis of medical data. Using an application program STATISTICA*. Moscow: MediaSfera, 2003:312. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Ольга Николаевна Домашенко

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой инфекционных
болезней, Донецкий национальный
медицинский университет имени
М. Горького (Украина, г. Донецк,
пр. Ильича, 16)

E-mail: o_domashenko@mail.ru

Ol'ga N. Domashenko

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of infectious
diseases, Donetsk National State University
named after M. Gorky (16 Ilyicha avenue,
Donetsk, Ukraine)

Мария Сергеевна Кишеня

кандидат медицинских наук, старший
научный сотрудник, заведующий
отделом хроматографических
исследований Центральной научно-
исследовательской лаборатории,
Донецкий национальный медицинский
университет имени М. Горького
(Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16)

E-mail: Maria.kishenya@gmail.com

Mariya S. Kishenya

Candidate of medical sciences, senior
staff scientist, head of the department
of chromatographic studies, Central
Research Laboratory, Donetsk National
State University named after M. Gorky
(16 Ilyicha avenue, Donetsk, Ukraine)

Виталий Андреевич Гридасов

ассистент кафедры инфекционных
болезней, Донецкий национальный
медицинский университет имени
М. Горького (Украина, г. Донецк,
пр. Ильича, 16)

E-mail: gridasov_doc@mail.ru

Vitaliy A. Gridasov

Assistant of the sub-department
of infectious diseases, Donetsk National
State University named after M. Gorky
(16 Ilyicha avenue, Donetsk, Ukraine)

Петр Арташесович Чернобрытцев

кандидат медицинских наук, старший
научный сотрудник, заведующий отде-
лом молекулярно-генетических исследо-
ваний Центральной научно-
исследовательской
лаборатории, Донецкий национальный
медицинский университет имени
М. Горького (Украина, г. Донецк,
пр. Ильича, 16)

E-mail: peter.chernobrytsev@gmail.com

Petr A. Chernobrytsev

Candidate of medical sciences, senior
staff scientist, head of the department
of molecular genetic research, Central
Research Laboratory, Donetsk National
State University named after M. Gorky
(16 Ilyicha avenue, Donetsk, Ukraine)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 21.03.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 10.06.2021

Принята к публикации / Accepted 05.07.2021

УДК 616-001.19

doi:10.21685/2072-3032-2021-3-16

Изучение динамики содержания клеток в зависимости от локализации в дерме после локального холодового повреждения у крыс с метаболическим синдромом

Н. А. Шутский¹, С. Л. Кашутин², Л. Л. Шагров³,
Л. Н. Горбатова⁴, С. И. Малявская⁵, О. В. Калмин⁶

^{1,2,3,4,5}Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

⁶Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹nikitashutskijj@rambler.ru, ²sergeycash@yandex.ru, ³leonidshagrov@mail.ru,

⁴info@nsmu.ru, ⁵nordnauka@yandex.ru, ⁶kalmin_ov@pnzgu.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Исследования регенерации компонентов слоев дермы при термических повреждениях проводят по всему миру, поскольку восстановление занимает длительное время. При отморожениях происходит гибель клеток за счет образования кристаллов льда. Важным вопросом в понимании процесса репарации является локализация и время скопления фибробластов, которые синтезируют и секретируют компоненты межклеточного матрикса. Представляет интерес изучение механизмов репаративного процесса в условиях метаболического синдрома. Целью нашего исследования является изучение динамики клеточных структур, которые мигрируют в зону повреждения после локального обморожения кожи у лабораторных крыс с метаболическим синдромом. *Материалы и методы.* Исследование было проведено на белых беспородных крысах, у которых вызывали индукцию ожирения. После установления наличия метаболического синдрома воспроизводили локальное холодовое повреждение, разделив их на группы по 5 животных. После забоя на 3, 7, 14 и 21-е сут были проанализированы поврежденная кожа и периферия по общепринятым гистологическим методам, а также было подсчитано количество клеток в зонах сосочковой, сетчатой дермы и на границе сетчатой дермы и гиподермы. *Результаты.* У лабораторных крыс с метаболическим синдромом смоделировано локальное холодовое повреждение III степени, исследованы поврежденные кожные покровы и участки, расположенные в непосредственной близости с ними, на наличие клеточных структур. Выявлена динамика на протяжении всего периода наблюдения. *Выводы.* В ходе проведенного эксперимента отмечено, что в период с 3 по 7-е сут происходит увеличение клеточных скоплений в зоне поврежденного участка кожи и неповрежденного, находящегося рядом с очагом повреждения. Основная масса клеток сосредотачивается именно на границе сетчатой дермы и гиподермы, где происходит основное формирование коллагена и концентрация клеточных скоплений. Можно предположить, что период времени формирования клеточных скоплений и продукция коллагена непосредственно в неповрежденной коже приходится именно на 3–7-е сут.

Ключевые слова: локальное холодовое повреждение, метаболический синдром, дермальные клетки, восстановление

Для цитирования: Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Шагров Л. Л., Горбатова Л. Н., Малявская С. И., Калмин О. В. Изучение динамики содержания клеток в зависимости от локализации в дерме после локального холодового повреждения у крыс с метаболическим синдромом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 3. С. 167–176. doi:10.21685/2072-3032-2021-3-16

© Шутский Н. А., Кашутин С. Л., Шагров Л. Л., Горбатова Л. Н., Малявская С. И., Калмин О. В., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Studying the dynamics of cell content depending on localization in the dermis after local cold injury in rats with metabolic syndrome

N.A. Shutskiy¹, S.L. Kashutin², L.L. Shagrov³,
L.N. Gorbato⁴, S.I. Malyavskaya⁵, O.V. Kalmin⁶

^{1,2,3,4,5}Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

⁶Penza State University, Penza, Russia

¹nikitashutskijj@rambler.ru, ²sergeycash@yandex.ru, ³leonidshagrov@mail.ru,

⁴info@nsmu.ru, ⁵nordnauka@yandex.ru, ⁶kalmin_ov@pnzgu.ru

Abstract. *Background.* The research on the regeneration of dermis layers components during thermal damage is carried out all over the world, since recovery takes a long time. With frostbite, cell death occurs due to the formation of ice crystals. An important issue in understanding the repair process is the localization and time of accumulation of fibroblasts, which synthesize and secrete components of the extracellular matrix. It is of interest to study the mechanisms of the reparative process under conditions of metabolic syndrome. The purpose of the research is to study the dynamics of cellular structures that migrate to the damaged area after local frostbite of the skin in laboratory rats with metabolic syndrome. *Materials and methods.* The research was carried out on white outbred rats in which obesity was induced. After establishing the presence of metabolic syndrome, local cold damage was reproduced by dividing them into groups of 5 animals. After slaughter on the 3rd, 7th, 14th and 21st days, the damaged skin and the periphery were analyzed using conventional histological methods, and the number of cells in the zones of the papillary, reticular dermis and at the border of the reticular dermis and hypodermis was also counted. *Results.* In laboratory rats with metabolic syndrome, a local cold injury of the 3rd degree was modeled, damaged skin and areas located in close proximity to them were examined for the presence of cellular structures. The dynamics was revealed throughout the entire observation period. *Conclusions.* In the course of the experiment, it was noted that in the period from 3 to 7 days, an increase in cell accumulations occurs in the zone of the damaged and undamaged skin area located next to the lesion focus. Mostly, cells are concentrated precisely on the border of the reticular dermis and hypodermis, where the main formation of collagen and the concentration of cell clusters take place. It can be assumed that the period of time of the formation of cell clusters and the production of collagen directly in intact skin falls on days 3–7.

Keywords: local cold injury, metabolic syndrome, dermal cells, recovery

For citation: Shutskiy N.A., Kashutin S.L., Shagrov L.L., Gorbato L.N., Malyavskaya S.I., Kalmin O.V. Studying the dynamics of cell content depending on localization in the dermis after local cold injury in rats with metabolic syndrome. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2021;(3):167–176. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-3-16

Введение

Локальные холодовые травмы относятся к наиболее распространенному виду травматических повреждений в условиях Арктики. Посттравматическое восстановление занимает длительное время и часто приводит к полной или частичной потере трудоспособности [1–4].

При отморожении образование кристаллов льда приводит к повреждению плазмолемм и обезвоживанию клеток, в результате происходит их гибель [5]. Тяжесть повреждения колеблется от ограниченных поверхностных поражений кожи до некроза всех ее слоев. В отличие от ожоговых травм, при отморожениях внеклеточный матрикс разрушается не полностью, ангиогенез

начинается гораздо раньше, а воспаление менее выражено, но сохраняется гораздо дольше [3, 4]. Мигрирующие фибробласты заменяют мертвые клетки [3, 6].

Одним из важнейших вопросов в изучении механизмов регенерации является локализация и время скопления фибробластов, продуцирующих коллаген после холодового повреждения. Фибробласты имеют решающее значение, играя ключевую роль в синтезе и секреции компонентов межклеточного матрикса (МКМ), сокращении площади раны и ремоделировании нового МКМ [7, 8].

Особый интерес представляет изучение механизмов репаративного процесса в условиях метаболического синдрома. Как известно, метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся мощными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [9, 10].

В связи с этим целью настоящего исследования было определение времени и локализации скопления клеток после холодового повреждения у лабораторных крыс с метаболическим синдромом, а также соотношение времени формирования клеточных скоплений со временем продукции коллагена непосредственно в поврежденной коже.

Материалы и методы

Эксперимент проводили в соответствии с Правилами лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»), а также с учетом требований «Международной Хельсинкской конвенции о гуманном отношении к животным» (1972).

Для индукции ожирения начиная с возраста 26 дней беспородных крыс вместо воды поили 30 % раствором сахарозы. В рацион также добавляли насыщенные жиры (масло 82,5 % жирности) из расчета 4 г на одну крысу в день. Через месяц повышали суточное количество масла до 5 г, еще через месяц – до 6 г. У четырехмесячных крыс с помощью глюкозотолерантного теста оценивали чувствительность к глюкозе, для чего внутривенно вводили раствор глюкозы (2 г/кг) и в течение 120 мин в крови, полученной из хвостовой вены, измеряли ее концентрацию [11]. Отбирали животных с повышенной массой тела и нарушенной толерантностью к глюкозе.

После установления наличия метаболического синдрома у лабораторных животных моделировали контактное холодовое повреждение по следующей методике. Предварительно охлажденную в жидком азоте металлическую гирьку диаметром 2,5 см, прикладывали к депилированной коже спины крысы на 3 мин, тем самым развивая отморожение III степени. Кусочек пораженной кожи с неповрежденной зоной забирали сразу после передозировки средства для наркоза, затем на 3, 7, 14 и 21-е сут. В качестве контрольной группы были использованы беспородные крысы, содержащиеся в тех же условиях, что и опытная группа. Группы формировали по 5 животных ($n = 5$).

Кожу фиксировали в 10 % забуференном формалине. Проводили обезживание в изопропиловых спиртах с возрастающей концентрацией и заливали парафином [12]. Гистологические срезы, толщиной 5–10 мкм получали на микротоме Reichert (Austria) из парафиновых блоков, и окрашивали по ме-

тоду ван-Гизона. На рис. 1 представлен пример гистологического среза кожи лабораторного животного на 14-е сут. Ядра клеток окрашены в черный цвет. Снимки произведены на микроскопе Axio Scope A1 (Germany) с видеокомплексом анализа изображений со светодиодным осветителем проходящего света.

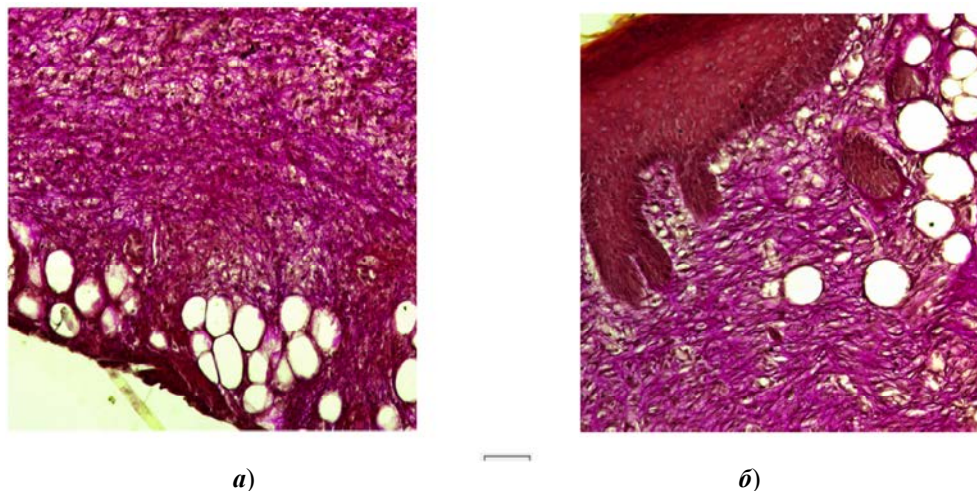


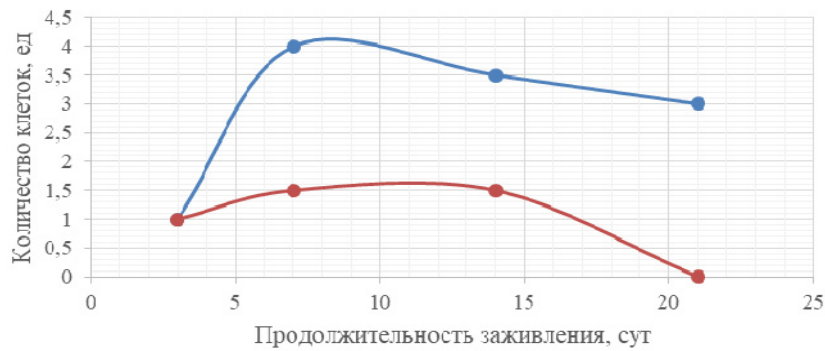
Рис. 1. Граница сетчатой дермы и гиподермы поврежденной кожи (а) и участки сосочковой и сетчатой дермы периферии (б) на 14-е сут после локального холодового повреждения у крыс с метаболическим синдромом. Масштабная линейка – 100 мкм

Подсчет количества клеток проводили в зонах сосочковой, сетчатой дермы и на границе сетчатой дермы и гиподермы поврежденного участка и участка, находящегося в непосредственной близости (периферии) с использованием сетки для количественного подсчета клеточных элементов, предложенной Г. Г. Автандиловым [13]. Площадь сетки для подсчета клеток составила $0,16 \text{ мм}^2$.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью SPSS 13.0 for Windows. Описание выборок проводили с помощью подсчета медианы (Md) и межквартильного интервала Q25Q75. Вероятность различий оценивали по непараметрическим критериям Колмогорова – Смирнова (Z) и Уилкоксона (W).

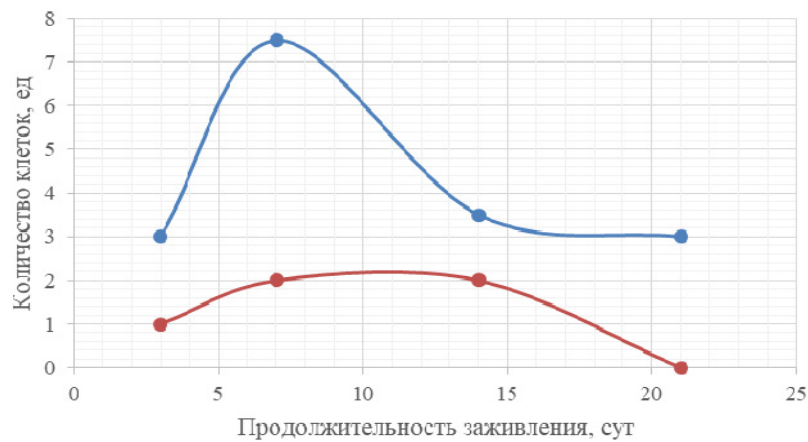
Результаты и обсуждение

В области повреждения на 3-и сут после холодового повреждения регистрировали увеличение количества клеток на единицу площади в большей степени в сосочковой дерме (с 0,0 (0,0; 0,0) до 1,0 (1,0; 2,0); $Z = 1,44$; $p = 0,03$), чем в сетчатом слое дермы (с 0,0 (0,0; 0,0) до 2,0 (1,0; 5,0); $Z = 1,24$; $p = 0,09$), на границе сетчатой дермы и гиподермы (с 0,0 (0,0; 0,0) до 3,0 (1,0; 3,0); $Z = 1,24$; $p = 0,91$) (рис. 2). Максимальные значения содержания клеток регистрировали на 7-е сут в сетчатой дерме (6,5 (6,5; 7,0); $Z = 1,41$; $p = 0,04$) и на границе сетчатой дермы и гиподермы (7,5 (6,5; 8,0); $Z = 1,41$; $p = 0,04$).

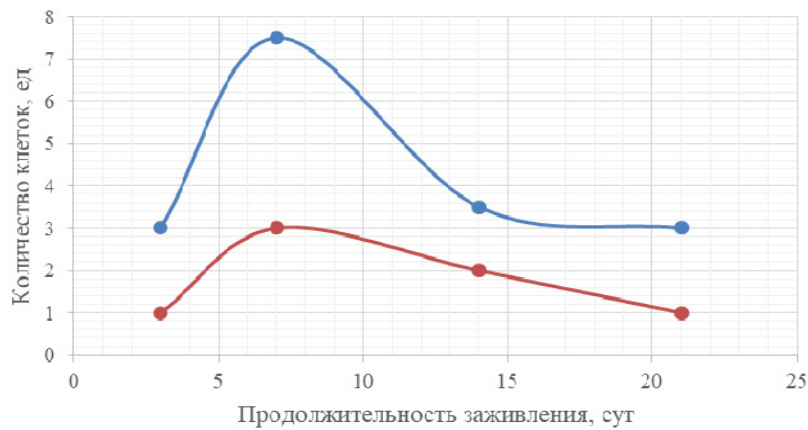


—●— Поврежденный участок
—●— Периферия

а)



б)



в)

Рис. 2. Динамика количества клеток поврежденной дермы в зависимости от локализации у лабораторных крыс с метаболическим синдромом:
а – сосочковая дерма; **а** – сетчатая дерма; **в** – граница гиподермы

Статистически значимо, хотя и в меньшей степени, увеличение клеток было и в сосочковой дерме – 4,0 (2,75; 4,5); $Z = 1,41$; $p = 0,04$. С 14-х сут

начала формироваться тенденция к снижению содержания клеток в сосочковой дерме (до 3,5 (1,75; 4,5); $Z = 0,28$; $p = 1,00$) в сетчатом слое дермы (до 3,0 (2,0; 4,75); $Z = 1,16$; $p = 0,14$) и на границе сетчатой дермы и гиподермы (до 3,5 (2,0; 5,5); $Z = 1,16$; $p = 1,14$).

К 21-м сут после холодового повреждения снижение концентрации клеток продолжалось, но не достигало значений в контрольной группе: в сосочковой дерме (0,0 (0,0; 0,0) против 3,0 (0,0; 3,0); $Z = 0,41$; $p = 0,99$); в сетчатой дерме (0,0 (0,0; 0,0) против 2,0 (1,0; 3,0); $Z = 0,20$; $p = 1,00$) и на границе сетчатой дермы и гиподермы (0,0 (0,0; 0,0) против 3,0 (2,0; 4,0); $Z = 1,04$; $p = 0,23$).

Таким образом, в зоне холодового повреждения на 3-и сут регистрируется увеличение количества клеток на единице площади во всех слоях дермы и сохраняется до 7 сут. Снижение количества клеток намечается после 14 сут.

В зоне, находящейся в непосредственной близости с поврежденным участком, также регистрировали увеличение количества клеток на единицу площади как в сосочковой дерме (с 0,0 (0,0; 0,0) до 1,0 (1,0; 1,0); $Z = 1,44$; $p = 0,03$), так и в сетчатой (с 0,0 (0,0; 0,0) до 1,0 (1,0; 2,0); $Z = 1,24$; $p = 0,09$) и гиподерме (с 0,0 (0,0; 0,0) до 1,0 (1,0; 3,0); $Z = 1,24$; $p = 0,09$). Максимальные значения приходились на 7-е сут в большей степени на границе гиподермы (3,0 (2,75; 3,25); $Z = 1,41$; $p = 0,03$), чем в сосочковой дерме (1,5 (1,0; 2,0); $Z = 1,41$; $p = 0,03$) и сетчатой дерме (2,0 (1,75; 2,0); $Z = 1,41$; $p = 0,03$). С 14-х сут также отмечалось снижение числа клеток и к 21-м суткам в сосочковой (0,0 (0,0; 1,0); $Z = 0,41$; $p = 0,99$) и сетчатой дерме (0,0 (0,0; 0,0); $Z = 1,03$; $p = 0,23$) и практически не отличалось от значений в контрольной группе. Содержание клеток на границе сетчатой дермы и гиподермы к 21-м сут составило 1,0 (0,0; 1,0); $Z = 1,03$; $p = 0,23$ без статистически значимого различия с контрольной группой.

Таким образом, в неповрежденной коже, находящейся в непосредственной близости от очага поражения, регистрировалась динамика изменений количества клеток на единице площади, заключающаяся в увеличении количества клеток на 3-и и 7-е сут, с последующим снижением после 14 сут. Отличие заключалось в достижении содержания клеток в изучаемых слоях кожи на 21-е сут к контрольным значениям.

Иными словами, после холодовой травмы в неповрежденной коже, находящейся в непосредственной близости от очага поражения, повторялась динамика изменений количества клеток на единице площади, как и в зоне повреждения, статистически подтвержденное на 7-е и 21-е сут (табл. 1). На 3-и сут статистически значимых различий не было, а на 14-е сут – различие было зарегистрировано только на границе сетчатой дермы и гиподермы (3,5 (2,0; 5,5) против 2,0 (1,0; 2,25); $W = -2,032$; $p = 0,042$).

Как видим, на 3-и сут в ходе проведенного эксперимента у лабораторных животных с нарушением метаболического синдрома основная масса клеток встречается (скапливается) между сетчатой дермой и гиподермой. Вероятно, это связано с тем, что именно в это время происходит миграция клеток в зону воздействия границы сетчатой дермы и гиподермы.

Ранее в работах, посвященных изучению массы коллагена и его процентного содержания в дерме, нами было отмечено, что для полноценной продукции коллагена после миграции клеткам требуется около 4 сут (с 3 до 7 сут). Можно предположить, что в этот период продукция коллагена в боль-

шей степени происходит здесь, чем в сосочковой или сетчатой дерме. С 7-х по 21-е сут количество клеток на единицу площади на границе сетчатой дермы и гиподермы статистически значимо снижается, тогда как синтез коллагена продолжается вплоть до 21-х сут.

Таблица 1
Сравнение количества клеток по типу критерия Уилкоксона (W)

Сутки забоя	Сосочковая дерма		Граница сетчатой дермы и гиподермы		Уровень значимости
	повреж- денный участок	периферия	повреж- денный участок	периферия	
1	2	3	4	5	6
3-и	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	3,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 3,0)	2-3 W = -0,557; p = 0,564 2-4 W = -1,807; p = 0,071** 3-5 W = -1,069; p = 0,285 4-5 W = -0,921; p = 0,357
7-е	4,0 (2,75; 4,5)	1,5 (1,0; 2,0)	7,5 (6,5; 8,0)	3,0 (2,75; 3,25)	2-3 W = -2,214; p = 0,001* 2-4 W = -2,226; p = 0,026* 3-5 W = -2,264; p = 0,024* 4-5 W = -2,232; p = 0,026*
14-е	3,5 (1,75; 4,5)	1,5 (1,0; 3,0)	3,5 (2,0; 5,5)	2,0 (1,0; 2,25)	2-3 W = -1,382; p = 0,167 2-4 W = -0,707; p = 0,480 3-5 W = -0,001; p = 0,999 4-5 W = -2,032; p = 0,042*
21-е	3,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,0)	3,0 (2,0; 4,0)	1,0 (0,0; 1,0)	2-3 W = -2,060; p = 0,039* 2-4 W = -1,730; p = 0,084** 3-5 W = -1,890; p = 0,059** 4-5 W = -2,414; p = 0,016*

Примечание. * статистически значимые различия значений ($p < 0,05$); ** статистически незначимые различия значений ($p < 0,10$).

Заключение

Таким образом, на 3–7-е сут после локального холодового повреждения увеличение клеточного состава в зоне поврежденного и неповрежденного участков кожи происходит преимущественно на границе сетчатой дермы и гиподермы. После 7 сут количество клеток на единицу площади на границе сетчатой дермы и гиподермы статистически значимо снижается, тогда как синтез коллагена продолжается вплоть до 21-х сут.

Список литературы

1. Durymanov M. O., Boyarintsev V. V., Biryukov S. A., Gorina E. V., Filkov G. I. Methodological approaches to development of cell-based medicinal product for treatment of patients with cold injury in the Arctic // Hum Physiol. 2020. Vol. 46. P. 798–805.
2. Vlasov O. O., Kovalov G. O. Intensity of free-radical processes at local cold trauma after introduction of extract of cryopreserved piglets' skin fragments or aqueous colloidal solution of fullerene C₆₀ // Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2019. Vol. 29, № 2. P. 167–167.
3. Goertz O., Hirsch T., Buschhaus B. Intravital pathophysiologic comparison of frostbite and burn injury in a murine model // J. Surg. Res. 2011. Vol. 167 (2). P. 395–401.

4. Чигунадзе А. Л., Артюшкова Е. Б., Мишустин В. Н., Горяинова Г. Н., Артюшкова Е. В., Гладченко М. П., Заугольников Н. С. Оценка фармакологической эффективности применения серотонина адипината, опиоидного пептида DSLET и их комбинации при экспериментальном контактном отморожении на фоне активной хирургической тактики // *Человек и его здоровье*. 2015. № 2. С. 89–95.
5. Petrone P., Asensio J. A., Marini C. P. Management of accidental hypothermia and cold injury // *Curr. Probl. Surg.* 2014. Vol. 51. P. 417–431.
6. Sachs C., Lehnhardt M., Daigeler A., Goertz O. The triaging and treatment of cold-induced injuries // *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014. Vol. 112, № 44. P. 741.
7. Desjardins-Park H. E., Foster D. S., Longaker M. T. Fibroblasts and wound healing: an update // *Regen Med.* 2018. Vol. 13, № 5. P. 491–495.
8. Шутский Н. А., Шагров Л. Л., Кашутин С. Л., Аксенов А. С., Малявская С. И. Динамика содержания коллагена дермы крыс после локального холодового повреждения // *Труды Карельского научного центра Российской академии наук*. 2019. № 6. С. 85–91.
9. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю., Зекцер В. Ю., Виноградова Н. Н., Ильгисонис И. С., Лишута А. С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018. Т. 14, № 5. С. 757–764.
10. Урясьев О. М., Горбунова Д. Ю., Щербакова О. Н., Пыко А. А. Метаболический синдром – нерешенная проблема медицины и современного общества // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017. Т. 16, № 1. С. 160–164.
11. Derkach K. V., Bondareva V. M., Chistyakova O. V., Berstein L. M., Shpakov A. O. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes // *International Journal of Endocrinology*. 2015. Vol. 2015. P. 1–17.
12. Коржевский Д. Э. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии. СПб. : СпецЛит, 2017. 160 с.
13. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии : учеб. пособие. М. : Медицина, 2002. 237 с.

References

1. Durymanov M.O., Boyarintsev V.V., Biryukov S.A., Gorina E.V., Filkov G.I. Methodological approaches to development of cell-based medicinal product for treatment of patients with cold injury in the Arctic. *Hum Physiol.* 2020;46:798–805.
2. Vlasov O.O., Kovalov G.O. Intensity of free-radical processes at local cold trauma after introduction of extract of cryopreserved piglets' skin fragments or aqueous colloidal solution of fullerene C60. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2019;29(2):167–167.
3. Goertz O., Hirsch T., Buschhaus B. Intravital pathophysiologic comparison of frostbite and burn injury in a murine model. *J. Surg. Res.* 2011;167(2):395–401.
4. Chigunadze A.L., Artyushkova E.B., Mishustin V.N., Goryainova G.N., Artyushkova E.V., Gladchenko M.P., Zaigol'nikova N.S. Evaluation of the pharmacological effectiveness of the use of serotonin adipinate, an opioid peptide DSLET and their combinations in experimental contact frostbite against the background of active surgical tactics. *Chelovek i ego zdorov'e = Human and health*. 2015;(2):89–95. (In Russ.)
5. Petrone P., Asensio J.A., Marini C.P. Management of accidental hypothermia and cold injury. *Curr. Probl. Surg.* 2014;51:417–431.
6. Sachs C., Lehnhardt M., Daigeler A., Goertz O. The triaging and treatment of cold-induced injuries. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;112(44):741.

7. Desjardins-Park H.E., Foster D.S., Longaker M.T. Fibroblasts and wound healing: an update. *Regen Med.* 2018;13(5):491–495.
8. Shutskiy N.A., Shagrov L.L., Kashutin S.L., Aksenov A.S., Malyavskaya S.I. Dynamics of the collagen content of the dermis of rats after local cold injury. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of Karelia Research Center of the Russian Academy of Sciences.* 2019;(6):85–91. (In Russ.)
9. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Il'gisonis I.S., Lishuta A.S. Metabolic syndrome: developmental history, main diagnostic criteria. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2018;14(5):757–764. (In Russ.)
10. Uryas'ev O.M., Gorbunova D.Yu., Shcherbakova O.N., Pyko A.A. Metabolic syndrome - an unsolved problem of medicine and modern society. *Vestnik Smolenskoys gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of Smolensk State Medical Academy.* 2017;16(1):160–164. (In Russ.)
11. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes. *International Journal of Endocrinology.* 2015;2015:1–17.
12. Korzhevskiy D.E. *Morfologicheskaya diagnostika. Podgotovka materiala dlya gistologicheskogo issledovaniya i elektronnoy mikroskopii = Morphological diagnostics. Preparation of material for histological examination and electron microscopy.* Saint Petersburg: SpetsLit, 2017:160. (In Russ.)
13. Avtandilov G.G. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii: ucheb. posobie = Fundamentals of quantitative pathological anatomy: textbook.* Moscow: Meditsina, 2002:237. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Никита Алексеевич Шутский

младший научный сотрудник,
центральная научно-исследовательская
лаборатория, Северный государственный
медицинский университет (Россия,
г. Архангельск, пр. Троицкий, 51)

E-mail: nikitashutskijj@rambler.ru

Nikita A. Shutskiy

Junior researcher, Central Scientific
and Research Laboratory, Northern
State Medical University (51 Troitskiy
avenue, Arkhangelsk, Russia)

Сергей Леонидович Капустин

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой кожных
и венерических болезней, Северный
государственный медицинский
университет (Россия, г. Архангельск,
пр. Троицкий, 51)

E-mail: sergeycash@yandex.ru

Sergey L. Kashutin

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of skin and venereal diseases, Northern
State Medical University (51 Troitskiy
avenue, Arkhangelsk, Russia)

Леонид Леонидович Шагров

младший научный сотрудник,
центральная научно-исследовательская
лаборатория, Северный государственный
медицинский университет (Россия,
г. Архангельск, пр. Троицкий, 51)

E-mail: leonidshagrov@mail.ru

Leonid L. Shagrov

Junior researcher, Central Scientific
and Research Laboratory, Northern State
Medical University (51 Troitskiy avenue,
Arkhangelsk, Russia)

Любовь Николаевна Горбатова

доктор медицинских наук, профессор,
ректор Северного государственного
медицинского университета (Россия,
г. Архангельск, пр. Троицкий, 51)

E-mail: info@nsmu.ru

Lyubov' N. Gorbato

Doctor of medical sciences, professor,
rector of Northern State Medical University
(51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)

Светлана Ивановна Малявская

доктор медицинских наук, профессор,
проректор по научно-инновационной
работе, заведующий кафедрой
педиатрии, Северный государственный
медицинский университет (Россия,
г. Архангельск, пр. Троицкий, 51)

E-mail: nordnauka@yandex.ru

Svetlana I. Malyavskaya

Doctor of medical sciences, professor,
vice-rector for research and innovation,
head of the sub-department of pediatrics,
Northern State Medical University
(51 Troitskiy avenue, Arkhangelsk, Russia)

Олег Витальевич Калмин

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: kalmin_ov@pnzgu.ru

Oleg V. Kalmin

Doctor of medical sciences, professor,
head of the sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 23.04.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 18.06.2021

Принята к публикации / Accepted 10.07.2021

Вниманию авторов!

Редакция журнала «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» приглашает специалистов опубликовать на его страницах оригинальные статьи, содержащие новые научные результаты в области теоретической и экспериментальной медицины, клинической медицины, общих вопросов здравоохранения, организации здравоохранения, а также обзорные статьи по тематике журнала.

Статьи, ранее опубликованные, а также принятые к опубликованию в других журналах, редколлегией не рассматриваются.

Редакция принимает к рассмотрению статьи, подготовленные с использованием текстового редактора Microsoft Word for Windows (тип файла – RTF, DOC).

Необходимо представить статью в электронном виде (VolgaVuz@mail.ru) и дополнительно на бумажном носителе в двух экземплярах. Оптимальный объем рукописи 10–14 страниц формата А4. Основной шрифт статьи – Times New Roman, 14 pt через полупетельный интервал. Статья **обязательно** должна содержать индекс УДК, ключевые слова и развернутую аннотацию объемом от 100 до 250 слов, имеющую четкую структуру **на русском** (Актуальность и цели. Материал и методы. Результаты. Выводы) и **английском языках** (Background. Materials and methods. Results. Conclusions).

Обращаем внимание авторов на то, что в соответствии с этическим кодексом журнала для обеспечения единообразия перевод фамилии, имени, отчества каждого автора на английский язык (в сведениях об авторах и списке литературы) осуществляется автоматически с использованием программы транслитерации в кодировке BGN (сайт translit.ru).

Рисунки и таблицы должны быть размещены в тексте статьи и представлены в виде отдельных файлов (растровые рисунки в формате TIFF, BMP с разрешением 300 dpi, векторные рисунки в формате Corel Draw с минимальной толщиной линии 0,75 pt). Рисунки должны сопровождаться подписными подписями.

Формулы в тексте статьи **обязательно** должны быть набраны в редакторе формул Microsoft Word Equation (версия 3.0) или MathType. Символы греческого и русского алфавита должны быть набраны прямо, нежирно; латинского – курсивом, нежирно; обозначения векторов и матриц прямо, жирно; цифры – прямо, нежирно. Наименования химических элементов набираются прямо, нежирно. Эти же требования **необходимо** соблюдать и в рисунках. Допускается вставка в текст специальных символов (с использованием шрифтов Symbol).

В списке литературы **нумерация источников** должна соответствовать **очередности ссылок** на них в тексте ([1], [2], ...). Номер источника указывается в квадратных скобках. **Требования к оформлению списка литературы** на русские и иностранные источники: **для книг** – фамилия и инициалы автора, название, город, издательство, год издания, том, количество страниц; **для журнальных статей, сборников трудов** – фамилия и инициалы автора, название статьи, полное название журнала или сборника, серия, год, том, номер, страницы; **для материалов конференций** – фамилия и инициалы автора, название статьи, название конференции, город, издательство, год, страницы.

К материалам статьи **должна** прилагаться следующая информация: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание и должность, место и юридический адрес работы (на русском и английском языках), e-mail, контактные телефоны (желательно сотовые).

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается. Рукопись, полученная редакцией, не возвращается. Редакция оставляет за собой право проводить редакционную и допечатную правку текстов статей, не изменяющую их основного смысла, без согласования с автором.

Статьи, оформленные без соблюдения приведенных выше требований, к рассмотрению не принимаются.

Уважаемые читатели!

Для гарантированного и своевременного получения журнала **«Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки»** рекомендуем вам оформить подписку.

Журнал выходит 4 раза в год по научным специальностям:

14.01.04 Внутренние болезни
14.01.15 Травматология и ортопедия
14.01.17 Хирургия
14.03.01 Анатомия человека
14.03.02 Патологическая анатомия
14.03.03 Патологическая физиология

Стоимость одного номера журнала – 500 руб. 00 коп.

Для оформления подписки через редакцию необходимо заполнить и отправить заявку в редакцию журнала: факс/тел. (841-2) 36-84-87. E-mail: VolgaVuz@mail.ru

Подписку можно также оформить по объединенному каталогу «Пресса России» тематические разделы «Здоровье. Медицина», «Научно-технические издания. Известия РАН. Известия ВУЗов». Подписной индекс – 36965.

ЗАЯВКА

Прошу оформить подписку на журнал «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» на 20__ г.

№ 1 – _____ шт., № 2 – _____ шт., № 3 – _____ шт., № 4 – _____ шт.

Наименование организации (полное) _____

ИНН _____ КПП _____

Почтовый индекс _____

Республика, край, область _____

Город (населенный пункт) _____

Улица _____ Дом _____

Корпус _____ Офис _____

ФИО ответственного _____

Должность _____

Тел. _____ Факс _____ E-mail _____

Руководитель предприятия _____

(подпись)

(ФИО)

Дата «____» _____ 20__ г.