

Евразийский Союз Ученых.
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 1 (94)/2022 Том 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Макаровский Денис Анатольевич

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

• **Карпенко Юрий Дмитриевич**

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория эколого-гигиенической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

• **Малаховский Владимир Владимирович**

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

• **Ильясов Олег Рашитович**

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

• **Косс Виктор Викторович**

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Калинина Марина Анатольевна**

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Сырочкина Мария Александровна**

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:
198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А
E-mail: info@euroasia-science.ru ;
www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»
Тираж 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<i>Huseynova G.A., Ojagverdizade E.A.</i> THE MACRO-MICROSCOPIC PECULIARITIES OF THE HUMAN URINARY BLADDER GLANDS 3	<i>Сабурова О.А., Собчак Д.М., Минаева С.В.</i> ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ОПОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ.....22
<i>Stamov P., Stamova S., Hristov R.</i> INTUSSUSCEPTION IN INFANTS WITH SARS-CoV-2 INFECTION 8	<i>Шупилова Л.М., Черненко Ю.В., Гуменюк О.И.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ТРОМБОЗА У НОВОРОЖДЁННОГО25
<i>Балакина И.В.</i> ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 12	<i>Alimkhodjayeva L.T., Yuldashev R.R.</i> PRESCRIBING HORMONE THERAPY FOR BREAST CANCER: A PERSONALIZED APPROACH BASED ON BIOLOGICAL SUBTYPES29
<i>Перевезенцев Е.А., Грачева А.А.</i> АНАЛИЗ ЗАРУБЕЖНОГО ОПЫТА ПО ВНЕДРЕНИЮ КОРПОРАТИВНЫХ ПРОГРАММ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ 14	
<i>Карелкин В.В., Землянская Е.А., Кочиш А.Ю., Березин Г.В.</i> ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ МЫШЕЛКОВ БЕДРЕННОЙ И БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТЕЙ АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ ИЗ УТИЛЬНОЙ ГУБЧАТОЙ КОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТКИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)..... 17	

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

<i>Лукашина Л.С.</i> ФАУНА ЗООПЛАНКТОНА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВОДЫ РЕКИ ЕСАУЛОВКА (КРАСНОЯРСКИЙ КРАЙ) . 33	<i>Еременко К.В., Зубкова В.М.</i> ОСОБЕННОСТИ РАСТЕНИЙ РОДА SALIX В НАКОПЛЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ (ТМ)39
<i>Никонова Д.В.</i> КАЧЕСТВО ВОДЫ РЕКИ КАЧА (Г. КРАСНОЯРСК) ПО СОСТОЯНИЮ ЗООБЕНТОСНЫХ СООБЩЕСТВ 35	<i>Бондарь В.Д., Мезенцев А.В.</i> МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН И КЛОНИРОВАНИЕ КОНТРОЛЬНОЙ РНК ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ЭЛАСТАЗЫ МАКРОФАГОВ ЧЕЛОВЕКА43

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

<i>Гасанова С.С.</i> СИНТЕЗ КАРБОКСИЛАТОВ МЕТАЛЛОВ И ИЗУЧЕНИЕ В НИХ ЗАВИСИМОСТЬ СОСТАВ - СТРОЕНИЕ – СВОЙСТВА 52	<i>Рустамова Е.Г., Кагирина М.С., Губин С.П.</i> ПОЛУЧЕНИЕ ЧЕРНИЛ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ПАЛЛАДИЯ С ЦЕЛЬЮ ВОЗМОЖНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПЕЧАТНОЙ ЭЛЕКТРОНИКЕ54
--	---

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

THE MACRO-MICROSCOPIC PECULIARITIES OF THE HUMAN URINARY BLADDER GLANDS

¹Huseynova Gulgiz Agagasan , ²Ojagverdizade Elmira Ali

Department of Human Anatomy and Medical Terminology,

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan,

mobile telephone numbers: +994 51 510 55 56

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1593

ABSTRACT

Purpose of the investigation is to learn the morphological peculiarities (quantity parameters, age, individual and regional characteristics) of the glands of urinary bladder in the different age stages of the postnatal ontogenesis in the norm. A macro-microscopy method on total preparations of a wall of the bladder 54 received from corpses. Victims from the casual reasons at the age from the period newborn to senile age and we investigated variants of the form of a bladder glands, feature of its change in different sites of a wall of organ (proximal, average, distal thirds), taking into account age. Glands have preliminary been painted 0.05 % by a solution methylene dark blue with Sinelnicov's method. The glands were investigated with the application of stereomicroscopic-binocular microscope MBS-9. Statistical data processing included calculation of arithmetic-mean values, their errors, confidential intervals (excel). In quantity of the parameters of the urinary bladder, glands have individual changeability in the investigation. The boundary of variation of the parameters of the urinary bladder glands is rather wider in the maturity and senile stages. Connected with biological activity of the people in the definite degree, the quantity of the glands does not change in comparison with elderly period in old stage. In the stages of the first maturity and majority, the parameters of the measure and quantity of the urinary bladder glands in the women have difference from men. In this microscopic investigation, there is very important anatomical scientific information about the human urinary bladder glands that in the different stages, their quantity, age, form and regional changeability, proximal-distal gradient as well as other anatomical facts were established.

Keywords: human urinary bladder, gland, postnatal ontogenesis

INTRODUCTION

In the literature there have many information about macro-microscopically anatomy and structure features of the glands of the different tubular and caveated organs [1-6,9]. Books and monographs have been published about the morphological features of the glands [8, 10, 12, 13]. Scientific thoughts that are in the literature about morphology features of the urinary bladder glands carry character of short information mostly. In this aspect, results of the definite investigation are not exact mathematical count [3, 4, 13, 14]. Scientific information about morphological peculiarities of the urinary bladder glands in the

solution of problem will use from as normative criterion in the human in the theoretical (histology, pathological anatomy etc.) and practical medicine (urological etc.). The practical importance of the received data is defined by that bladder glands can be "anatomic base" developments like social problem, other diseases, cystitis, adenomas.

Purpose of the investigation is to learn the morphological peculiarities (quantity parameters, age, individual and regional characteristics) of the glands of urinary bladder in the different age stages of the postnatal ontogenesis in the norm.

MATERIAL AND METHODS

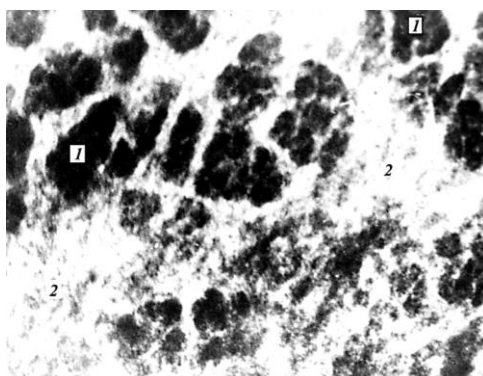


Fig.1. uneven gland arrangement the urinary bladder glands at the woman of 45 years. A middle third. 1 - the alveolar departments; 2 - the mucous membrane. Stained by method of DR Sinelnikov. Incr.x.25

With applying methods of research by a macro-microscopy on total preparations of the urinary bladder walls was received 78 from corpses, victims from the casual reasons (a trauma, an asphyxia, etc.) at the age from the period newborn to senile age. We investigated

the age, variants of the forms, the individuality, genality, regionally features of glands of a urinary bladder. Regional features of its in different parts – proximal, middle, distal thirds of a wall of organ were investigated. Glands have preliminary been stained

0.05 % by a solution methylene dark blue with Sinelnikov's method and were investigated with the application of stereomicroscopic-binocular microscope MBS-9 (x 16). Statistical data, which was processing included calculation of arithmetic-mean values, their

errors, confidential intervals. When studying micro preparations for biometrics, IBM 486 SX33 computers were used with the help of the Morphologist application package, working in the Windows environment.

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

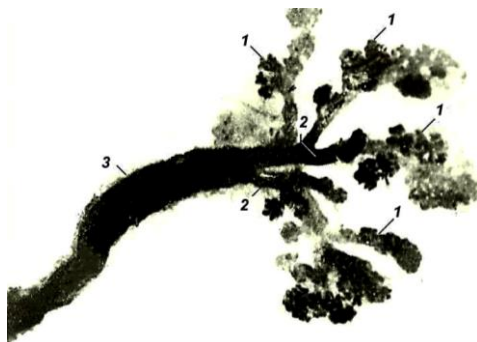


Fig.2. The glands of the urinary bladder at the woman of 22 years. A proximal third of the urinary bladder. 1 - the alveolar departments; 2 - 1st excretory ducts; 3 - a genital excretory duct. Stained by method of DR Sinelnikov. *Incr.x.35*

In investigation age, regional, localization, individual, involution, genital features of the glands in human urinary bladder were established. After coloring of glands methylene dark blue, the last take formed dark - black anatomic formations, well distinguishable against pink on color of a wall of a urinary bladder. The glands have clear contours. They can be concentrated when there are gaps between the glands that are smaller than the alveolar sections or lie unevenly (fig.1, 2). Glands in urinary bladder walls settle down in the form of short faltering quantity's (from 5-8 glands), focused mainly in proximity-distal a direction. They have roundish, oval, ribbon forms. The quantity of the urinary bladder glands in the 1st maturity stage a lot than in the newborn. As the general quantity of the urinary bladder glands in the 1st maturity stage equal $205,4 \pm 9,5$ and in the newborn $103,3 \pm 4,9$ (table). Obviously, the identified features are related "morphological equivalent functions" which is connected to maximum secretory activity of the gland in the 1st maturity stage of postnatal ontogenesis. This

age feature is characteristic of all parts of the urinary bladder wall. According to the authors, the maximum development of the glands of the mucous membranes of the predominant majority of hollow and tubular inner organs also occurs at 22-35 years of age, when their size, quantity and secretory activity are most pronounced [1-6, 10, 12, 14]. After 1st mature age periods at elderly and senile ages an involution of glands is noted. The density of the glands (diagram 1) in different ages of postnatal ontogenesis (the age peculiarities) and in different parts of the urinary bladder (the regionally peculiarities) difference. There are many density of the urinary bladder glands in the newborn from or 1st maturity stage. As the quantity of the glands in 1sm² area of the urinary bladder walls in the 1st maturity stage equal $5,5 \pm 0,5$ and in the newborn $12,6 \pm 0,5$. This is due to the new lifestyle of the newborn. This is because, during this period, the size of the organ is small and begins new living and nutritional conditions.

Table.

The quantity of the glands in different parts of the urinary bladder in the postnatal ontogenesis ($p < 0.05$)

Age	n	The parts of the urinary bladder, the quantity of the glands			
		proximal part	middle part	distal part	organ
Newborn	11	$24,1 \pm 1,4$ 18-32	$36,6 \pm 1,7$ 24-41	$42,2 \pm 1,8$ 29-47	$103,3 \pm 4,9$ 68-117
Baby	12	$28,8 \pm 1,7$ 22-39	$39,4 \pm 2,1$ 28-49	$46,8 \pm 1,8$ 34-52	$115,0 \pm 5,4$ 80-134
Early childhood	10	$32,6 \pm 1,6$ 26-41	$42,1 \pm 1,6$ 35-50	$52,4 \pm 2,2$ 43-60	$127,1 \pm 5,1$ 98-146
1 st childhood	11	$36,6 \pm 2,0$ 27-47	$47,8 \pm 2,1$ 38-54	$57,7 \pm 1,5$ 49-64	$142,1 \pm 5,3$ 107-160
2 nd childhood	11	$39,6 \pm 2,0$ 29-49	$52,2 \pm 2,1$ 38-59	$62,4 \pm 1,7$ 52-69	$154,2 \pm 5,2$ 118-170
Teenager	9	$42,2 \pm 2,0$ 32-49	$56,3 \pm 3,9$ 39-72	$69,9 \pm 2,7$ 56-79	$168,6 \pm 7,4$ 124-187
Youth	9	$48,8 \pm 2,9$ 34-59	$62,2 \pm 4,4$ 42-79	$74,2 \pm 4,9$ 45-87	$185,4 \pm 8,7$ 118-222

1 st maturity	12	52,9±4,7 37-89	68,6± 4,4 46-94	84,4± 5,3 46-104	205,4±9,5 125-273
2 st maturity	12	45,5±4,1 35-80	60,0±4,3 40-87	82,0±4,9 44-98	187,5±9,5 117-252
Old	12	40,0±3,8 23-65	56,7±3,9 29-72	80,0±4,8 35-88	176,7±9,6 89-222
Senile	11	36,0±2,3 20-43	50,0±4,6 24-70	73,2±4,2 38-80	159,2±8,8 84-185

Note:

- 1.n - the number of the observations;
- 2. $X \pm S_x$ – the middle arithmetic;
- 3.min-max – individual variability.

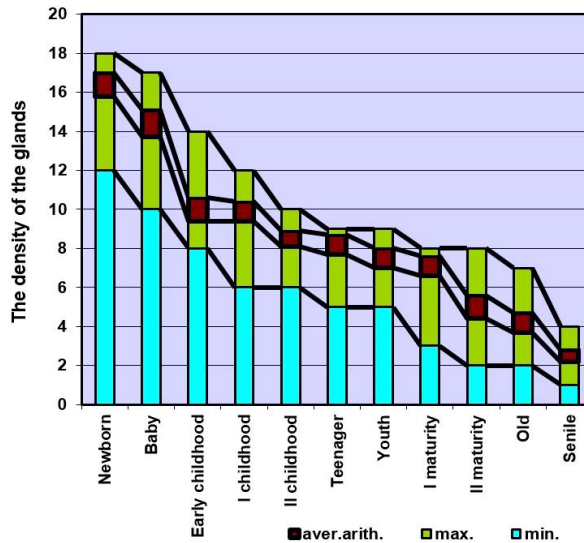


Diagram 1. The density of the glands in proximal part of the urinary bladder in different periods of the postnatal ontogenesis.

The density of glands in the walls of the urinary bladder characterized by regionally features. As, in all periods of postnatal ontogenesis the density of the urinary bladder glands in distal part is more than in proximal (diagram 1, 2). So, in the 1st maturity stage the quantity of the glands in sm² area of the proximal part of the urinary bladder equal 4.1+ 0.5 (2-7) and in distal part – 5,5+ 0,5 (3-8). The density of the urinary

bladder glands in proximal part of the newborn equal 10.0+ 0.4 (9-13) and in distal part – 12.6+ 0.5 (9-14). This is one of the urinary bladder glands regional feature. This is because in the distal part of organ sphincters are located. As you know, in sphincter zones of the tubular organs, nerves, vessels, glands and lymphoid structures are densely located [2, 7, 13, 14].

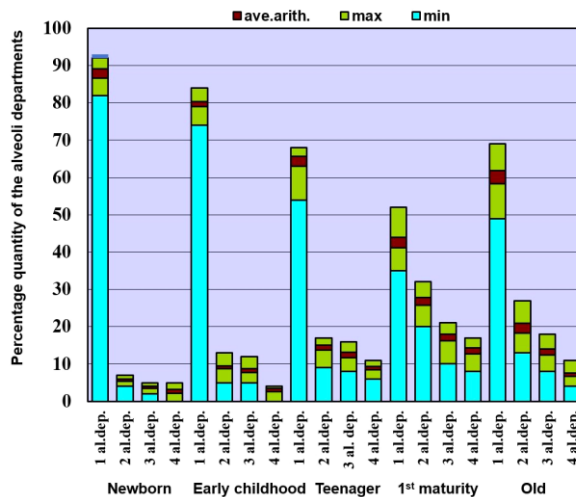


Diagram 2. The density of the glands in distal part of the urinary bladder in different periods of the postnatal ontogenesis.

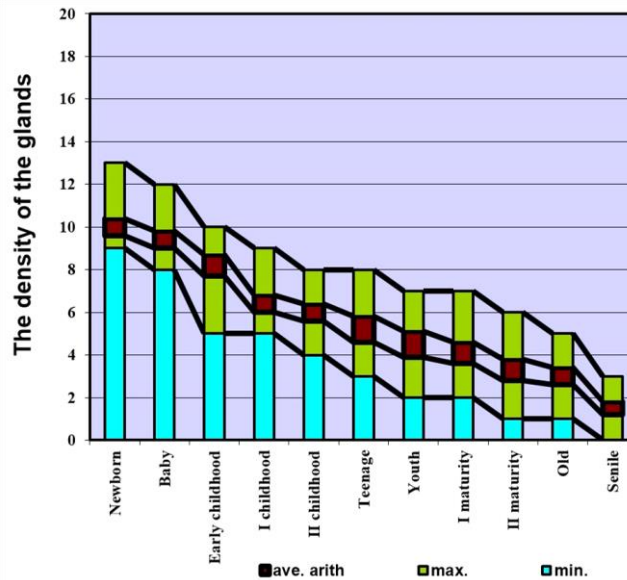


Diagram 3. The percentage quantity of the alveoli departments of the urinary bladder glands in different periods of the postnatal ontogenesis.

The gland has one or several initial secretory divisions – alveoli departments (fig.2). 1st excretory ducts begins from the alveolus. When they are connected, a general excretory duct is formed, which is directed to the integumentary epithelium, where it opens with foramen on the surface of the folds and between the folds. The connected alveoli formed the alveolar departments. Different forms of glands are distinguished depending on the quantity of alveolar departments. The forms of glands in different ages of postnatal ontogenesis are also different. So that, in 1st maturity stage has organized one alveolus department – 42,6 %, three - 17,1 %, four -13,5 % of the glands (diagram 3). This feature of the urinary bladder glands is characteristic feature of tubular organs [5, 6, 10, 12].

Thus the greatest variety of glands on quantity of alveoli departments is that glands mostly form difficult

and typically for 1st period of mature age when glands with three alveoli departments make 17.1 % which is authentic more than during all other periods. The maintenance of glands with four and more alveoli departments at this age, makes 13.5 % (from 8 to 17 % individually). At the same time, at newborn of such glands only 2.7 % (from 0 to 5), in the early childhood – 3.0 % (from 0 to 4), and at the senile age, in 1.9 times is less, in comparison with 1st period of mature age. It is necessary to notice that at people of 1st period of mature age percentage quantity of glands with one initial department (42.6 %) is minimum, that is essential less, in comparison as with newborn (in 2.1 times), and with senile age (in 1.4 times). This structure of the glands of the urinary bladder is typical to the morphology of small glands of tubular inner organs [10, 12].

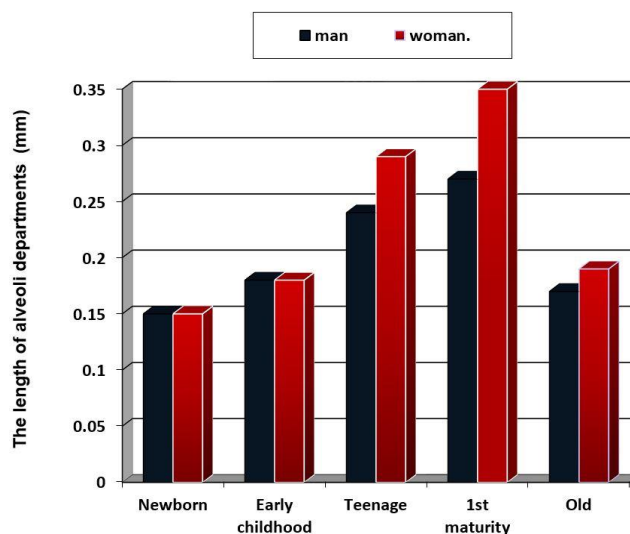


Diagram 4. The length (mm) of the alveoli departments of the urinary bladder glands in different periods of the postnatal ontogenesis.

This feature of the glands of urinary bladder walls in shape is also characterized by regionality, age and individuality features. As general quantity of alveoli and alveoli departments (with three, four and more initial departments) of the glands in the distal part is more than in proximal. The quantity of the parameters of the urinary bladder glands has individual and age changeability. The length and thickness of alveoli and alveoli department in 1st maturity stages of postnatal ontogenesis are maximal. The boundary of variation of the parameters of the urinary bladder glands is rather wider in the maturity and senile stages. Connected with biological activity of the people in the definite degree, the quantity of the glands does not change in comparison with elderly period in old stage.

Other morphological features of the glands of urinary bladder are detected in the genital peculiarities. In the teenager, 1st maturity and youth stages – in reproductive periods of postnatal ontogenesis the parameters of the measure and quantity of the urinary bladder glands in the women have difference from men. Thus, the quantity of alveoli and alveoli departments in teenage period of postnatal ontogenesis in girls 1.3-1.5 times more with boys, and in 1st mature age in females 1.4-1.6 times more with men (diagram 4). This is explaining by hormonal and the trophic effects of estrogens in the reproductive period of postnatal ontogenesis. According to the genital characteristics of the small glands of the walls of the tubular organs [1, 3, 12], in these periods the parameters of the glands in the women more from men.

CONCLUSION

The glands of the human urinary bladder glands are characterized macro-microscopic peculiarities:

1. The glands in the walls of the human urinary bladder in postnatal ontogenesis are characterized with the age features. In the 1st mature period of postnatal ontogenesis, the quantity of the urinary bladder glands, alveoli departments and their length, thickness increase. After 1st mature age periods at elderly and senile ages an involution of glands is noted.

2. The glands of the human urinary bladder in postnatal ontogenesis are characterized with the individual features. The individual minimum and maximum percentages of glands in the urinary bladder gradually increase from the newborn period to senile age.

3. Regional features characterize the glands in the wall of the human urinary bladder. Our studies have shown that the quantity and density of these glands are less in the upper third of the bladder wall than in the middle and lower third of all age groups in postnatal ontogenesis. This concerns the location sphincters in the lower third of the urinary bladder.

4. Genitally features characterize the glands of the human urinary bladder. In reproductive periods of postnatal ontogenesis, the parameters of the alveoli departments of urinary bladder glands in the women are more comparing to men.

REFERENSE

1. Allahverdiev MK. (2006). The main aspects of the structural and functional characteristics of the glandular and lymphoid apparatus of the human extrahepatic biliary tract. *Azerbaijan medical Journal*. 1: 42-49
2. Bazhenov DV, Blinova NV. (2009). The female urethra and its sphincter apparatus. Tver: Triada
3. Huseynova GA, Nikityuk DB. (2010). On the age and regional characteristics of the quantity of glands in the human urinary bladder. *System analysis and management in biomedical systems*. 9(1): 18-20
4. Huseynova GA. (2010). On the question of the quantitative microanatomy characteristic of the bladder glands in postnatal ontogenesis. *The Modern Achievements of Azerbaijan Medicine*. 4:114-119
5. Huseynov BM, Jafarova UT. (2005). To the question of the morphology of the glands and lymphoid tissue in the walls of the trachea and main bronchi of humans. *Journal Health*. 9:69-71
6. Huseynov BM. (2006). Some morphological features of the glands of the trachea and the main bronchi of humans. *Azerbaijan Medical Journal*. 4:72-75
7. Kolesnikov LL. (2008). *Sphincterology*. Moscow: Geotar-med
8. Nikityuk DB., Kolesnikov LL, Shadlinsky VB., Bazhenov DB, Alekseeva NT, Klochkova SV. (2017). *Multicellular glands of the walls of the digestive and respiratory systems*. Tver: Scientific book
9. Nikityuk DB., Shadlinskaya SV. (2018). *Variability of lymphoid structures of the vestibule of the vagina in different phases of the ovarian-menstrual cycle*. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 13(2): 47-52
10. Sapin MR, Nikityuk DB, Shadlinsky VB, Movsumov NT. (2001). *Small glands of the digestive and respiratory systems*. Elista: Jangar
11. Sapin MR, Nikityuk DB, Chava SV. (2013). *Functional anatomy of hollow organs*. Elista: Jangar
12. Sapin MR, Nikolenko VN, Chava SV, Alekseeva NT, Nikityuk DB. (2013). *Questions of classification of small glands of the walls of hollow internal organs*. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2(1): 9 -17
13. Shadlinsky VB, Huseynova GA. (2013). *The morfoloical peculiarities of glands and lymphoid structures of urinary bladder*. Baku: Science
14. Shadlinsky VB, Huseynova GA.(2011). *The genital structural features of the urinary bladder gland apparatus of people in different age*. *Archiv Euromedica*, 150-153

AUTHOR'S REFERENCE:Last name, first name, report: Huseynova Gulgiz Agahasan

Position: Department of human anatomy and medical terminology of Azerbaijan Medical University, professor

Address: 1130, Baku, Khatai - str. Y.Safarov 8, sq. 29

Phone: mob. (+ 99451) 510-55-56

INTUSSUSCEPTION IN INFANTS WITH SARS-COV-2 INFECTION

Stamov Petar*MHAT "St. Anna", Department of pediatric surgery,
Varna, Bulgaria
ORCID No: 0000-0002-9266-9769, +359895381552***Stamova Sylvia***Medical university "Prof. Paraskev Stoyanov",
Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry,
Varna, Bulgaria
ORCID No: 0000-0003-2135-066X, +359885781222,***Hristov Rumén***MHAT "St. Anna", Department of pediatric surgery,
Varna, Bulgaria
+359888272817*DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1600**ABSTRACT**

The new Corona virus disease 2019 (COVID-19) first presented in Wuhan, China. The virus was spread throughout the world, causing a global health crisis. The COVID-19 pandemic poses a serious challenge to health systems around the world. As one of the measures to prevent the spread of the virus, the Bulgarian government has suspended the plan for scheduled operations, except for emergencies. However, in rare cases the disease might be present with non-respiratory symptoms. The presentation of COVID-19 as a case of intussusception in children is an atypical and rare phenomenon. Intussusception is the leading cause of intestinal obstruction in children under 4 years of age. Viral infections are the associated etiology in most cases, SARS-CoV-2 thereby being a plausible cause.

We present here a case of a 3-month-old male child who was admitted to hospital due, frequent vomiting, food refusal, dehydration, recurrent severe abdominal pain and with currant jelly stool without fever. Intussusception confirmed by ultrasound led to surgery. The child was tested for corona due to hospital admission protocols during a pandemic. Surgical findings reported intussusception of the sigmoid colon, peritonitis, without intestinal ischemia and mesenteric lymphoid hyperplasia. The COVID-19 infection was without respiratory symptoms, and there was no need for the child to remain in department of pediatric surgery and was referred to a special department for the treatment a COVID infection in children.

Some case reports introduced the presentation of COVID-19 as without respiratory symptoms in children. Ubiquitous availability of corona virus and performing COVID-19 tests for children with intussusception can lead to connection between them.

Keywords: COVID-19, intussusception, mesenteric lymphoid hyperplasia children, pediatric surgery.

INTRODUCTION

From the first described cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China to date, there have been numerous studies and reports on the mechanism of infection and its impact on various human organs. The virus spread rapidly around the world and caused a global health crisis. The COVID-19 outbreak poses a major challenge to global health systems. No effective drug has yet been found to treat COVID infection [1,2]. Vaccination, social distance, and disinfection remain the only scientifically proven means of prevention. As one of the measures to prevent the spread of the virus, the Bulgarian government has suspended the planned admission of patients for hospital treatment, except for emergencies.

COVID-19 generates a wide range of symptoms, from completely asymptomatic patients to severe manifestations mainly affecting the respiratory system, such as pneumonia, respiratory failure, shock, or multiple organ dysfunction. Gastrointestinal symptoms such as diarrhoea, nausea and vomiting are also common [3,4]. A recent study reported an increasing number of patients with gastrointestinal manifestations. There is already enough evidence of lasting consequences following COVID infection. We are talking about the so-called Post COVID syndrome, in which a series of permanent defects of different organs and systems other than the respiratory system are described.

The gastrointestinal form of COVID-19 can mimic almost any gastrointestinal disease, including that requiring urgent surgical treatment [5,6]. The manifestation of COVID-19 infection with a clinical picture of intussusception in children is atypical and rare.

Intussusception is the most common cause of intestinal obstruction in infants, usually at 4 to 10 months of age [7]. We mean of intussusception when a proximal segment of the intestine enters a more distant segment. This is the most common cause of intestinal obstruction in early childhood. The etiology of intussusception is often idiopathic but is thought to be largely due to the starting point created by mesenteric lymph node hyperplasia [8].

Mesenteric lymph nodes increase with each intestinal infection and can be a sign of neoplasm [9].

CASE REPORT

We present a case of a 3-month-old boy who was admitted to the hospital due to frequent vomiting, refusal to eat, dehydration, recurrent severe abdominal

pain and jelly stool without fever. According to the hospital admission protocol during the pandemic, the child was tested for COVID and showed a positive result.

The physical examination showed:

- Deteriorated general condition. Relaxed, sluggish and moaning. Reacts slowly to irritation, afebrile with pale pink skin and visible mucous membranes with signs of dehydration;

- Throat - slightly hyperemic palatal arches;

- Respiratory system - bilateral vesicular respiration, without wheezing;

- Cardiovascular system - rhythmic heart activity, clear tones. Heart rate - 142 / min. sO₂- 98-99%;

- Abdomen - at chest level, moderately swollen at the expense of the upper abdominal floor;

- Soft-elastic abdominal walls and weakened peristalsis. A digital rectal examination showed large stools of blackcurrant jelly.

Laboratory tests showed the following results:

- Haemoglobin – 112 g/l;

- Haematocrit - 0.33 l/l;

- Erythrocytes. – 3.97 T/l;

- Leukocytes – 12.7 g/l;

- Platelets – 474 10⁹/l;

- Clotting time – 300 sec;

- glucose – 5.6 mmol/l;

- Serum creatinine - 20.0 μmol/l;

-

- Urea – 1.3;

- Total protein - serum – 46.6 g / l;

- Serum albumin – 31.8 g / l;

- CRP – 55.4 mg / l;

- Sodium - 134.0 mmol / l;

- Potassium - 4.74 mmol / l;

- Chloride – 103.8 mmol / l.

The intussusception was also confirmed by ultrasound. Due to a long time from the beginning of the complaints to the moment of hospitalization and the presence of jelly stool, we switched to surgical treatment.

Laparotomy revealed ileocolic intussusception (Fig.1) in the right iliac fossa with multiple enlarged mesenteric nodes, without intestinal necrosis (Fig.2). Manual reduction of intussusception with Hutchinson`s maneuver and a typical appendectomy were performed. Ileopexy with single-row sero-serous sutures was made.

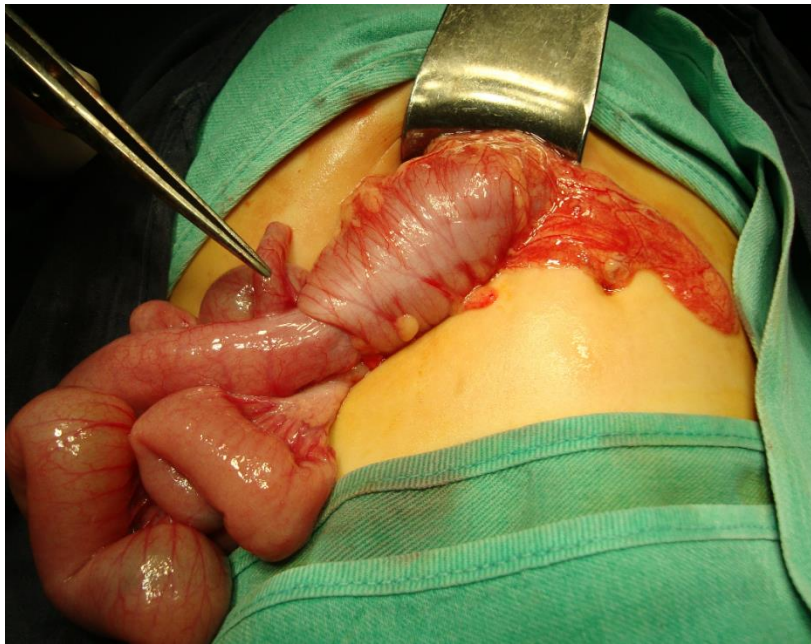


Figure.1 Ileocecal intussusception

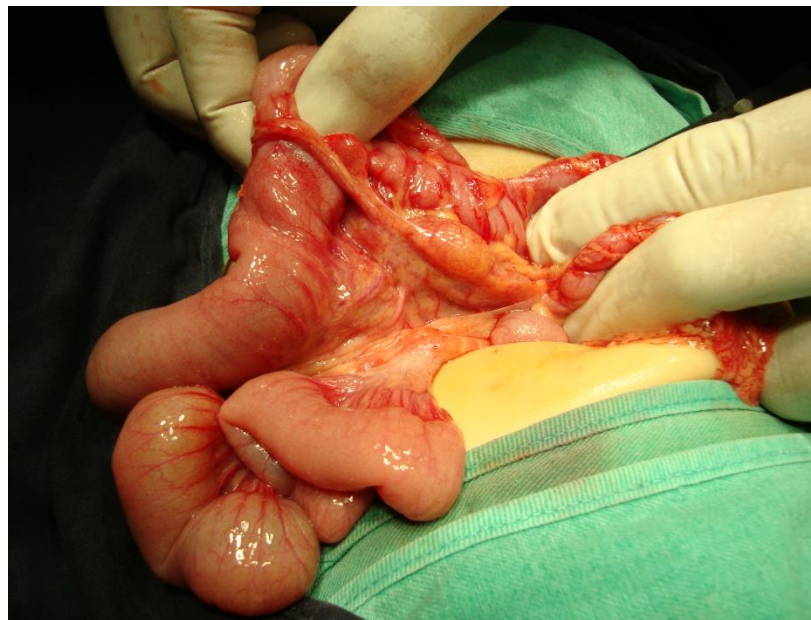


Figure 2. Enlarged mesenteric nodes, without intestinal necrosis

After surgery, the patient received conservative therapy with intravenous rehydration, antibiotics (ceftriaxone and amikacin), non-opioid analgesics, proton pump inhibitor, and probiotic. His general condition quickly improved.

The patient was discharged after 4 days of successful diet progression, normal serial abdominal examinations and monitoring of normal bowel movements.

DISCUSSION

Well-known fact is that the disease mainly affects the respiratory system. Many deaths are due to the development of respiratory failure. However, other clinical manifestations, including gastrointestinal, should be considered. With age, the regenerative capacity of the lungs gradually decreases, so that children's lungs are better prepared to recover from COVID-19[10]. The pathophysiology of

gastrointestinal manifestations is still unclear. Numerous studies have shown that the gastrointestinal tract may be affected by the SARS-CoV-2 virus, as this pathogen infects host cells through the receptor for angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which is expressed in various organs such as the intestines and lungs, as well as the heart and kidneys[11,12].

The mechanism of entry of the virus into enterocytes is through ACE2 receptors. After the invasion, cytokines are released into the cell, leading to inflammatory changes, microcirculation dysfunction, which explains the clinical symptoms. On the other hand, the gastrointestinal symptoms of COVID infection are rare and are mainly limited to diarrhea or vomiting [13,14].

A study of 452 patients infected with the SARS-CoV-2 virus found that diarrhea (6.6%) and vomiting

(5.8%) were much less common than fever (43.1%) or cough (43.4%) [15].

Primary mesenteric lymphadenopathy is usually characterized by lymph node enlargement in the right lower abdominal segment without any established primary etiology. In this type, there are no visible pathological findings in imaging. It was discovered as an accidental intraoperative finding in another case. Secondary mesenteric lymphadenopathy occurs after abdominal pathologies, such as appendicitis, various viral or bacterial intestinal infections, inflammatory bowel disease, chronic granulomatous disease, systemic chronic inflammatory diseases, and neoplasms [16, 17].

Mesenteric lymphadenopathy may be the only sign of a gastrointestinal form of COVID-19 infection causing abdominal pain. This can mimic several diseases and present itself as an acute surgical abdomen requiring urgent surgical treatment [18].

In another case, we presented an 8-month-old girl infected with the SARS-CoV-2 virus that mimicked clinical symptoms of intussusception [19].

Enlarged mesenteric lymph nodes and accelerated bowel movements may be a prerequisite for intussusception [20].

We hypothesize that due to the current COVID-19 infection and known gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2, our patient subsequently developed intussusception due to mesenteric lymph node enlargement in the terminal ileum.

CONCLUSION

There are increasing reports worldwide of symptoms of COVID-19 infection outside the respiratory system, especially in children. Very often, the first manifestation of infection comes from the gastrointestinal tract. Therefore, we recommend that any patient in the emergency department be considered potentially infected with the SARS-Cov-2 virus.

Many studies recommend SARS-CoV-2 testing for children with gastrointestinal complaints that mimic surgical conditions. Thus, it was possible to avoid both complications of the disease and to stop the spread of infection among the population and among medical personnel in time.

REFERENCES:

- 1.Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- 2.Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91-98. Published 2020 Mar 16. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005.
- 3.Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(8):100618. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
- 4.Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res*. 2020;226:57-69. doi:10.1016/j.trsl.2020.08.004.

- 5.Moazzam Z, Salim A, Ashraf A, Jehan F, Arshad M. Intussusception in an infant as a manifestation of COVID-19. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2020;59:101533. doi:10.1016/j.epsc.2020.101533.

- 6.Athamnah MN, Masade S, Hamdallah H, et al. COVID-19 presenting as intussusception in infants: A case report with literature review. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2021;66:101779. doi:10.1016/j.epsc.2021.101779.

- 7.Jiang J., Jiang B., Parashar U., Nguyen T., Bines J., Patel M.M. Childhood intussusception: a literature review. *PloS One*. 2013;8:1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0068482.

- 8.E.A. Edwards, N. Pigg, J. Courtier, et al. Intussusception: past, present and future. *Pediatr Radiol*, 47 (2017), pp. 1101-1108, 10.1007/s00247-017-3878-x;

- 9.Lucey BC, Stuhlfaut JW, Soto JA. Mesenteric lymph nodes seen at imaging: causes and significance. *Radiographics*. 2005 Mar-Apr;25(2):351-65. doi: 10.1148/rg.252045108. PMID: 15798054.

- 10.Navarro S., Driscoll B. Regeneration of the aging lung: a mini-review. *Gerontology*. 2017;63:270–280. doi: 10.1159/000451081.

- 11.Dhochak N., Singhal T., Kabra S.K., Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: why children fare better than adults? *Indian J Pediatr*. 2020;416 doi: 10.1007/s12098-020-03322-y.

- 12.Ong J.S.M., Tosoni A., Kim Y.J., Kissoon N., Murthy S. Coronavirus disease 2019 in critically ill children: a narrative review of the literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;1–5. doi: 10.1097/PCC.0000000000002376.

- 13.Ni W, Yang X, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422. Published 2020 Jul 13. doi:10.1186/s13054-020-03120-0.

- 14.Zhang X, Yu Y, Zhang C, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 Invasion into the Liver and Hepatic Injury in Patients with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1):e2022003. Published 2022 Jan 1. doi:10.4084/MJHID.2022.003.

- 15.Cui X., Zhang T., Zheng J., Zhang J., Si P., Xu Y. Children with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review of demographic, clinical, laboratory and imaging features in 2,597 pediatric patients. *J Med Virol*. 2020;2019 doi: 10.1002/jmv.26023. 0–3.

- 16.Lucey BC, Stuhlfaut JW, Soto JA. Mesenteric lymph nodes seen at imaging: causes and significance. *Radiographics* 2005;25:351–65.

- 17.Shahfar Khan, Luke Hartman, Youck Jen Siu Navarro, Connie J. Rossini, Catherine Burdett, Christopher Pennell, Pediatric Covid-19 mesenteric lymphoid hyperplasia associated intussusception: A case report and literature review, *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, Volume 73, 2021, 101988, ISSN 2213-5766, <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2021.101988>.

- 18.Gao Y, Xi H, Chen L. Emergency surgery in suspected COVID-19 patients with acute abdomen: case series and perspectives. *Ann Surg* 2020;272:e38–9.

- 19.Petar Stamov, Sylvania Stamova, Dora Vasileva. GASTROINTESTINAL FORM OF COVID-19 MIMICRING LIKE INTUSSUSCEPTION

SYMPTOMS. WORLD CHILDREN CONFERENCE-II May 21-23, 2021 Nicosia / Turkish Republic of Northern Cyprus Özyay Günsel Children University Proceedings Book Volume-I IKSAD GLOBAL PUBLISHING HOUSE ISBN: 978-605-70554-8-4 www.worldchildrenconference.or, p.219-221.

20.Khan S, Hartman L, Navarro YJS, Rossini CJ, Burdett C, Pennell C. Pediatric Covid-19 mesenteric lymphoid hyperplasia associated intussusception: A case report and literature review. J Pediatr Surg Case Rep. 2021;73:101988. doi:10.1016/j.epsc.2021.101988.

APPLICATION OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY IN CHRONIC VEIN DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES

Balakina I.V.

*candidate of medical sciences,
docent, department of ultrasound diagnostics
Penza Institute for Further Training of Physicians –
Branch Campus of the Federal State Budgetary
Educational Institution of the Professional Education "
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Балакина Инна Валентиновна

*кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики
Пензенский институт усовершенствования врачей - филиал федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1599*

SUMMARY

The possibility of elastography in chronic vein disease of the lower extremities was investigated.

АННОТАЦИЯ

Исследована возможность применения эластографии при хронической болезни вен нижних конечностей.

Key words: chronic venous insufficiency (CVI), ultrasonography, elastography, fiber stiffness.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность (ХВН), ультразвуковая диагностика, эластография, жесткость клетчатки.

Актуальность проблемы хронической болезни вен нижних конечностей определяется как ее высокой распространенностью, так и весьма серьезными экономическими затратами при лечении данной патологии [1,2]. По многочисленным эпидемиологическим исследованиям, хронические заболевания вен встречаются почти у половины взрослого населения, сопровождающиеся объективными признаками поражения венозного русла[1]. Тяжелая степень проявления хронической венозной недостаточности (ХВН): липодерматосклероз, зажившая или активная язва имеется у 3% населения. Варикозная болезнь, различные врожденные аномалии венозной системы нижних конечностей, флебопатии, могут способствовать развитию хронической венозной недостаточности.

Клинические проявления ХВН многообразны, а проведение диагностики на ранней стадии позволяет быстрее начать лечение и минимизировать затраты.[1,2] Одним из самых широко доступных, неинвазивных методов является ультразвуковое исследование. Ультрасонография, применяемая при исследовании ХВН, позволяет визуализировать анатомические

варианты строения вен нижних конечностей, состояние клапанного аппарата, распространение венозных рефлюксов, а так же патологических процессов проходящих в просвете вен [3]. В течение многих лет стали интенсивно развиваться различные методы ультразвукового исследования. Допплерография является хорошим подспорьем для диагностики данной патологии. Благодаря ей мы можем оценить качественные и количественные характеристики кровотока в венах. Новый метод эластографии появился буквально двадцать лет назад и чаще использовался для научных исследований. Эластография- виртуальная пальпация Первый аппарат - Фиброскан определял жесткость тканей с помощью дозированной компрессии рукой на датчик, поэтому имел ряд ограничений. Затем Сарвазян А.П. усовершенствовал данный метод, дополнив его количественными характеристиками. Это эластография сдвиговой волны (эластометрия), то есть виртуальная биопсия. Многие ультразвуковые аппараты оснащены данной методикой. Исследование позволяет, не прибегая к биопсии, увидеть патологические изменения, наличие фиброзного процесса. [4,5] Мы можем отслеживать динамику в измененных тканях, эффективность

проводимой терапии. При этом никакая специальная подготовка не нужна. Поэтому эластография стала интенсивно внедряться в практическую деятельность. Внедрение ультразвуковой эластографии позволяет объективно определить жесткость подкожной клетчатки нижних конечностей, как дополнительный признак прямо коррелирующей с

клиническими проявлениями хронической венозной недостаточности (международная классификация классов ХВН CEAP, 1994, учитывающая клинические проявления (C- clinic), этиологию (E- etiology), анатомическую локализацию (A- anatomy) и патогенез (P- pathogenesis) заболевания) [4,5]. Рис.1



Рис.1. Международная классификация классов ХВН CEAP

Цель исследования. Исследовать возможность применения эластографии у больных с хронической венозной недостаточностью и дополнить формализованный протокол ультразвукового исследования больных с данной патологией методиками эластометрии тканей голени для подтверждения наличия самого

симптома хронической венозной недостаточности, а так же степени тяжести имеющегося поражения.

Материал и методы исследования. Обследовано 52 пациента (12 женщин и 40 мужчин, в возрасте от 42 до 60 лет) с различными классами хронической венозной недостаточности от C1 до C6 (классификация CEAP) (Табл.1.).

Таблица 1.

Количество обследованных пациентов с различными классами ХВН от C1 до C6 (классификация CEAP)

Класс ХВН (классификация CEAP)	Количество больных/ процент	Жесткость п\к клетчатки в кПа
C1	4 (7,7%)	7-11
C2	11 (21,2%)	12-20
C3	14 (26,9%)	20-60
C4	14 (26,9%)	90-150
C5-6	9 (17,3%)	90-150

Всем больным сначала проводилось сонографическое рутинное исследование в положении лежа и во второй половине дня ультразвуковым аппаратом GE vivid s6 линейным датчиком с частотой 10-12 МГц.

В В-режиме оценивали состояние кожи и подкожной клетчатки бедра и голени. При наличии измененных тканей данных областей обязательно сравнивали с коллатеральными областями на другой конечности. В данном режиме мы оценивали толщину кожи, подкожной клетчатки, наличие или отсутствия дифференцировки слоев, структуру, эхогенность.

Исследование тканей в режиме эластографии сдвиговой волной выполнялось на аппарате GE logiq s8, без специальной подготовки, но во второй половине дня. Каждый ультразвуковой сканер имеет свою шкалу картирования эластичности. В нашем случае мягкие, непораженные ткани картировались разными оттенками от голубого до синего, в тканях высокой плотности вплоть до оттенков красного.

Результаты исследования.

При рутинном ультразвуковом исследовании в В-режиме у пациентов с классом C1 визуализировались неизменная кожа, толщиной от 1,8 до 2,3мм. Подкожная клетчатка была по структуре однородной, повышенной эхогенности. Граница между слоями ровная, четкая визуализировалась на всем протяжении.

В 60% случаев, у больных с классом C2 при исследовании вокруг варикозно-измененных вен (паравенозной клетчатке) визуализировался ореол высокой эхогенности, толщиной от 2,3 до 4 мм. В режиме эластографии жесткость неизменной клетчатки бедра и голени клетчатки у больных с классами C1- C2 составила 7-11 кПа и картировалась сине-голубым цветом. В В-режиме у пациентов с классом C3 кожа лоцировалась в виде неравномерно утолщенного однородного слоя от 2,8 до 3,4мм., средней эхогенности. Сонографические изменения в подкожной клетчатке были разнообразны и зависели от степени выраженности отека. Дифференцировка на слои исчезала. При нарастании отека лоцировались

неравномерные анэхогенные лакуны. При эластографии ХВН класса С3 жесткость клетчатки составила 20-60 кПа и картировалась от голубого до желтого цвета. При серо-шкальном исследовании у пациентов с классом С4 с явлениями гиперпигментации и индурации, измененные ткани визуализировались в виде неоднородной по структуре и повышенной эхогенности, с исчезновением границы между слоями. При трофических нарушениях, на границе кожи и подкожной клетчатки визуализировался слой в виде пониженной эхогенности или анэхогенной полоски. В 8% случаев выявлялись гиперэхогенные включения по типу кальцинатов. В режиме эластографии ХВН класса С4 жесткость клетчатки определялась в значениях от 90 и более кПа., картирование от желтого до оттенков красного. В В-режиме больных с классами С5-6 ткани лоцировались в виде гипозоногенного неравномерно утолщенного слоя, с отсутствующей дифференцировкой на кожу и подкожно жировую клетчатку. В местах с наиболее выраженными трофическими изменениями, на границе кожи и подкожной клетчатки также выявлялся, но более широкий слой гипозоногенной или анэхогенной полоски, визуализировалась неравномерная дистальная акустическая тень от склерозированной клетчатки. При эластографии ХВН класса С5-6 жесткость клетчатки определялась в значениях от 90 и до 150 кПа., картировалась разными оттенками красного.

Выводы: Таким образом, применяя эластографию у пациентов с хронической венозной

недостаточностью, мы дополняем формализованный протокол ультразвукового исследования больных с данной патологией. Применение методики эластометрии позволяет получить объективные признаки прямо коррелирующие с клиническими проявлениями хронической венозной недостаточности.

Список литературы:

1. Abenhaim L, Kurz X, VEINES Group. The VEINES study (VEnous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study): an international cohort study on chronic venous disorders of the leg. *Angiology* 1997; 48:59-66
2. Smith JJ, Guest MG, Greenhalgh RM, Davies AH. Measuring the quality of life in patients with venous ulcers. *J Vasc Surg* 2000; 31: 642-9.
3. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs – UIP consensus document. Part I. Basic Principles. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 83–92.
4. Eklöf, B., Rutherford, R.B., Bergan, J.J., Carpentier, P.H., Gloviczki, P., Kistner, R.L. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004; 40: 1248–1252
5. Митьков В.В., Митькова М.Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 2. С. 94–108.

УДК 614.258
ГРНТИ 76.01.14

АНАЛИЗ ЗАРУБЕЖНОГО ОПЫТА ПО ВНЕДРЕНИЮ КОРПОРАТИВНЫХ ПРОГРАММ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ

Перевезенцев Егор Александрович

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры социальной медицины и организации здравоохранения, ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России, г. Нижний Новгород

Грачева Арина Александровна

Студентка, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород

ANALYSIS OF FOREIGN EXPERIENCE IN THE IMPLEMENTATION OF CORPORATE PROGRAMS TO STRENGTHEN THE HEALTH OF THE WORKING POPULATION

Perevezentsev Egor Alexandrovich

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of the Department of Social Medicine and Health Organization
of Privolzhsky Research Medical University the Russia, Nizhny Novgorod

Gracheva Arina Alexandrovna

Student,
Privolzhsky Research Medical University the Russia,
Nizhny Novgorod

АННОТАЦИЯ

Сохранение здоровья работающих является актуальным вопросом профилактической медицины. В статье поднимается проблема оптимизации системы оказания медицинской помощи трудоспособному населению на основе анализа зарубежного опыта по внедрению корпоративных программ укрепления

здоровья, сотрудничества частных корпораций и государства, сокращения экономических потерь за счет снижения показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

ABSTARCT

Safekeeping of workers' health is a pressing issue in preventive medicine. The article deals with the problem of optimizing the system for providing medical care to the employable population based on the analysis of foreign experience in the implementation of corporate health promotion programs, cooperation between private corporations and the state, reducing economic losses by reducing the incidence rate with temporary disability.

Ключевые слова: организация здравоохранения, профилактическая медицина, работающее население, корпоративная медицина.

Key words: healthcare organizations, preventive medicine, working population, corporate medicine.

Здоровье населения, духовное и физическое благополучие каждого гражданина является одним из основополагающих факторов социально-экономического развития страны. На здоровье человека влияет множество факторов – уровень развития экономики, социальный и профессиональный статус человека, образ жизни, состояние окружающей среды и даже семейное положение. Демографическая ситуация в Российской Федерации, начиная с 1992 года, характеризуется снижением численности населения. В условиях депопуляции перспективы увеличения количества трудоспособного населения являются пессимистичными [9, С. 28]. В связи с этим сохранение здоровья работающего населения как экономической основы общества является актуальной задачей профилактической медицины. Основой эффективной организации медицинской деятельности является внедрение современного менеджмента на базе комплексного анализа зарубежного опыта организации и управления системой здравоохранения и его адаптации к специфике Российской промышленной медицины [5, С. 812].

Одной из основных причин снижения здоровья работающего населения является несоблюдение гигиенических норм в результате несоблюдения производственной дисциплины, требований техник безопасности. На условия и охрану труда влияют экономическое положение организации, уровень технологичности производства, состояние материально-технической базы, а также экономико-правовые институты по защите работающих. По данным ВОЗ, свыше 100 000 химических веществ, около 50 физических и 200 биологических факторов, около 20 неблагоприятных эргономических условий и столько же видов физических нагрузок наряду с бесчисленными психологическими и социальными проблемами могут быть вредными факторами и повышать риск несчастных случаев, болезней или стресс-реакций, вызывать неудовлетворенность трудом и нарушать благополучие человека [3, С. 11]. В результате снижения работоспособности населения возникают экономические потери до 10-20% от валового национального продукта. Однако программы охраны и медицины труда позволяют уменьшить потери рабочих лет по профессиональной нетрудоспособности.

В составе промышленных корпораций разных стран отсутствует система ведомственной медицины, таким образом взаимодействие

осуществляется либо через привлечение страховых компаний, либо путем аутсорсинга. Как правило работодатель берет на себя расходы по медицинскому страхованию, количество возможностей при этом зависит от корпоративной культуры компании, степени социальной ответственности бизнеса, финансовых возможностей организации и т.д. Однако существуют и государственные организации, в задачи которых входит контроль медицинского обеспечения работающего населения. Так, например, в США эту функцию выполняют служба охраны здоровья, находящаяся на предприятиях. Их деятельность регламентируется положениями, национальными законодательными актами и Конвенцией 161 МОТ «О службах гигиены труда». Таким образом обеспечивается работа служб гигиены труда и других организаций, в чьи обязанности входит организация медицинского обеспечения. Как европейский пример корпоративной медицины можно рассмотреть организацию охраны здоровья персонала во время строительства олимпийских объектов в Лондоне, а также Кроссрейла. Представители службы проводили санитарно-просветительскую работу, осуществляли анализ состояния здоровья персонала, было организовано оказание скорой медицинской и амбулаторно-поликлинической помощи. Также были проведены мероприятия по пропаганде здорового образа жизни. В результате удалось сохранить 200 000 рабочих часов за счет улучшения состояния здоровья работников, что позволило окупиться содержанию службы здоровья [7].

Главной задачей для всех систем здравоохранения является снижение расходов на медицинское обеспечение путем контроля за организационными ресурсами здравоохранения при сохранении высоких стандартов оказания медицинской помощи. Системы здравоохранения в России и за рубежом во многом отличаются, однако многие проблемы медицинских организаций имеют общие черты. На данный момент одним из актуальных вариантов развития системы промышленной медицины является государственно-частное партнерство (ГЧП), который успешно применяется за границей. Этот механизм способствует повышению качества медицинских услуг, доступности высокотехнологичных методов лечения. Мировая практика показывает, что такое сотрудничество более эффективно, чем чисто государственное

здравоохранение. Так доля частных медицинских организаций в Германии за 10 лет увеличилась с 4% до 22%, что в свою очередь связано с низкой эффективностью государственных клиник. Опыт Германии является одним из наиболее успешных примеров реорганизации здравоохранения [12, С.315].

Следует отметить, что в настоящее время в зарубежном здравоохранении появилась новая концепция ценностноориентированного здравоохранения (ЦОЗ), которая фокусируется на качестве предоставляемых медицинских услуг при определенном уровне затрат [10, С. 620]. Одним из примеров успешного функционирования является компания ССМ. Она специализируется на медицинском обслуживании удаленных предприятий, предлагая, как телемедицинские услуги, так и эвакуацию специализированной бригадой в случае необходимости. В перечень услуг так же входят и регулярные медицинские осмотры. На данный момент они работают в 5 странах мира и реализуют эффективную модель управления медицинскими активами на 125 предприятиях [1]. Безусловно это весьма актуальная программа, так как согласно исследованиям, посвященным состоянию здоровья работников Крайнего Севера, уровень заболеваемости у людей, имеющих «северный стаж», выше на 50% и более. Уровень первичной заболеваемости по обращаемости в группе с «северным стажем» до пяти лет составляет 346,6% и увеличивается по мере роста северного стажа, достигая 592,6% в группе работников с северным стажем более 15 лет [8, С. 14]. В тоже время соотношения врачей и среднего медицинского персонала в сельской местности – 1:7, что оказывает существенное влияние на качество медицинской помощи. В связи с этим на фоне снижения показателя первичной заболеваемости по обращаемости (774,3 на 1000 жителей), растет распространённость заболеваний - 1349,0 на 1000 жителей. Это говорит о том, что происходит накопления хронической патологии, что может привести к более тяжелому течению заболевания или даже к летальному исходу [6, С. 32]. Менее специализированную программу предлагает компания TotalAccessMedicalU.C., они уверяют, что использование их программы позволит значительно сократить расходы на медицинское обеспечение работников, а также повысят прибыль предприятий [2]. Безусловно, корпоративная медицина за рубежом пользуется популярностью. В этой связи были реализованы проекты по широкомасштабному сокращению расходов, обеспечению устойчивого развития и повышения эффективности в сфере здравоохранения, основной целью которых было сохранение прежнего объема и качества предоставляемых медицинских услуг без привлечения дополнительных денежных средств, затрачиваемых на них или, по крайней мере, оставляя их на прежнем уровне затрат [11, С. 394].

Контакт государства и бизнеса в плане обеспечения медицинской помощью необходим в любой стране с рыночной экономикой. Однако порой масштабы выделяемых на эти цели средств оказываются значительно ограничены. В связи с этим необходима такая система организации медицинского обслуживания, при котором такой бизнес окажется рентабельным и способным предоставлять качественную и доступную медицинскую помощь работающему населению. С целью оптимизации расходов промышленных предприятий на медицинское обеспечение разрабатываются различные управленческие технологии. Так в США была принята программа по «устранению трещин в качестве медицинских услуг». Институт медицины США опубликовал материалы, в которых констатировался рост числа летальных случаев в стране по причине врачебных ошибок при проведении лечебно-диагностических мероприятий и предлагались методы коррекции ситуации [4, С. 340]. Также был сформирован ряд документов на основе стандартов ИСО серии 9001, касающихся постоянного улучшения качества учреждений здравоохранения. Это способствовало улучшению качества продукции и экономии ресурсов. Основопологающей целью этих постановлений стало оказание научно-практической помощи система здравоохранения США, а также построение системы менеджмента качества. Повысить успешность учреждений на рынке медицинских услуг удалось за счет увеличения финансирования, обеспечения лекарственными средствами. Это позволило увеличить число обслуживаемых пациентов и тем самым способствовало повышению конкурентоспособности. Введение четких стандартов, регламентирующих длительность пребывания больных в стационаре, позволило снизить занятость койко-мест, при этом не затронув качества, оказываемых услуг.

Анализ зарубежного опыта по внедрению управленческих практик, используемых в международных корпорациях, говорит о возможности снижения издержек на медицинское обеспечение работников предприятий. Оптимизация системы охраны здоровья работников возможна лишь при эффективной координации усилий общества в целом, за счет взаимодействия бизнеса с государственной властью. Для достижения данных целей необходим комплекс мер, адаптированных к специфике национальной системы здравоохранения.

Список литературы:

1. Centre of corporate medicine / Официальный сайт Centre of corporate medicine. URL : Center of corporate medicine (globalcsm.com)
2. Total access medical U.C. / Официальный сайт Total access medical U.C. URL: Direct Primary Care Philadelphia | Total Access Medical
3. Алдабекова А.А., Ибраев С.А., Ажиметова Г.Н. Роль профилактической медицины в

сохранении здоровья работающего населения // Евразийский союз ученых. - 2020. - №4. - С. 8-13.

4. Ермакова С.Э. Модернизация здравоохранения: процессно-ориентированная система управления. – Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. – 340 с.

5. Ермакова С.Э., Сальников А.А. Возможности использования международного опыта управления системой здравоохранения, включая государственно-частное партнерство и аутсорсинг // Российское предпринимательство. — 2016. — Т. 17. — № 6. — С. 811–822. — doi: 10.18334/rp.17.6.35063

6. Камаев И.А., Буланов Д.Г., Коптева Л.Н., Гриб М.Н., Перевезенцев Е.А. Использование автоматизированных информационных систем в управлении здравоохранением на региональном уровне // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. - №3.- С.27-29.

7. Материалы международной конференции «Эффективное здравоохранение: социально ориентированный бизнес – будущее промышленной медицины», 23 апреля 2014 г.; В рамках «Эффективного здравоохранения»

обсудили сетевое взаимодействие [Электронный ресурс] // РАНХиГС. – 2014. – 24 марта. – Режим доступа: <http://www.ranepa.ru/sobytiya/novosti/3315-setevoe-vzaimodeistvie> 2

8. Перевезенцев Е.А. Особенности заболеваемости и системы медицинского обеспечения работников газовой промышленности // Медицинский альманах. – 2017. - №6 (51). – С. 12-16.

9. Перевезенцев Е.А. Состояние здоровья и пути оптимизации медицинского обеспечения подростков - учащихся профессиональных училищ и техникумов агропромышленного района.:дис..канд. мед. наук. -Рязань, 2009. 151 с.

10. Портер М., Тайсберг Э. Переосмысление системы здравоохранения. – Киев: Издательство Алексея Капусты, 2007. – 620 с.

11. Романов А.И., Кеворков В.В. Маркетинг и конкурентоспособность медицинской организации: Монография. – М.: ИД «Дело» РАНХиГС, 2016. – 394 с.

12. Сюткин М.В. Государственно-частное партнерство в сфере здравоохранения в регионах России // Проблемы современной экономики. – 2011. – № 4. – С. 314-316. 9

УДК 617.3
ГРНТИ 76.29.41

ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ МЫШЦЕЛКОВ БЕДРЕННОЙ И БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТЕЙ АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ ИЗ УТИЛЬНОЙ ГУБЧАТОЙ КОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТКИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

*Карелкин В.В., Землянская Е.А., Кочиш А.Ю., Березин Г.В.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

REPLACEMENT OF FEMORAL AND TIBIAL CONDYLES DEFECTS BY RECYCLING BONE AUTOGRAFTS IN PRIMARY KNEE JOINT ENDOPROSTHETICS IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (CLINICAL OBSERVATION)

*Karelkin V.V., Zemlyanskaya E.A., Kochish A.Y., Berezin G.V.
Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics,
St. Petersburg, Russian Federation
DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1595*

АННОТАЦИЯ

Проблема компенсации дефектов костной ткани при первичной артропластике коленного сустава достаточно часто встречается у пациентов с ревматоидной патологией и приводит к возникновению технических трудностей на этапе выполнения оперативного вмешательства, и как следствие, сопровождается неудовлетворительными результатами лечения. Авторами представлен клинический опыт лечения пациентки, страдающей полисуставной формой ревматоидного артрита с преимущественным поражением коленных суставов, на фоне массивной кистовидной перестройки костной ткани мышцевок большеберцовой и бедренной кости. На ряду с проведением оперативного лечения в объеме эндопротезирования коленного сустава выполнено замещение дефектов мышцевок большеберцовой и бедренной кости аутологичной костной тканью. Использование данного метода лечения продемонстрировало хорошие функциональные результаты в виде купирования болевого синдрома, восстановлении анатомической оси нижней конечности и увеличении амплитуды движений в коленном суставе. На этапе послеоперационного наблюдения пациентки, через 3 месяца после оперативного вмешательства отмечалась перестройка зон выполнения костной аутопластики. Представленное клиническое наблюдение дополненное обзором актуальной медицинской периодики, может быть рекомендовано для лечения деформирующего остеоартроза коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом.

ABSTARCT

The issue of bone tissue defects compensation in primary knee joint arthroplasty is quite commonly observed in patients with rheumatoid pathology. This issue leads to technical difficulties at the stage of surgery and consequently accompanies by unsatisfactory treatment results. The authors presented clinical experience of treating a patient suffering from polyarticular rheumatoid arthritis with predominant damage to the knee joints, against a background of massive cystic remodeling of bone tissue of tibial and femoral condyles. In addition to surgical treatment in the volume of knee joint endoprosthesis, the femoral and tibial condyles defects were replaced with autologous bone tissue. Application of this treatment method demonstrated good functional results such as pain relief, restoration of anatomical axis of the lower extremity and increase in knee joint movement amplitude. Postoperative follow-up of the patient showed restructuring of the bone autoplasty areas three months after the surgery. Presented clinical observation supplemented by the review of current medical periodicals can be recommended for the treatment of deforming knee joint osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава, ревматоидный артрит, костная аутопластика, кистовидная перестройка.

Key words: knee arthroplasty, rheumatoid arthritis, bone autoplasty, cystic remodeling.

Введение.

В настоящее время тотальное эндопротезирование коленного сустава (КС) широко используется как метод лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями и последствиями травм коленного сустава [1,2]. При этом первичная артропластика КС достаточно часто выполняется у пациентов с выраженными морфофункциональными изменениями: комбинированной контрактурой, нестабильностью связочного аппарата, деформациями и дефектами метаэпифизов бедренной (БК) и большеберцовой костей (ББК). Образование костных дефектов в ходе обсуждаемых операций обусловлено посттравматической импрессией суставных поверхностей, кистовидной перестройкой костной ткани и остеонекрозом субхондральной кости в области суставных поверхностей, что нередко наблюдается у пациентов с ревматологическими заболеваниями.

Следует отметить, что образование костных дефектов в зоне имплантации компонентов эндопротезов коленного сустава закономерно приводит к возникновению технических трудностей на этапе выполнения рассматриваемых оперативных вмешательств и может негативно сказываться на результатах лечения [3]. Поэтому представленное далее клиническое наблюдение, а также его обсуждение в свете профильных научных публикаций, на наш взгляд, может быть полезно для врачей травматологов-ортопедов, выполняющих подобные операции у пациентов указанного профиля.

Клинический случай.

Пациентка Н., 67 лет, в анамнезе полисуставная форма ревматоидного артрита, базисной терапии не получала. Наблюдалась с 2010 г. по поводу двустороннего деформирующего гонартроза. В течение пяти лет стандартная консервативная терапия позволяла купировать

болевого синдром и поддерживать достаточный для пациентки уровень двигательной активности на приемлемом уровне. Начиная с 2017 года, интенсивность боли, преимущественно в области правого коленного сустава, заметно возросла, резко снизилась амплитуда движений и дистанция ходьбы, в связи с чем ей было рекомендовано выполнение тотального эндопротезирования правого коленного сустава.

При первичном осмотре пациентки отмечены: диффузная болезненность при пальпации коленного сустава, отёк параартикулярных мягких тканей с отсутствием выпота. Амплитуда движений в правом коленном суставе составила: разгибание – 170°, сгибание – 85°, кроме того, отмечалась варусная деформация механической оси нижней конечности в пределах 3°. На рентгенограммах правого коленного сустава при поступлении были выявлены признаки деформирующего остеоартроза 4 стадии по классификации Kellgren-Lawrence (J.H. Kellgren, J.S. Lawrence, 1957) с выраженным склерозированием и деформацией суставных поверхностей, массивной кистовидной перестройкой мышечков бедренной и большеберцовой костей. (Рис.1). При оценке рентгенограмм пациентки по методике индекса Barnett-Nordin (E. Barnett, D. Nordin, 1960) получены значения (33,3%), свидетельствующие о наличии остеопороза.

Во время операции отмечено: отсутствие хрящевого покрова на мышечках бедренной и большеберцовой костях, краевые костно-хрящевые разрастания по краям суставных поверхностей бедренной и большеберцовой костей, рубцово-спаечный процесс интраартикулярных тканей в области верхнего и передне-верхних заворотов коленного сустава. Кроме того, наблюдалась умеренная гипоплазия латерального мышечка бедренной кости с его массивной кистовидной перестройкой (Рис.2).



Рис.1 Рентгенологическое исследование правого коленного сустава до оперативного лечения.

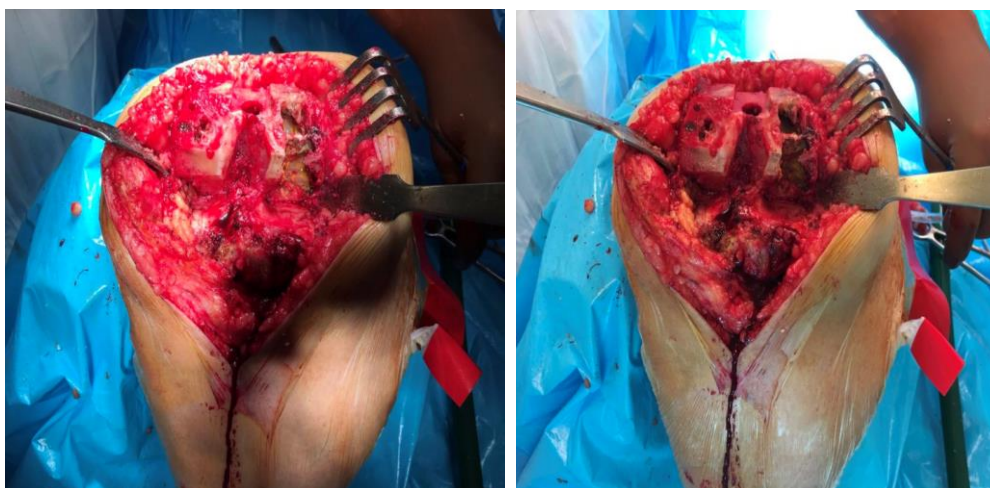


Рис. 2. Массивная кистовидная перестройка мышечков бедренной и большеберцовой кости.

В ходе операции было выполнено замещение дефектов медиальных мышечков БК и ББК костными аутогрантатами в виде чипсов из утильной костной ткани и установлен эндопротез коленного сустава «Nex Gen CR» («ZimmerBiomet», США). Ввиду наличия выраженных остеопоротических изменений и кистовидной перестройки костной ткани пациентке была выполнена установка большеберцового компонента эндопротеза с интрамедуллярной ножкой. Фиксация компонентов эндопротеза

проводилась с использованием костного цемента De Puy CMW 1 (Johnson & Johnson, США).

На контрольных рентгенограммах после оперативного вмешательства стояние компонентов эндопротеза удовлетворительное. При обследовании пациентки через 3 месяца после артропластики правого коленного сустава амплитуда движений в суставе: сгибание – 90°, разгибание – 180°. На контрольных рентгенограммах отмечается перестройка зон аутопластики мышечков БК и ББК (Рис.3).

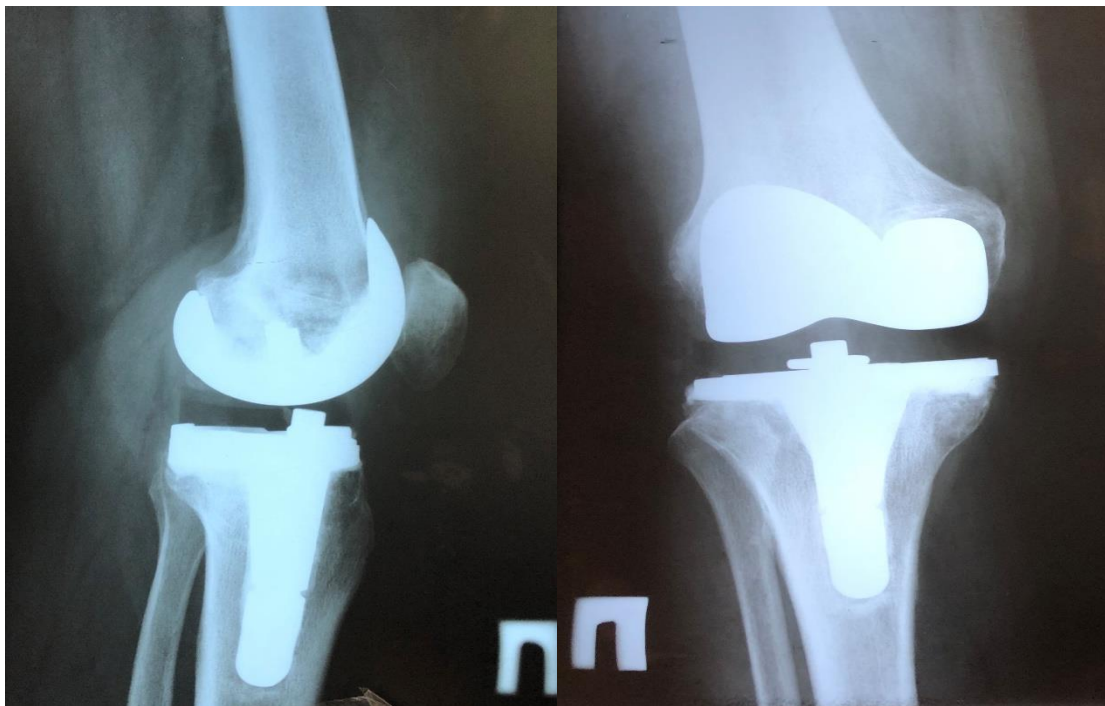


Рис. 3. Контрольные рентгенограммы правого коленного сустава через 3 месяца после оперативного лечения.

Обсуждение.

Проведение первичной артропластики коленного сустава достаточно редко сопровождается наличием больших костных дефектов, так как в подавляющем числе таких оперативных вмешательств при выполнении контурной резекции мышечков бедренной и большеберцовой костей удаляются все измененные ткани [4]. Однако иногда возникает ситуация, когда дефицит костной ткани продолжает сохраняться и после выполнения стандартных опилов, например, при кистовидной перестройке эпифизов бедренной и большеберцовой костей. При этом следует отметить, что восполнение недостающего объема костной ткани является обязательным условием для формирования надежной опорной поверхности имплантата и увеличения сроков его функционирования [4,6].

Одним из способов устранения дефектов костной ткани при рассматриваемых операциях может служить выполнение резекции на уровне наиболее глубокой точки («дно дефекта»). Однако при всей простоте и скорости такого способа возможности его использования ограничиваются случаями поверхностных костных дефектов глубиной до 1 – 1,5 см, а также создают предпосылки для формирования более протяженных дефектов эпифизов и технических трудностей при последующем рэндопротезировании [2].

В исследовании J.M.Sohn et al. с соавторами, проведен ретроспективный анализ 50 случаев первичной артропластики с замещением дефектов плато ББК аутокостью и 50 случаев стандартного эндопротезирования коленного сустава. За конечную точку срока выживаемости имплантатов принимали ревизионное оперативное

вмешательство. Средний срок наблюдения составил 117 месяцев – для группы с костной пластикой и 108 месяцев – для группы без замещения костных дефектов. Проводился анализ клинических показателей, а также оценка результатов по шкалам KSS и WOMAC. Авторы сообщают об отсутствии достоверных различий в послеоперационном наблюдении двух клинических групп, а десятилетняя выживаемость эндопротезов составила в них по 96% [5].

Другим возможным способом восполнения дефицита костной ткани является замещение костного дефекта полиметилметакрилатом. Для укрепления площади опоры эндопротеза и снижения усадки костного цемента во время полимеризации данный тип фиксации дополняют армированием винтами. К недостаткам применения данного метода можно отнести ограниченную область применения (дефекты глубиной не более 5 – 10 мм, не превышающие 50% площади мышечка большеберцовой кости), нарушение прочности фиксации при погрешностях установки [2,4].

В клиническом наблюдении S.Liu et al., проведен анализ 30 случаев тотальной артропластики коленного сустава с замещением дефектов плато ББК костным цементом с армированием винтами. В исследуемую группу вошли 30 пациентов: 8 мужчин и 22 женщины, средний возраст которых составил 64,7 лет. В 22 случаях эндопротезирование проводилось по поводу остеоартроза коленного сустава, а у 8 пациентов было отмечено наличие ревматоидного артрита в анамнезе. Длительность заболевания колебалась от 9 до 27 месяцев (в среднем 14 месяцев). Средняя оценка по шкале KSS до операции составила $41,63 \pm 6,76$ баллов. Послеоперационный период у всех пациентов

протекал без осложнений, заживление ран произошло первичным натяжением без осложнений инфекционной природы и тромбоза сосудов нижних конечностей. Средний срок наблюдения составил 27,5 месяцев (от 10 до 42 месяцев). Оценка по шкале KSS в послеоперационном периоде $93,20 \pm 3,75$ баллов [8].

Наряду с вышеописанными методами компенсации костных дефектов в ходе рассматриваемых операций используется также костная пластика, которая может быть выполнена с использованием как утильной аутокости, так и посредством костных аллотрансплантатов. Костная аутопластика позволяет восполнить костный дефект одним или несколькими спилами большеберцовой или бедренной кости с «press-fit» фиксацией или при помощи стягивающего винта. Следует отметить, что применение данного метода требует учитывать объем компенсированной кости и имплантацию более длинной интрамедуллярной ножки большеберцового компонента для перераспределения нагрузки с метафизарной зоны на диафиз кости.

В публикации А.М. Rajani приведен положительный опыт применения костной аутопластики с установкой интрамедуллярной ножки бедренного компонента эндопротеза при первичном эндопротезировании коленного сустава. Данное оперативное вмешательство было проведено пациентке в возрасте 70 лет, страдающей двусторонним деформирующим остеоартрозом с варусной деформацией оси нижней конечности. На этапе предоперационного обследования была диагностирована единичная костная киста мыщелков бедренной кости. При выполнении интраоперационного кюретажа полости кисты были выявлены значительные размеры костной полости и ее сообщение с костномозговым каналом бедренной кости вблизи переднего кортикального слоя ББК. С целью замещения дефицита костной ткани и предупреждения перипротезного перелома при расширении двигательного режима пациентки было проведено замещение костного дефекта посредством костной аутопластики и установка бедренного компонента эндопротеза с интрамедуллярной ножкой.

На протяжении двух лет наблюдения пациентки после проведенной операции было отмечено полное купирование болевого синдрома и удовлетворенность достигнутой функцией коленного сустава [9].

Успешное применение рассматриваемого метода описано также К. Hosaka et al. [7]. В исследование были включены 68 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава, которым было проведено замещение костных дефектов посредством костной аутопластики. Наблюдение за пациентами проводилось срок от 1,2 до 14, 6 лет. Всем пациентам выполнялась костная пластика аутокостью с фиксацией 2 винтами, затем производилась имплантация большеберцового

компонента эндопротеза со стандартной ножкой. Контроль положения имплантата в отдаленном периоде оценивали при помощи флюороскопической рентгенографии. Перестройка костного трансплантата произошла в 97% случаев. В группе наблюдения не было отмечено случаев миграции винтов и коллабирования костных трансплантатов [7].

Следует отметить, что применение донорских костных материалов (костных аллотрансплантатов) позволяет точно подобрать и обработать кость в соответствии с контурами дефекта и не ограничивает хирурга в замещении костных дефектов даже при их значительных размерах (более 15 мм в диаметре). Однако к негативным аспектам данного метода можно отнести замедленный процесс остеоинтеграции, возможность развития хронического гранулематозного воспаления, деграцию и резорбцию подвергнутого обработке и консервации костного аллотрансплантата при ранней осевой нагрузке [3].

Использование в последние годы модульных блоков и метаэпифизарных втулок из трабекулярного металла для замещения костных дефектов при первичном эндопротезировании коленного сустава является, на наш взгляд, нецелесообразным и дорогостоящим методом компенсации дефицита костной ткани у пациентов обсуждаемого профиля. Необходимо отметить, что подобного рода костные дефекты, во-первых, не является типичным для пациентов с ревматоидной патологией, а, во-вторых – могут быть успешно замещены другими более дешевыми и не менее надежными способами.

Заключение.

При выполнении первичной артропластики коленного сустава, в том числе – и на фоне ревматоидных заболеваний, у травматолога-ортопеда имеется достаточно широкий выбор методик замещения возникающих костных дефектов БК и ББК. При этом выбор способа восполнения костных полостей в ходе операций эндопротезирования коленного сустава должен основываться на дифференцированном подходе к конкретному пациенту, всесторонней оценке клинической ситуации и комплаентности больного, а также с учетом возможности последующих ревизионных вмешательств.

Представленный клинический пример, как и обзор профильных научных публикаций свидетельствуют о том, что использование аутологичной костной пластики из утильной костной ткани при первичном эндопротезировании коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом и снижением минеральной плотности костной ткани является универсальным и вполне надежным методом остеозамещения образующихся костных дефектов. Такие аутокостные трансплантаты в обсуждаемых клинических ситуациях обеспечивают достаточной опору имплантируемой конструкции и не приводят снижению сроков выживаемости установленных

эндопротезов КС, а также способствуют улучшению отдаленных результатов лечения за счет процессов остеоинтеграции и ремоделирования костной ткани.

Список литературы:

1. Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Филь А.С., Муравьева Ю.В. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011-2013 годы. Травматология и ортопедия России. 2015;(1):136-151. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-1-136-151>
2. Бовкис Г.Ю., Куляба Т.А., Корнилов Н.Н. Компенсация дефектов метаэпифизов бедренной и большеберцовой костей при ревизионном эндопротезировании коленного сустава- способы и результаты их применения (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2016;(2):101-113. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-2-101-113>
3. Гаврилов М.А., Гиркало М.В., Морозов В.П., Ямщиков О.Н., Хачатрян А.Г., Абдулнасыров Р.К. Комбинированная пластика костных дефектов метаэпифизов большеберцовой и бедренной костей при тотальной артропластике коленного сустава. Вестник Томского государственного университета. 2011;6(6):1520-1525.
4. Корнилов Н.Н., Т.А.Куляба, Р.М.Тихилов, А.В.Каземирский, А.В.Селин, А.И.Печинский, А.И.Петухов, И.И.Кроитору, А.В.Сараев. Замещение костных дефектов при первичном эндопротезировании коленного сустава. Травматология и ортопедия России.2008; 1(47): 76-81.
5. Sohn J.M., In Y., Jeon S.H., Nho J.Y., Kim M.S. Autologous Impaction Bone Grafting for Bone Defects of the Medial Tibia Plateau During Primary Total Knee Arthroplasty: Propensity Score Matched Analysis With a Minimum of 7-Year Follow-Up. J Arthroplasty. 2018 Aug;33(8):2465-2470. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.082.
6. Джигкаев А.Х., Каземирский А.В., Преображенский П.М. Опыт применения модульных блоков для замещения костных дефектов медиального мыщелка при первичном эндопротезировании коленного сустава.Травматология и ортопедия России. 2012;(1):22-29. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2012-0-1-26-31>
7. Hosaka K., Saito S., Oyama T., Fujimaki H., Cho E., Ishigaki K., Tokuhashi Y.Union. Knee Alignment, and Clinical Outcomes of Patients Treated With Autologous Bone Grafting for Medial Tibial Defects in Primary Total Knee Arthroplasty.Orthopedics. 2017 Jul 1;40(4):e604-e608. doi: 10.3928/01477447-20170418-01.
8. Liu S., Wang S., Wu T., Fan Z., Zhang Y., Rao Y. Tan M.Short-term effectiveness of bone cement combined with screws for repairing tibial plateau defect in total knee arthroplasty.Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2017 Sep 1;31(9):1055-1058. doi: 10.7507/1002-1892.201704016.
9. Rajani A.M., Kumar R., Shyam A.Huge Subchondral Cyst Communicating with Medullary Canal of Femur in OA Knee-Treated by Extension Stem and Bone Grafting.J Orthop Case Rep. 2014 Apr-Jun;4(2):81-4. doi: 10.13107/jocr.2250-0685.175.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ОПОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ.

Сабурова О.А.

аспирант кафедры инфекционных болезней

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-инфекционист

Нижегородского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1

Собчак Д.М.

доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней

Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1.

Минаева С.В.

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача

Нижегородского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Россия, 603000, г. Н.Новгород, ул. Минина д. 20/3, литер Е

EVALUATION OF IMMUNE RESPONSE INDICATORS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS.

O. A. Saburova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

«Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

D. M. Sobchak

D. M. Sobchak

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Nizhny Novgorod, Russia
S. V. Minaeva
Nizhny Novgorod regional center for prevention and control of AIDS and infectious diseases,
Nizhny Novgorod, Russia
DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1598

АННОТАЦИЯ

Вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) был открыт в 1983 г. С начала эпидемии 32,7 миллиона человек умерли от болезней, связанных со СПИДом. По эпидемиологическим данным на конец 2019 года, 38,0 миллионов человек во всем мире живут с ВИЧ.[1] Несмотря на то, что над вопросами ВИЧ-инфекции человечество работает вот уже четверть века, многие аспекты этого заболевания остаются неизученными, а сама патология является серьезной проблемой для общественного здравоохранения во всем мире.

Вирус ВИЧ-инфекции проникает в ворота инфекции, прикрепляется к Т- лимфоцитам (моноцитах, макрофагах и дендритных клетках) за счет взаимодействия мембранного гликопротеина gp120 с двумя клеточными белками – CD4 и хемокиновым рецептором CCR5, таким образом вирус ВИЧ-инфекции заносится в лимфоидный аппарат человека, где активно размножается.[2], вызывая иммуносупрессию, которая приводит к различным системным нарушениям.

Важно отметить, что смертельные случаи у взрослых возникает не в результате репликации вируса иммунодефицита человека, а вследствие вторичных заболеваний, которым предшествует развитие иммуносупрессии, что подчеркивает значимость исследования показателей иммунного ответа у больных с оппортунистическими инфекциями, такими, например, как вирусы герпеса. Как правило, эти вирусы на ранних сроках ВИЧ- инфекции могут вызывать поражения кожных покровов и слизистых оболочек, а при выраженной иммуносупрессии (количество CD4- лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) часто рецидивирующие кожно-слизистые язвенные поражения, длительно не заживающие язвы; поражения органов (ЦНС, ЖКТ, легких); генерализованные формы[3].

На данный момент времени основным лечением ВИЧ-инфекции является АРВТ, которая действует на разные процессы репликации вируса иммунодефицита человека. Несмотря на невозможность полного излечения инфекции, можно обеспечить контроль течение заболевания с помощью подавления репликации вируса иммунодефицита человека АРВ-терапией, тем самым предотвратить развитие вторичных заболеваний или добиться их регресса, улучшить качество и продолжительность жизни пациента, снизить риски передачи ВИЧ-инфекции.

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus of the first type (HIV-1) was discovered in 1983. Since the beginning of the epidemic, 32.7 million people have died from AIDS-related diseases. According to epidemiological data at the end of 2019, 38.0 million people worldwide are living with HIV.[1] Despite the fact that humanity has been working on HIV infection for a quarter of a century, many aspects of this disease remain unexplored, and the pathology itself is a serious problem for public health worldwide.

The HIV virus penetrates the infection gate, attaches to T-lymphocytes (monocytes, macrophages and dendritic cells) due to the interaction of the gp120 membrane glycoprotein with two cellular proteins - CD4 and the CCR5 chemokine receptor, thus the HIV virus is introduced into the human lymphoid apparatus, where it actively multiplies.[2], causing immunosuppression, which leads to various systemic disorders.

It is important to note that deaths in adults do not occur as a result of replication of the human immunodeficiency virus, but as a result of secondary diseases preceded by the development of immunosuppression, which underlines the importance of studying the immune response indicators in patients with opportunistic infections, such as herpes viruses. As a rule, these viruses in the early stages of HIV infection can cause lesions of the skin and mucous membranes, and with severe immunosuppression (the number of CD4 lymphocytes is less than 200 cells / ml), often recurrent skin-mucous ulcerative lesions, ulcers that do not heal for a long time; organ lesions (central nervous system, gastrointestinal tract, lungs); generalized forms [3].

At the moment, the main treatment for HIV infection is ART, which acts on different processes of replication of the human immunodeficiency virus. Despite the impossibility of a complete cure of the infection, it is possible to control the course of the disease by suppressing the replication of the human immunodeficiency virus with ARV therapy, thereby preventing the development of secondary diseases or achieving their regression, improving the quality and life expectancy of the patient, reducing the risks of HIV transmission.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, herpes zoster, ВИЧ-инфекция.

Keywords: cellular immunity, herpes zoster, HIV infection.

Цель исследования: изучить содержание показателей иммунного ответа CD4, CD 8 у больных с ВИЧ-инфекцией и опоясывающим герпесом, оценить эффективность противовирусной терапии.

Материалы и методы исследования.

Было обследовано 81 пациент с ВИЧ – инфекцией, 4А ст. в фазе прогрессирования(45 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 34 до 54 лет (средний возраст 40,44 ± 2,1 года).

Под наблюдением находилось 30 больных с ВИЧ-инфекцией и кандидозом слизистых ротоглотки (1-я группа) и 51 пациент с ВИЧ – инфекцией и опоясывающим герпесом (2-я группа).

При первичном обследовании 48 пациентам было назначена схема АРВТ, где третьим препаратом был препарат Регаст (Эфавиренз), 43 пациентам была назначена схема АРВТ, в составе которой третьим препаратом был Тивикай (Долутеграви́р).

Диагноз ВИЧ-инфекция устанавливался на основании эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований: выявление суммарного спектра антител против антигенов ВИЧ с помощью иммуноферментных тестов и определение антител к отдельным антигенам вируса методом иммунного блоттинга, а так же идентификация генетического материала вируса ВИЧ методом ПЦР (Лаборатория ГБУЗ НО НОЦ СПИД).

Подтверждение опоясывающего герпеса на основании типичной клинической картины заболевания, данных объективного осмотра пациента.

Диагноз орофарингиального кандидоза устанавливался на основании клиники, данных физикального осмотра, обнаружения псевдомицелия *Candida spp.* в соскобе с пораженных участков слизистых ротовой полости и микроскопии мазков (окрашивание по методу Романовскому-Гимза).

Данные иммунного статуса у пациентов оценивались с помощью иммунофенотипирования лимфоцитов - определение абсолютных и относительных значений субпопуляционного состава CD4, CD8-лимфоцитов (Лаборатория ГБУЗ НО НОЦ СПИД).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета программ «Statistika». В соответствии с требованиями вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (σ), среднюю ошибку средней арифметической (m). Достоверность различий определялась по критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

По рекомендациям ВОЗ от сентября 2015 года всем пациентам, живущим с ВИЧ-инфекцией показана терапия, не зависимо от данных иммунного статуса. В исследуемых группах пациентов использовались следующие схемы АРВТ для лечения ВИЧ-инфекции:

Препарат Тивикай (Долутеграви́р МНН), зарегистрированный МЗ РФ в 2014 году ингибитор интегразы, блокирует интегразу вируса иммунодефицита человека, препятствуя ковалентному встраиванию ДНК вируса в ДНК клетки-хозяина. [4]

Долутеграви́р рекомендован с 2016 года организацией ВОЗ в качестве третьего препарата

выбора для назначения АРВ-терапии первой линии, как альтернатива эфавирензу. [5]

Регаст (Эфавиренз МНН) один из представителей нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибирует ревертазу ВИЧ, что препятствует внутриклеточному размножению вируса. [4]

Результаты исследования и их обсуждение
Критериями эффективности АРВТ считали отсутствие клинических проявлений оппортунистических заболеваний, вирусологический и иммунологический ответ.

Отмечена положительная динамика по клинико-лабораторным показателям: уменьшение налетов на слизистых ротовой полости и уменьшение площади герпетических высыпаний (90% у пациентов с ОФК, 73% у пациентов с ОГ).

Проводилось изучение вирусной нагрузки у больных с ОГ герпесом и орофарингеальным кандидозом при проведении АРВТ. Было установлено, что в обеих группах исследуемых больных определялось снижение вирусной нагрузки на фоне проводимой АРВТ (табл. 1).

Следующим этапом исследования было изучение содержания СД4 и СД8 у больных в изучаемых группах (ВИЧ - положительных пациентов с опоясывающим герпесом и орофарингиальным кандидозом) на проводимой АРВТ.

Удалось установить, что у больных в изучаемых группах повышались показатели СД4 и снижались СД8 к 4-му месяцу наблюдения (табл. 2).

Однако, у больных, которые получали Тивикай третьем препаратом отмечено существенное повышение СД4 –лимфоцитов и снижение СД8 – лимфоцитов. Тогда, как у пациентов, получавших Регаст, отсутствовали значительные изменения СД8 – лимфоцитов. (табл. 3).

Выводы

1. На фоне АРВТ в изучаемых группах больных (ВИЧ - положительных пациентов с опоясывающим герпесом и орофарингиальным кандидозом) к 4-му месяцу наблюдения отмечена положительная динамика по клинико-лабораторным показателям и снижение вирусной нагрузки.

2. У ВИЧ - положительных пациентов с опоясывающим герпесом и орофарингиальным кандидозом на фоне Тивикай в качестве третьего препарата АРВТ отмечено значительное повышение содержания СД4 и снижение СД8 – лимфоцитов что характеризует стабилизацию иммунных механизмов у пациентов с ВИЧ – инфекцией.

Список литературы

1. ЮНЭЙДС. Глобальная статистика по ВИЧ и СПИДу за 2020 год // Глобальная статистика по ВИЧ и СПИДу - информационный бюллетень. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (дата обращения: 10.10.2021).

2. Пирожков И. А., Гпебова М. А., Канаева М. Д., Хрупина А. С., Смирнова С. А., Ивопгин Д. А., Смопянинов А. Б., Петц Л. Выявление ссг5д32 гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови: возможности и перспективы для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией // Гены и клетки. 2013. №1.

3. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Боева Е.В. Коинфекция ВИЧ и ВГС // Коморбидные состояния при ВИЧ инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие инфекции / Беляков Н.А., Рассохин В.В. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2019. С. 131–198.

4. Качанов Д.А., Атангулов Г.И., Хамаде Х., Лишкевич И.А., Елшаштири М.Н.Д., Иванян Ж.Н.,

Дубовикова В.О., Мартирисян А.М., Улиханян Э.Г. Особенности назначения антиретровирусных препаратов при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов // МНИЖ. 2021. №2; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-naznacheniya-antiretrovirusnyh-preparatov-pri-lechenii-vich-infitsirovannyh-patsientov> (дата обращения: 10.10.2021).

5. Шахгильдян В.И. Ингибиторы интегразы ВИЧ — основа эффективной и безопасной антиретровирусной терапии // МС. 2017. №4; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitory-integrazy-vich-osnova-effektivnoy-i-bezopasnoy-antiretrovirusnoy-terapii> (дата обращения: 10.10.2021).

Таблица 1

Содержание РНК HIV у ВИЧ-положительных пациентов с ОГ и ОФК при первичном обследовании и через 4 месяца лечения АРВ-терапией

	Регаст		Тивикай	
	РНК HIV до лечения	РНК HIV после лечения	РНК HIV до лечения	РНК HIV после лечения
ВИЧ+ ОГ	119286.900±39736.0	136.667±26.24 (p=0.006)*	163162.286± 93642.2	109.571± 32.93 (p=0.097)
ВИЧ + кандидоз	161941.667±361909.6	136.417±27.1 (p=0.15)	249150.000±400627.3	69.600±24.05 (p=0.081)

Таблица 2

Содержание Т-лимфоцитов у ВИЧ-положительных пациентов с ОГ и ОФК при первичном обследовании и через 4 месяца лечения АРВ-терапией

Иммунологические показатели	Регаст		Тивикай		Контроль-ная группа
	ВИЧ + ОГ	ВИЧ + кандидоз	ВИЧ + ОГ	ВИЧ + кандидоз	
СД 4 до лечения	308.235±276.38	318.44	331	386.23	896±29.5
СД 4 после 4 мес. лечения	416.039±278.7 (p=0.004)	386.23	757 (p=0.087)	522.7	
СД8 до лечения	1846	949,9	1408	1320,9	482±35,7
СД 8 после 4 мес. лечения	949(p=0.023)	869,45	1165(p=0.279)	841	

УДК 616.126-002-005.6-053.31-06:618.3:616.98:578.834.11(045)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ТРОМБОЗА У НОВОРОЖДЁННОГО

Шипилова Л.М.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского МЗ РФ
Россия, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Черненко Ю.В.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского МЗ РФ
Россия, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Гуменюк О.И.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского МЗ РФ
Россия, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

CLINICAL CASE OF INTRACARDIAC THROMBOSIS IN A NEWBORN

L.M.Shipilova

Saratov State Medical University,
112 Kazachaya str. , Saratov, 410012, Russia
Yu. V. Chernenkov

АННОТАЦИЯ

В статье приводится описание клинического случая развития внутрикардиального тромбоза у новорожденного ребенка, от матери, перенесшей COVID-19 на 14 неделе беременности.

ABSTRACT

The article describes a clinical case of intracardial thrombosis in a newborn child, from a mother who suffered COVID-19 on the 14th week of pregnancy.

Ключевые слова: новорожденный, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), легочная артерия, внутрисердечный тромб, тромбозэндокардит.

Keywords: newborn, COVID-19, pulmonary artery, intracardiac thrombus, tromboendocarditis.

Инфекция COVID-19 диагностированная во время беременности, может оказывать неблагоприятное воздействие на эмбрион и плод. На сегодняшний день имеется сравнительно небольшое количество статей (данных) об осложнениях течения беременности и родов, и состояния новорождённых от матерей, перенёвших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 во время беременности. Среди клинических состояний, диагностированных у новорождённых, преобладали дистресс плода, дыхательные нарушения и недоношенность. Известно, что вирус SARS-CoV-2, проникая через слизистые дыхательных путей в кровь, поражает органы-мишени (лёгкие, ЖКТ, сердечно-сосудистую систему, почки) и интегрируясь в клетку, вирусы размножаясь, индуцирует развитие местного системного воспалительного ответа [1-3]. В России первые случаи заболевания были выявлены в марте 2020.

В начале пандемии наблюдения показали, что у большинства беременных новая коронавирусная инфекция протекает легко или бессимптомно и лишь около 3% беременных нуждались в проведении интенсивной терапии. Позже были описаны клинические наблюдения за женщинами на фоне инфекции COVID-19 во второй половине беременности, которые нередко заканчивались преждевременными родами и даже перинатальной смертью плода, а иногда – летальным исходом у матери [3, 9]. В большинстве литературных источников, посвящённых анализу течения новой коронавирусной инфекции у беременных, рожениц и новорождённых, оценивались соматический статус и морфофункциональные характеристики детей, рождённых от женщин с положительными ПЦР тестом на COVID-19 во время беременности и родов [3, 6, 7, 8]. Учитывая гиперкоагуляцию, наблюдаемую у пациентов с COVID-19, перинатальные осложнения у детей, вероятно обусловлены нарушением фетоплацентарной перфузии и/или возможными тромботическими осложнениями у матери, васкулопатией, снижением барьерной функции плаценты, воспалительными в ней изменениями [4, 10]. Vand D. С соавторами предположили, что изменения в плаценте, обусловленные вирусом, приводят к хронической и острой гипоксии плода, преждевременному родоразрешению, что и

обуславливает тяжесть состояния детей при рождении [11]. В ряде работ было отмечено наличие SARS-CoV-2 в образцах плаценты, пуповины, околоплодных вод [11-13]. Возможность передачи вируса SARS-CoV-2 от матери плоду и от матери новорождённому является важным вопросом в период пандемии COVID-19. Нет убедительных данных, которые могли бы утверждать, что плацентарный барьер предотвращает вертикальную передачу вируса. Влияние вируса SARS-CoV-2 на эмбрион и/или плод в I и II триместрах беременности ещё мало изучено. Доказано, что в плацентах женщин с перенесённым COVID-19 в III триместре чаще развиваются аномалии кровеносных сосудов (мальперфузии) матери/плода [10], а в некоторых клинических наблюдениях была выявлена вертикальная передача SARS-CoV-2 [5,12]. Выявление иммуноглобулина M(IgM) против SARS-CoV-2 в пуповинной крови и/или в крови новорождённых подтверждает познание на внутриутробную инфекцию, т.к. IgM не передаётся трансплацентарно от матери к плоду. Обнаружение ДНК SARS-CoV-2 в плацентарной и амниотических тканях указывает на возможность заражения плода во время родов [13]. При гистологическом исследовании была выявлена плацентарная инфекция (воспалительный инфильтрат в субхориальном пространстве, увеличение отложения фибрина в межворсинчатом пространстве и фунизит), что также свидетельствует о наличии воспалительной реакции у плода [4, 11]. По данным журнал American Journal of Clinical Pathology, в список новых осложнений COVID-19 можно включить повреждение кровотока в плаценте. В актуальном исследовании наблюдались следующие признаки поражения плаценты: недостаточность кровотока от матери к плоду с патологическими кровеносными сосудами (материнская васкулярная мальперфузия или нарушения васкулярного кровотока), а также межворсинчатые тромбы. Настороженность авторов вызывают предыдущие клинические исследования COVID-19, согласно которым у многих пациентов наблюдаются нарушения коагуляции и повреждения сосудов. Сообщается, что этот процесс может наблюдаться и в плаценте.

Приводим клинический случай

новорожденного ребёнка с внутрисердечным тромбозом и тромбозом ствола лёгочной артерии.

Девочка Б. родилась доношенной 28.03.2021 г. в 21.30 у 34 летней матери при 4-й беременности. В анамнезе 3 медицинских аборта; беременность протекала на фоне рвоты беременных, перенесенной коронавирусной инфекции при сроке гестации 14 недель, абсцесса правой щеки при сроке гестации 32 недели, маловодия; на фоне ВИЧ инфекции, хронического гепатита С, ожирения 1 степени.

Роды 1 срочные, в головном предлежании, 1 период- 12 часов 10 минут, 2 период- 40 минут, безводный промежуток 4 часа 35 минут, околоплодные воды тиноподобные. Родился ребёнок массой 3140 г и длиной 52 см в состоянии умеренной асфиксии с оценкой по шкале Апгар - 5-6-6 баллов. После проведенной первичной реанимационной помощи в род зале, новорождённый в транспортном кувете на респираторной поддержке-СРАР переведен в отделение реанимации (ОРИТН).

Состояние ребенка с рождения расценено как очень тяжёлое за счёт дыхательных нарушений, симптомов интоксикации, неврологических расстройств. Выставлен диагноз: Внутритрубная пневмония, назначена антибактериальная терапия в возрастной дозировке, назначена антиретровирусная терапия тремя препаратами с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ инфекции. В течение 1,5 суток проводилась дыхательная терапия методом СРАР через бианализные катетеры.

29.03.2021 07:01 в ОРИТН коллегиально с неврологом ребёнок был осмотрен и поставлен предварительный диагноз: основной: Врожденная пневмония? Осложнение: Острая дыхательная недостаточность III ст. Конкурирующий: Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, церебральная ишемия I ст. Проведена рентгенография легких: легочные поля прозрачны. Легочный рисунок не изменен. Корни скрыты тенью сердца. Тень сердца расширена в поперечнике, КТИ=0.68. Заключение: кардиомегалия.

В первые сутки проведена эхокардиография (ЭКГ), по данным которой врожденные пороки сердца были исключены. Диагностированы высокая легочная гипертензия, гипертрофия стенок правого желудочка, дилатация правых отделов сердца, аневризма межпредсердной перегородки протяженностью 11 мм, без признаков шунтирования. Открытый артериальный проток диаметром 0,3 см, сброс перекрестный. Сократительная способность левого желудочка в пределах нормы (ФВ ЛЖ 70 %). MR незначительной ст. TR 2-3 ст. СДЛА 61 мм.рт.ст.

При проведении электрокардиографического исследования: синусовый ритм. ЧСС 130 в 1 мин. ЭОС резко отклонена вправо.

Ребёнку неоднократно исследовали кровь на антитела к ВИЧ, которые были обнаружены, а ДНК к ВИЧ не обнаружены.

На вторые сутки жизни повторно проведена ЭКГ в ОРИТН. ЭКГ на аппарате Vivid i, General Elektrik. При исследовании использовались режимы 2Д, М, доплер (импульсный, постоянный, цветовой). Расположение полостей сердца правильное, межжелудочковая перегородка интактна. Межпредсердная перегородка: аневризма протяженностью 1,1 см с МПС 0,3 см Правый желудочек диаметр 1,3 см, толщина 0,5 см, визуализируется объемное образование размерами 0,4x 0,4см, без обструкции. Левый желудочек: КДР 1,6 см КСР 1,0 см ФИ 70% Толщина ЗС (диастола) 0,3 см. Толщина межпредсердной перегородки (диастола) 0,4 см. Кинетика задней стенки левого желудочка нормальная Кинетика межжелудочковой перегородки нормальная Размер полости левого предсердия 1,2 см, правого – 1,6 см. Аорта диаметр 0,8 см, дуга 0,7 см, перешеек 0,4 см, пик G на перешейке 5 мм.рт.ст. Аортальный клапан нормальный, трехстворчатый, кровоток нормальный. Регургитации нет. Кровоток в нисходящем отделе грудной аорты нормальный. Кровоток в брюшном отделе аорты нормальный (магистральный). Митральный клапан: структура створок нормальная, кровоток нормальный, регургитация незначительной степени. Трикуспидальный клапан: структура створок нормальная, кровоток нормальный, регургитация 2-3 ст. Градиент 45 мм.рт.ст. Легочная артерия: структура створок нормальная, в области ствола до бифуркации визуализируется объемное округлое образование размерами 0,8 см x 0,5 см, создающее динамическую обструкцию легочной артерии с пиком G 31 мм.рт.ст. Ветви легочной артерии: диаметр правой ветви 0,4 см, диаметр левой ветви 0,4 см. Перикард: норма. Заключение: Объемное образование в области верхнего отдела правого желудочка размерами 0,4 см x 0,4 см, и ствола легочной артерии размерами 0,8 x 0,5 см, создающее динамическую обструкцию с пиком G 31 мм.рт.ст. Гипертрофия стенок ПЖ. Небольшое расширение полости правого предсердия. Аневризма межпредсердной перегородки 0,3 см. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Сократительная способность левого желудочка в пределах нормы (ФВ ЛЖ 70 %).

Нейросонография: ЭХО-признаки асимметрии боковых желудочков (S>D), умеренное снижение ИР мозговых сосудов. Структурных изменений нет. Паренхима не изменена. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное): признаки пиелоктазии слева.

31.03.2021 16:25 Консультативный прием врача - детского кардиолога. Заключение: объемные образования в полости правого желудочка, стволе легочной артерии, умеренный стеноз легочной артерии и ее левой ветви (за счет объемного образования в стволе). Гипертрофия стенок правого желудочка. Дилатация правых отделов сердца. Тромб? Даны рекомендации: антикоагулянтная терапия гепарином из расчета 75 ЕД/кг за 10 минут, далее 28 ЕД/кг/час под контролем АЧТВ, с

переходом на поддерживающую дозу под контролем АЧТВ каждые 4-6 часов; контроль ЭКГ, антибактериальная терапия в прежнем объеме.

31.03.21 ребенок консультирован детскими кардиологами, кардиохирургами ГУЗ «ОККД» г. Саратова и ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ (г. Пенза), где не исключали тромботический генез указанных изменений; выставлен диагноз: Тромбоэндокардит. Рекомендовано проведение гепаринотерапии в дозе 20ЕД кг/час. В первые трое суток после начала гепаринотерапии отмечалась нестабильные показатели АЧТВ: от нормальных значений, до отсутствия коагуляции. Затем показатели коагулограммы на фоне инфузии гепарина в дозе 20 ед/кг /час стабилизировались на нормальных значениях. На фоне лечения состояние ребенка с положительной динамикой, купировались дыхательные и неврологические нарушения.

Однако на фоне постоянной гепаринотерапии в рекомендованной дозе с 31.03.21 при повторном проведении ЭКГ: объемные образования в правом желудочке и стволе легочной артерии прежних размеров. АЧТВ в пределах 38-60 сек, по данным тромбоэластографии – нормакоагуляция. Дуплексные исследования сосудов верхних и нижних конечностей и нижней и верхней полых вен патологии не выявили. Ребенок 13.04.21 повторно консультирован в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ (г. Пенза), принято решение – лечение и наблюдение по месту жительства. 19.04.21 ребенок был консультирован в режиме телемедицинского консилиума представителем ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, рекомендовано перевод ребенка на низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозе 1,мг/кг каждые 12 часов под контролем анти Ха-активности, курс лечения от 6 недель до 6 месяцев. Принимая во внимание отсутствие возможности определения анти Ха -активности в Саратове и области, рекомендуется перевод ребенка в медицинское учреждение Федерального значения или профильный стационар других регионов для уточнения диагноза и подбора дозы НМГ.

25.04.21. ребенок переведен в ФГАУ МЗ РФ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» с диагнозом: Основной: Тромбоз внутрисердечный, тромбоз ствола легочной артерии. Тромбоэндокардит. НК 0 ст. Конкурирующий: Врожденная пневмония, период реконвалесценции. Осложнение: острая дыхательная недостаточность III в анамнезе. Перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, церебральная ишемия I степени. Натальная цервикальная травма. Сопутствующий: пиеложктазия слева.

В НМИЦ здоровья детей девочке проведено оперативное лечение по извлечению тромба, который исходил из аортального протока.

Послеоперационный период протекал без осложнений, и ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой под наблюдение кардиохирурга и кардиолога. В настоящее время девочка растет и развивается соответственно возрасту.

Таким образом, представленный клинический случай показывает, что новая коронавирусная инфекция, перенесенная женщиной в 14 недель беременности, может вызывать тяжелое осложнение у ребенка. Учитывая рост COVID-19 у беременных женщин, необходимы тщательный мониторинг показателей коагулограммы при заболевании независимо от срока беременности и тяжести заболевания и регулярное проведение ультразвукового контроля состояния сердечно-сосудистой системы плода.

Список литературы:

1. Косолапова Ю.А., Морозов Л.А., Инвиева Е.В., Макиева М.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. № 4. С. 63–70.
2. Абатуров А. Е. и др. Патогенез COVID-19. Здоровье ребенка. 2020. №2. С. 133–144.
3. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология. 2021. № 2. С. 48–54.
4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. Акушерство и гинекология. 2020. №12. С. 44–52.
5. Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» [Электронный ресурс]. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (дата обращения: 01.02.2022).
6. Sanchez-Luna M. Neonates born to mothers with COVID-19: data from the Spanish society of neonatology registry. Pediatrics. 2021. vol. 147. no.2. P.1-10.
7. Carvalho B.R. De, et al. COVID-19: uncertainties from conception to birth. Rev Bras Ginecol Obstet. 2021. vol. 43. no.1. P. 54–60.
8. Zimmermann P., Curtiss N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. Pediatr Infect Dis J. 2020. vol. 39. no. 6. P. 469–77.
9. Barrero-Castillero A. COVID-19: neonatal-perinatal perspectives. J Perinatol. 2021. vol. 41. no. 5. P. 940–951.
10. Shanes E.D. Placental pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020. vol. 154. no.1. P. 23–32.
11. Baud D., Greub G., Favre G., Gengler C., Jaton

K., Dubruc E.P.L. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med. 2020. vol.382. no.18. P. 1708-1720.

12.Patane L. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive

mothers and neonates at birth. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020. vol. 2. P.100-145.

13.Penfield C.A. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020. Vol. 2. P. 100-133.

PRESCRIBING HORMONE THERAPY FOR BREAST CANCER: A PERSONALIZED APPROACH BASED ON BIOLOGICAL SUBTYPES

Alimkhodjayeva L.T., Yuldashev R.R.

*Republican Specialized Scientific and
Practical Medical Center of Oncology and Radiology
Tashkent, Uzbekistan*

НАЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ

Л.Т. Алимходжаева, Р.Р. Юлдашев

*Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр онкологии и радиологии
Ташкент, Узбекистан*

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1601

ABSTRACT

Patients with hormone-sensitive and Her2neu amplified tumor subtypes have a better short-term prognosis than patients with hormone-negative and Erb-B2 over expressing subtypes. At the hormone-positive luminal A subtype of breast cancer, hormone therapy is the only systemic therapy that is beneficial and should be used in patients who are in good physical shape..

РЕЗЮМЕ

Пациенты с гормоночувствительными и амплифицированными подтипами опухоли Her2neu имеют лучший краткосрочный прогноз, чем пациенты с гормонотрицательными и сверхэкспрессирующими подтипами Erb-B2. При гормонопозитивном люминальном А подтипе рака молочной железы гормональная терапия является единственной эффективной системной терапией, которую следует применять у пациенток, находящихся в хорошей физической форме.

Key words: breast cancer, target and system chemotherapy, luminal A type, luminal B type, protein HER2.

Ключевые слова: рак молочной железы, таргетная и системная химиотерапия, люминальный тип А, люминальный тип В, белок HER2.

Breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm and takes the first place among all malignant tumors in women. Despite the fact that the prevalence of the tumor process is the most important criterion for prognosis and choice of treatment tactics, its correlation with the efficiency of treatment and the outcome of the disease is not always revealed. A number of molecular markers of tumor cells have been included in the list of prognosis criteria recently [1-3]. Among patients of 65 years and older, most tumors are characterized by positive expression of steroid hormone receptors (ER+) and HER2 negative (HER2-) status – these are tumors of the luminal A subtype, which are characterized as follows: favorable clinical course and outcome, later age of occurrence, high degree of differentiation, low proliferative index Ki67, relatively favorable prognosis in comparison with hormone-negative tumors. Also, this type is characterized by a low relapse rate and a long life expectancy [4-5]. It responds well to hormone treatment both in neoadjuvant and adjuvant regimen, and as a rule, to neoadjuvant chemotherapy. As it is known, the luminal A subtype is characterized by low proliferative activity, and as a consequence, low sensitivity to adjuvant chemotherapy. Therefore, the

main methods of treatment are surgical method, hormone therapy with or without radiation therapy.

Various studies among patients over 70 years with hormone-sensitive tumors have shown that Tamoxifen reduces the annual risk of breast cancer recurrence by about 2 times and the annual probability of death from breast cancer by 37%, regardless of the condition of the lymph nodes. Tamoxifen is well tolerated by elderly patients and is available because of the low price. It can also maintain or increase bone density and lower cholesterol levels in postmenopausal women [6]. However, there is an approximately 1% risk of endometrial cancer and venous thrombosis at 5 years of use. Recommendations to conduct an annual pelvic examination and take a Pap smear may have some difficulties among elderly patients. There have been a number of large clinical trials comparing Tamoxifen and aromatase inhibitors (AI) and a slight advantage in the recurrence rate in the IA group has been found. However, in terms of overall survival in compare with Tamoxifen, the benefits are negligible. Despite the presence of many strategies regarding endocrine therapy, the use of Tamoxifen and the transition to aromatase inhibitors after 3 years showed an increase

in survival by about 1% and represents the best strategy [6-7].

The luminal B subtype is hormone-sensitive, characterized by aggressiveness in comparison with the luminal A subtype. It is characterized by low differentiation, high proliferative index Ki67%, large tumor size, involvement of lymph nodes, and earlier age of onset. Up to 20% of breast cancer cases occur after the age of 65. It has a worse prognosis and a greater probability of relapses compared to luminal A. With Her2 amplification (up to 10% of tumors), it may be insensitive to hormone therapy, unlike targeted therapy with Trastuzumab [8-9]. In addition to the possible over expression of Her2 neu at the luminal subtype, a high degree of histological malignancy of G3 is also observed. Endocrine therapy is the basis of adjuvant treatment of elderly patients with luminal B subtype of breast cancer. The main problem in the treatment of elderly patients with luminal B subtype is to determine for which of them chemotherapy will potentially bring more benefits.

For patients with T1 and T2 and the absence of lymph node lesions, hormone-sensitive tumors undergoing adjuvant endocrine therapy, the value of chemotherapy can be determined using prognostic tests such as Oncotype DX, MammaPrint, etc. [10-11]. This analysis contains information that the maximum benefit from chemotherapy in this group is observed among patients with high risk of relapse, and the minimum benefit among patients with low risk of relapse, including women with 1-3 affected lymph nodes [12-14]. The authors believe that for patients with an average risk of recurrence, the value of chemotherapy to reduce breast cancer mortality can be assessed using the website www.adjuvantonline.com The value of chemotherapy for elderly patients with T1 and T2 tumors without lymph node lesion with low risk of recurrence is also evaluated in randomized clinical studies. A similar study is carried out in patients with 1-3 affected lymph nodes. The 13th International Breast Cancer Conference in St.Gallen recommended the use of taxanes and anthracyclines in the luminal B subtype, despite the fact that it was not able to determine the preferred chemotherapy regimen [15].

The decision on the use of chemotherapy and trastuzumab in elderly patients should be individual, especially for those who are in poor physical shape. In majority of cases adding trastuzumab to chemotherapy improved survival in compare with chemotherapy alone. Elderly patients have shown trastuzumab to be well tolerated, but careful monitoring is required. As the age increases, there is an increasing risk that trastuzumab may cause heart failure. Patients with high-risk heart disease and diabetes may be at risk of developing cardiotoxicity, and the increased risk may be more related to the prevalence of comorbidity rather than age [16]. The emergence of new targeted drugs, for example, Lapatinib, Neratinib, with a smaller molecule directed against HER2neu receptors, can also increase the therapeutic effect and reduce side effects when added to chemotherapy in elderly patients. Erb-B2 overexpressing subtype is hormone-negative, characterized by a high proliferative index Ki67%, low

differentiation, large tumor size, involvement of lymph nodes, high probability of a negative outcome of the disease [17]. It is very difficult to make a decision about prescribing chemotherapy to an elderly woman. This decision should be preceded by a review of the effect of this treatment on improving survival, and the study of potential toxicity which can lead to loss of functionality and a decrease in quality of life. After deciding on the prescribing of chemotherapy, the oncologist faces a second difficult choice - which chemotherapy regimen to choose. AdjuvantOnline directly compares survival rates with different chemotherapy regimens. He divides the regimens into the first, second and third (the most aggressive), taking into account the benefits of treatment. The second-generation regimen consisting of 4 TC cycles, more effective than 4 AC cycles, was evaluated on a large number of elderly patients and showed overall good tolerability. For patients in good shape with a high risk of relapse, treatment with the third-generation regimen improves survival by several percent in compare with the first and second-generation regimens [18,8]. For patients with a low risk of relapse, the authors suggest considering a second-generation regimen, such as TC, to avoid potential anthracycline cardiac and hematological toxicity. For patients at high risk, a third-generation regimen should be considered if a few percent improvements in 5-year survival are estimated. Anthracycline- and taxane containing third-generation regimens should be used in patients with high functionality and minimal concomitant diseases.

The HER2 protein is a unique and useful target for drug treatment. It occurs in 15-25% of all breast cancer cases, but with age these indicators become much lower. Patients with HER2-positive tumors benefit most from a combination of chemotherapy and trastuzumab. Due to the fact that cardiac toxicity is the main side effect of trastuzumab, and the incidence of heart disease increases with age, elderly patients are at risk for cardiac toxicity and require careful monitoring. Measurement of the left ventricular ejection fraction before the start of therapy and every 2 months during treatment should become the norm. The combination of trastuzumab regimens with docetaxel, carboplatin and trastuzumab is similar in efficiency with trastuzumab and anthracycline-containing chemotherapy, but is associated with lower cardiac toxicity and is strongly recommended for the treatment of elderly patients [19].

The majority of patients with triple negative breast cancer relapse much earlier (usually within 5 years) in comparison with other biological subtypes, and also have significantly worse survival. The basal-like subtype is the most aggressive type of tumor, occurring in about 15% of cases [20]. There is an earlier age of occurrence in comparison with other subtypes, low differentiation, high proliferative index Ki67%, relatively large tumor size, involvement of lymph nodes, nuclear pleomorphism, necrosis, and a high probability of locally widespread and metastatic forms. In a retrospective study of Cancer and Leukaemia Group B (CALGB), it was found that elderly and young patients had a similar decrease in mortality from breast cancer and relapses during chemotherapy containing a

larger number of cytostatics or higher doses of agents. This large retrospective assessment of almost 6,500 patients contains evidence that age should not be an obstacle to intensive chemotherapy regimens if patients are in good health [20-21]. The EBCTCG meta-analysis also showed that chemotherapy in general has the same efficiency in patients over 65 years as in younger women. The toxicity of chemotherapy in compare with endocrine therapy is much higher and can lead to a decrease in physical activity and life quality. Palliative measures without chemotherapy may be a reasonable choice for weakened elderly patients [22,19].

The specific choice of chemotherapy regimen depends on several factors: the individual characteristics of the patient, the doctor and the patient's preferences and the availability of medicines. Sequential treatment with a single cytostatic agent may be more preferable for elderly debilitated patients taking into account the potential reduction of toxicity risk. However, the CALGB 49907 study showed lower results at monochemotherapy in elderly patients compared with combined regimens. Two retrospective SEER studies have shown that adjuvant chemotherapy improves overall survival in elderly patients aged ≥ 70 years with a hormone-negative subtype. A prospective, randomized trial by CALGB found that standard CMF or AC chemotherapy was superior to the use of capecitabine as adjuvant chemotherapy in elderly people at the age ≥ 65 years with early-stage breast cancer. [13,18]. The most significant effect was in hormone-negative subtypes. Despite the fact that they achieved a reduction in toxicity in compare with standard therapy, relapse-free and overall survival was higher in the standard chemotherapy group.

After three phases of studies involving 510 patients with stage I-III breast cancer, Jones S. et al. compared the efficacy of TC against AC in a subgroup analysis in elderly people at the age ≥ 65 years and younger women. It was found that TC is associated with more favorable relapse-free and overall survival than AC in both age groups, including patients with hormone-negative or Her2-negative tumors [23]. Chemotherapy according to the TC scheme is well tolerated with a low level of neutropenia (about 8%) in elderly patients. Some studies have shown that at high rates of febrile neutropenia development at chemotherapy according to the TC scheme, the preventive use of granulocyte colony-stimulating factor is possible, as proposed by the European Organization for Cancer Research and Treatment in 2011, but not in all cases [19]. These data confirm that elderly healthy patients with triple-negative breast cancer have indications for treatment with the most modern chemotherapy regimens.

References

1. Diab S.G. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. / Elledge R.M, Clark G.M. // *JNatlCancerInst* 2000. –V. 92. –P. 550–556
2. Rudenstam C. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group. Trial 10-93. / Zahrieh D. // *J ClinOncol* 2006. –V.24. –P.337–344
3. Schrag D. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. / Kuntz K, Garber J. // *JAMA* 2000.-V.283. –P.617–624
4. Christman K. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. / Muss H.B, Case L.D. // *ThePiedmontOncologyAssociationexperience*. *JAMA* 2012.-V. 268.-P 57–62
5. Slamon D. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. / Leyland-Jones B, Shak S. *NEnglJMed* 2001. –V.344.-P. 783–792
6. Dowsett M. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: aTransATAC study. / Cuzick J, Wale C.// *JClinOncol* 2010.-V.28.-P 1829–1834
7. Semiglazov V.F. Breast cancer. Biology, local and systemic treatment. In Russian/Semiglazov V.V. // *SIMK* 2014. N.1. P- 298-341
8. Gregor M. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older breast cancer patients. / Zhang N, Niu J. // *ASCO Meeting Abstract*. *JClinOncol* 2012.-V.30. –P 135
9. Slamon D. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. // Eiermann W, Robert N. // *NEnglJMed* 2011.-V. 365.-P. 1273–83
10. Partridge A. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion study 60104. / Archer L, Kornblith A. // *JClinOncol* 2010. –V. 28.-P. 2418–2422
11. Jones S. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US oncology research trial 9735. / Holmes F, O'Shaughnessy J. // *JClinOncol* 2009. –V. 27. – P 1177–1183
12. Albain K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. / Anderson S, Arriagada R.// *Lancet* 2012. -V.379.-P 432–444
13. Jones S. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US oncology research trial 9735. / Holmes F, O'Shaughnessy J. // *JClinOncol* 2009. –V. 27. – P 1177–1183
14. Wildiers H. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. / Kunkler I, Biganzoli L. // *LancetOncol* 2007. –V.8.-P.1101–1115
15. Abe O. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. / Abe R, Enomoto K.// *Lancet* 2005. –V.365. –P 1687–1717

- 16.Sawaki M. Safety of adjuvant trastuzumab for HER - 2- overexpressing elderly breast cancer patients: a multicenter cohort study. / Mukai H, Tokudome N. // *Breast Cancer* 2012. -V.19.-P. 253–258
- 17.Foulkes W. Triple-negativebreastcancer. /Smith I, Reis J.// *NEnglJMed* 2010.-V.363.-P 1938–1948
- 18.Geyer C. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. /Forster J, Lindquist D. // *NEnglJMed* 2006.-V.355.-P 2733–2743
- 19.Freyer G. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study. /Campone M, Peron J.// *CritRevOncolHematol* 2011.-V.80.-P 466–473
- 20.Paik S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. / Tang G, Shak S. // *JClinOncol* 2006. –V.24.-P 3726–3734
- 21.Ravdin P. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. / Siminoff L, Davis G. // *JClinOncol* 2001. –V.19. –P. 980–991
- 22.Burstein H J. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. / PrestrudA.A, Seidenfeld J.// *J Clin.Oncol* 2010.-V. 28.-P 3784–3796
- 23.Muss H. Investigators. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. /Berry D, Cirincione C.// *NEnglJMed* 2010. –V. 360.-P 2055–2065

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 574.583

ФАУНА ЗООПЛАНКТОНА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВОДЫ РЕКИ ЕСАУЛОВКА (КРАСНОЯРСКИЙ КРАЙ)

*Лукашина Л.С.**Российский Государственный Социальный Университет,
г. Москва*

ZOOPLANKTON FAUNA AND WATER QUALITY ASSESSMENT OF THE ESAULOVKA RIVER (KRASNOYARSK REGION)

*L.S. Lukashina**Russian State Social University,
Moscow*

АННОТАЦИЯ

В статье приведена характеристика фауны планктонных беспозвоночных реки Есауловка (правый приток реки Енисей) за период с 2018 по 2020 гг. Описывается таксономический состав зоопланктона, его количественные показатели, доминантные виды. Проанализирован характер географического распределения и экологической принадлежности зоопланктонного сообщества. Уровень загрязнения реки проводили с использованием индекса сапробности по методу Пантле-Букка в модификации Сладечека. Состояние экосистемы реки Есауловка соответствовало антропогенному экологическому напряжению.

ABSTRACT

The article provides a description of the fauna of planktonic invertebrates of the Esaulovka River (the right tributary of the Yenisei River) for the period from 2018 to 2020. The taxonomic composition of zooplankton, its quantitative indicators, and dominant species are described. The nature of the geographical distribution and ecological belonging of the zooplankton community is analyzed. The level of river pollution was measured using the saprobity index according to the Pantlet-Bukka method modified by Sladечek. The state of the Esaulovka river ecosystem corresponded to anthropogenic environmental stress.

Ключевые слова: зоопланктон, численность, биомасса, индекс сапробности, река Есауловка

Keywords: zooplankton, abundance, biomass, saprobity index, Esaulovka river

Введение. Малые реки – самый многочисленный тип континентальных водных объектов [2]. Благодаря их небольшому размеру развивающиеся в них сообщества более чувствительны к изменению условий среды, чем сообщества крупных водотоков, которые из-за полноводности медленнее реагируют на природные изменения и вмешательство со стороны человека. Изучая малые реки, можно судить об экологической обстановке на территории их водосборов [10].

Река Есауловка – правый приток Енисея. Берет начало в северных отрогах Восточного Саяна (на Красноярском хребте). Протекает по территории Манского и Берёзовского районов Красноярского края, впадает в Енисей в 20 км ниже г.Красноярска у села Есаулово. Длина реки 137 км, площадь водосборного бассейна 1500 км².

Цель работы: изучение разнообразия и структуры сообщества зоопланктона и оценка экологического состояния реки Есауловка.

Объекты и методы. Материалом для нашей работы послужили данные гидробиологического мониторинга на реке Есауловка, проведенного в вегетационные сезоны 2018-2020 гг. в прибрежной зоне реки. Отбор проб для определения видового состава и численности гидробионтов проводили в

соответствии со стандартной методикой, описанной в (Руководстве..., 1992) [6].

В общей сложности нам была доступна 21 количественная проба зоопланктона. Пробы зоопланктона отбирали 1 раз в месяц с апреля по октябрь. Отбор воды производили в верхнем горизонте 0,0-0,5 м в прибрежной зоне водотоков фильтруя через качественную сеть Апштейна (размер ячеек планктонного газа 68 мкм), воду объемом 50-100 л. Пробы фиксировали 40% формалином доводя его концентрацию до 4%. Камеральную обработку проводили по стандартной счетно-весовой методике [6]. Для определения видового состава зоопланктона были использованы определители Алексеева и Цалолихина [4], Чертопруда [9], Боруцкого и Степанова [1], а также Кутиковой [3]. Зоопланктон оценивали по таксономическому составу, численности, биомассе и доле таксономических групп в сообществе. Доминантные виды выделяли по относительной численности и биомассе в группе.

На основании полученных качественных и количественных характеристик зоопланктона р. Есауловка рассчитывали Индекс Сапробности по методу Пантле-Букка в модификации Сладечека [11]. Для каждого гидробионта использовали индексы сапробности указанные в

унифицированных методах исследования качества вод [7],[8]. Границы класса качества определяли по РД 52.24.309-2016 [5].

Результаты. В составе зоопланктона обнаружено 37 вида, относящихся к 3 таксонам: *Rotifera*, *Copepoda*, *Cladocera*.

По числу видов доминировали *Rotifera* (28 видов), на долю которых приходилось 76% от общего числа видов (рис.1). Наибольшей видовой насыщенностью обладали семейства: *Brachionidae* и *Lecanidae* содержащие по 4 вида. В фауне

ракообразных отмечено 7 видов *Copepoda* (19%) и 2 вида *Cladocera* (5%). Наиболее разнообразными в видовом отношении являлись семейства *Chydoridae* и *Cyclopidae*.

Видовое разнообразие зоопланктона было максимально в июне-июле и постепенно снижалось к сентябрю. Преобладание в видовом составе коловраток сохранялось в течение всего периода исследований. Количество видов в пробах изменялось от 1 до 36.

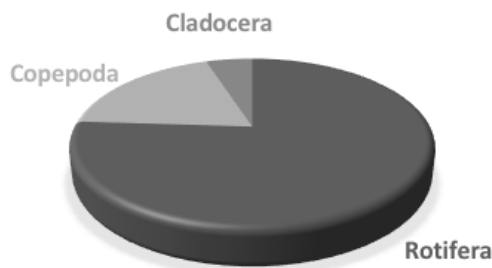


Рис. 1. Соотношение таксономических групп зоопланктона реки Есауловка

В эколого-географическом аспекте в таксономическом составе речного зоопланктона преобладали космополитные (53%) и литоральные (28%) виды. По способу передвижения преобладали плавающе-ползающие виды (37%) и группа плавающих (35%), группа ползающе-плавающих составляет 23%, группа плавающие, но способные прикрепляться к субстрату – 5%. По способу добывания пищи преобладала группа вертикаторов (58%), группа хватателей составляет 15% от общей фауны, затем первичные фильтраторы, на долю которых приходится 12%, группы собирателей, хватателей-всасывателей и представлены 8% и 7% соответственно.

Общие численность и биомасса зоопланктона в период наблюдений варьировали от 170 экз./м³ и 1,37 мг/м³ в апреле до 148300 экз./м³ и 325,17 мг/м³ в июне. В период наблюдений по доле в численности доминировал *Euchlanis lyra Hudson, 1886*, а по доле в биомассе – *Heterocope borealis (Fischer, 1851)*.

Для 31 вида зоопланктона из всех обнаруженных в исследованном водотоке, то есть более чем для 84% отмечена видовая принадлежность к той или иной степени сапробности. В реках встречаются индикаторные организмы с большим интервалом сапробности – от олиго- до α -мезосапробности. Наибольшее их количество относится к α - β -мезосапробной зоне, то есть «условно чистых» и «слабо загрязненных» вод (51%), на долю индикаторов «слабо загрязненных» вод - β -мезосапробов приходится 23%, олигосапробов – чистых вод - 21% и α -мезосапробов – 5%.

Значения индекса сапробности Пантле и Букка в модификации Сладечека в среднем различались незначительно и составляли от 1,5±0,1 до 1,7±0,1 балла. На протяжении большей части

вегетационного сезона он соответствовал «слабо загрязненным» водам.

Заключение. В исследованном водотоке с 2018 по 2020 гг. в составе зоопланктона выявлено 37 видов. В количественном отношении основной вклад в развитие сообществ вносили коловратки на протяжении всего вегетационного периода.

Зоогеографический анализ показал, что зоопланктон сформирован всеветно распространенными видами, достигающими 53% фауны. В трофической структуре зоопланктона преобладают вертикаторы.

На основании полученных значений индексов сапробности воды реки Есауловка можно охарактеризовать как «слабо загрязненные». Состояние биоценозов реки находится в антропогенном экологическом напряжении.

Библиографический список

- Боруцкий Е.В., Степанова Л.А. Определитель Calanoida пресных вод СССР. Л.:Наука, 1991. 504 с.
- Крылов А.В. Зоопланктон равнинных малых рек. М.: Наука, 2005. 263 с.
- Кутикова Л.А. Коловратки фауны СССР (Rotatoria). Определитель. Л. «Наука». 744 с.
- Определитель зоопланктона и зообентоса пресных вод Европейской России. Т.1. Зоопланктон [под ред. В.Р. Алексеева, С.Я. Цалолихина]. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. 495 с.
- РД 52.24.309-2016. Руководящий документ «Организация и проведение режимных наблюдений за состоянием и загрязнением поверхностных вод суши» - утв. 08.12.2016. [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/495872993> (дата обращения: 27.01.2022)
- Руководство по гидробиологическому мониторингу пресноводных экосистем [под ред.

В.А. Абакумова]. СПб.: Гидрометеиздат, 1992. 318 с.

Унифицированные методы исследования качества вод. Часть III. Методы биологического анализа вод. Приложение 1. Индикаторы сапробности. М.: Секретариат СЭВ 1997. 90 с.

Унифицированные методы исследования качества вод. Часть III. Методы биологического анализа вод. Приложение 2. Атлас сапробных организмов. М.: Секретариат СЭВ 1997. 227 с.

Чертопруд М.В. Краткий определитель беспозвоночных пресных вод центра Европейской России. Москва: КМК, 2011. 219 с.

Экологическое состояние малых рек Верхнего Поволжья. М.: Наука, 2003. 389 с.

Sládeček V. 1973 System of water quality from the biological point of view // Arch. Hydrobiol., Beiheft, Ergebnisse der Limnol. Bd 7 S. 1–218.

УДК 574.587

КАЧЕСТВО ВОДЫ РЕКИ КАЧА (Г. КРАСНОЯРСК) ПО СОСТОЯНИЮ ЗООБЕНТОСНЫХ СООБЩЕСТВ

Никонорова Дарья Владимировна

Аспирант

Российского Государственного Социального Университета,

г. Москва;

младший научный сотрудник

Института глобального климата и экологии им. акад. Ю.А. Израэля,

г. Москва,

WATER QUALITY OF THE KACHA RIVER (KRASNOYARSK) ACCORDING TO THE STATE OF ZOOBENTHOS COMMUNITIES

Nikonorova Daria Vladimirovna

postgraduate student of the Russian State Social University,

Moscow;

junior researcher at the Institute of Global Climate and Ecology by the name Yu.A. Israel,

Moscow

АННОТАЦИЯ

В статье приводится оценка качества воды и степени загрязнения воды левобережного притока р. Енисей – реки Кача в районе города Красноярск на основании качественных и количественных характеристик зообентоса. В составе зообентоса обнаружено 45 видов, среди которых наибольшего видового разнообразия достигали личинки хирономид – 60%. На основании полученных значений индексов (биотического, сапробности) качество воды реки Кача можно охарактеризовать как «загрязненное», состояние экосистемы соответствует антропогенному экологическому регрессу.

ABSTRACT

The article provides an assessment of water quality and degree of water pollution of the left tributary of the Yenisei river - Kacha river near Krasnoyarsk on the basis of qualitative and quantitative characteristics of zoobenthos. In the composition of zoobenthos 45 species were found, among which chironomids reached the highest species diversity - 60%. Based on the obtained index values (biotic, saprobidity), the water quality of the Kacha river can be characterized as “polluted”, the ecosystem condition corresponds to anthropogenic ecological regression.

Ключевые слова: зообентос, видовое разнообразие, численность, биомасса, качество воды, Красноярск, река Кача.

Keywords: zoobenthos, species diversity, abundance, biomass, water quality, Krasnoyarsk, Kacha river.

Введение. Река Кача (по татар. Изыр-Су) – малый левобережный приток (протяженность 103 км) реки Енисей, впадающий в него в центре города Красноярска. Исток реки расположен в районе поселка Кача (Емельяновский район Красноярского края) в северо-западных отрогах Восточного Саяна. Площадь водосбора - 1280 км², средняя скорость течения – 0,5 м/сек, глубина 0,1 – 2 м [3]. В нижнем течении реки в черте г. Красноярск грунт преимущественно представлен илистыми отложениями. В реку производится сброс сельскохозяйственных, промышленных и

бытовых стоков, в связи с чем в устье реки наблюдается увеличение концентраций различных загрязняющих веществ (Fe, Cu, Mn, Zn, фенолы), которые с током воды далее поступают в Енисей. Основные предприятия, оказывающие негативное антропогенное воздействие на экосистему реки Кача: Красноярский жилищно-коммунальный комплекс «КрасКом», ТЭЦ-2 г. Красноярск, ОАО «Русал Красноярск» (Красноярский алюминиевый завод) [1].

Донные беспозвоночные - биоиндикаторы, которые формируют малоподвижные сообщества

и, соответственно, могут служить объектом для оценки экологического состояния и степени загрязнения конкретного участка водной экосистемы [2], [7].

Исследования современного состояния зообентосных сообществ и степени загрязнения притоков реки Енисей проводятся спорадически. Оценка качества воды реки Кача по структурным характеристикам зообентоса лишь тезисно изложена в работе Е.М. Семеновой в 2010 г. [6].

Цель: изучить состояние бентофауны и определить экологическое состояние водной экосистемы реки Кача в черте г. Красноярск.

Материал и методы. Исследования макрозообентоса р. Кача проводились в период с апреля по октябрь в 2018-2020 гг. Всего нам была доступна 21 проба донных беспозвоночных. Отбор, фиксацию и камеральную обработку проб зообентоса осуществляли в соответствии с общепринятой методикой, изложенной в «Руководстве по гидробиологическому мониторингу пресноводных экосистем» [4]. Отбор

проб проводили металлической рамкой с площадью 0,0625 м² в 0,5 км выше устья в черте города Красноярск.

На основании полученных при камеральной обработке проб данных рассчитывали индекс сапробности по методу Пантле - Букка в модификации Сладечека и биотический индекс Вудивисса (БИ). Границы класса качества воды определяли в соответствии с Руководящим документом 52.24.309-2016 [5].

Результаты. В составе макрозообентоса в период исследования идентифицировано 45 видов, относящихся к 4 классам, 9 отрядам и 13 семействам (таблица 1). Наибольшее видовое разнообразие отмечалось среди хирономид (Chironomidae) – 60%, наименьшие – у малощетинковых червей (Oligochaeta) – 13%, поденок (Ephemeroptera) – 11%, жуков (Coleoptera) и пиявок (Hirudinea) – по 5% соответственно. Единичными видами представлены брюхоногие моллюски (Gastropoda), стрекозы (Odonata) и ручейники (Trichoptera).

Таблица 1

Видовой состав зообентоса р. Кача в 2018-2020 гг.

Вид	Год		
	2018	2019	2020
класс Insecta отряд Diptera семейство Chironomidae			
<i>Chironomus nigrocaudatus</i> Erbaeva 1968	-	+	+
<i>Chironomus</i> gr. <i>plumosus</i> (Linné 1758)	+	-	-
<i>Cladotanytarsus mancus</i> (Walker 1856)	+	-	-
<i>Cricotopus bicinctus</i> (Meigen 1818)	+	-	+
<i>Cricotopus</i> gr. <i>sylvestris</i> Fabricius 1794	-	-	+
<i>Cryptochironomus defectus</i> (Kieffer 1913)	-	-	+
<i>Cryptotendipes nigronitens</i> (Edwards 1929)	+	-	-
<i>Dicrotendipes nervosus</i> (Staeger 1839)	+	-	-
<i>Micropsectra praecox</i> (Wiedemann 1818)	+	-	+
<i>Microtendipes pedellus</i> De Geer 1776	+	-	-
<i>Microtendipes tarsalis</i> (Walker 1856)	+	-	-
<i>Nilotanypus</i> sp.	-	-	+
<i>Orthocladius thienemanni</i> Kieffer 1906	-	+	+
<i>Pagastia orientalis</i> (Tshernovskiy 1949)	+	-	-
<i>Paracladopelma camptolabis</i> (Kieffer 1913)	+	-	-
<i>Paratendipes albimanus</i> (Meigen 1804)	-	+	+
<i>Paratrichocladius inaequalis</i> (Kieffer 1926)	+	+	+
<i>Polypedilum convictum</i> (Walker 1856)	-	-	+
<i>Polypedilum exectum</i> Kieffer 1915	-	+	-
<i>Polypedilum nubeculosum</i> (Meigen 1804)	+	+	-
<i>Polypedilum scalaenum</i> (Schrank 1803)	+	-	+
<i>Procladius ferrugineus</i> (Kieffer 1918)	+	-	-
<i>Prodiamesa olivacea</i> (Meigen 1818)	-	+	+
<i>Pseudosmittia gracilis</i> (Goetghebuer 1913)	-	+	-
<i>Rheocricotopus atripes</i> (Kieffer 1913)	-	-	+

Rheotanytarsus pentapoda Kieffer 1909	-	-	+
Stictochironomus crassiforceps (Kieffer 1922)	-	+	+
отряд <i>Coleoptera</i> семейство <i>Elmidae</i> Oulimnius sp.	-	-	+
семейство <i>Dytiscidae</i>			
Platambus maculatus (Linnaeus 1758)	-	+	-
отряд <i>Ephemeroptera</i> семейство <i>Caenidae</i> Caenus pseudorivulorum Keffermüller 1960	-	-	+
семейство <i>Heptageniidae</i>			
Ecdyonurus abracadabrus Kluge 1980	-	-	+
семейство <i>Ephemerellidae</i>			
Ephemerella (Drunella) triacantha Tschernova 1949	-	-	+
Ephemerella aurivillii (Bengtsson 1909)	-	-	+
Ephemerella ignita (Poda 1761)	-	-	+
отряд <i>Trichoptera</i> семейство <i>Rhyacophilidae</i> Rhyacophila impar Martynov 1914	-	-	+
отряд <i>Odonata</i> семейство <i>Calopterygidae</i> Calopteryx splendens Harris 1780	-	-	+
класс <i>Gastropoda</i> семейство <i>Lymnaeidae</i> Radix ovata (Linnaeus 1758) 2020	+	+	+
класс <i>Hirudinea</i> отряд <i>Arhynchobdellida</i> семейство <i>Erpobdellidae</i> Erpobdella octoculata (Linnaeus 1758)	+	+	+
отряд <i>Rhynchobdellida</i> семейство <i>Glossiphoniidae</i> Helobdella stagnalis (Linnaeus 1758)	+	-	-
класс <i>Oligochaeta</i> отряд <i>Crassiclitellata</i> семейство <i>Lumbricidae</i> Eiseniella tetraëdra (Savigny 1826)	+	-	-
отряд <i>Tubificida</i> семейство <i>Naididae</i> Limnodrilus hoffmeisteri Claparède 1862	+	+	+
Nais elinguis Müller 1774	-	-	+
Ophidonais serpentina (Müller 1774)	+	-	+
Stylaria lacustris (Linnaeus 1758)	-	-	+
Tubifex tubifex (Müller 1774)	+	+	+
Итого	21	14	30

На протяжении всего периода исследования основу зообентоса (по частоте встречаемости, доле в численности, доле в биомассе) составляли 3 вида: малощетинковые черви *Tubifex tubifex* (Müller 1774), *Limnodrilus hoffmeisteri* Claparède 1862 и пиявка *Erpobdella octoculata* (Linnaeus 1758).

Средневегетационная численность зообентоса варьировала от $0,13 \pm 0,10$ тыс.экз./м² в апреле до $1,11 \pm 0,31$ тыс.экз./м² в августе; биомасса от $0,54 \pm 0,34$ г/м² в июне до $6,36 \pm 5,03$ г/м² в июле. Наибольшие показатели численности летом вызваны массовым развитием всесветно

распространенного трубочника обыкновенного *Tubifex tubifex* (30% от общей численности), развивающегося в больших количествах в загрязненных и богатых органическим веществом водах, особенно в местах впадения сточных вод; а наибольшие показатели биомассы - с развитием малой ложноконской пиявкой *Erpobdella octoculata* (22% от общей биомассы). Усредненная численность и биомасса зообентоса за весь период исследования составили: $0,53 \pm 0,11$ тыс.экз./м² и $2,31 \pm 0,80$ г/м².

Среди видов-индикаторов сапробности (30 видов) наибольшее количество видов (60%) относится к β – мезосапробам, обитающим в «слабо загрязненных» водах и α – мезосапробам (23%) – обитателям «загрязненных» вод. На долю индикаторов «условно чистых» вод - олигосапробов приходилось 10%. Наименьшим количеством видов представлены индикаторы «грязных» вод - полисапробы 7% (*Tubifex tubifex* и *Limnodrilus hoffmeisteri*), однако именно эти виды массово развиваются в водной экосистеме р. Кача, особенно в летний период.

Индекс сапробности в р. Кача за исследуемый период (2018-2020 г.) варьировал от II класса качества - «слабо загрязненные» (2,09) в октябре 2018 г. до IV класса - «грязные» воды (3,56) в апреле 2019 г, в среднем составляя $3,11 \pm 0,09$ - «загрязненные» воды, III класс качества воды.

Биотический индекс Вудивисса (БИ) варьировал от 1 балла в июне 2019 г. и апреле 2020 г. («экстремально грязные», V класс качества) до 6 баллов в июле 2020 г. («слабо загрязненные», II класс качества). Большую часть периода исследований БИ соответствовал 2 баллам («грязные», IV класс качества воды).

Заключение. В бентофауне реки Кача за исследуемый период (2018-2020 гг.) зарегистрировано 45 видов донных беспозвоночных, относящихся к 4 классам, 9 отрядам и 13 семействам. Отличительной особенностью является высокое видовое разнообразие личинок насекомых (Insecta) составляющих 80% общего видового состава зообентоса р. Кача. Основу бентофауны составляют индикаторы «грязных» вод – малощетинковые черви *Tubifex tubifex* и *Limnodrilus*

hoffmeisteri. Наименьшее развитие зообентоса наблюдается в июне ($0,14 \pm 0,06$ тыс.экз./м², $0,54 \pm 0,34$ г/м²), наибольшее - в июле ($0,94 \pm 0,21$ тыс.экз./м², $6,36 \pm 5,03$ г/м²).

На основании полученных значений индексов по показателям зообентоса придонный слой воды реки Кача можно характеризовать как «загрязненный» - III класс качества воды. Состояние донного биоценоза реки находится в антропогенном экологическом регрессе.

Список литературы

1. Бадмаева С.Э. Мониторинг гидрохимического состояния реки Енисей в г. Красноярске / С.Э. Бадмаева, Ю.А. Соколова // Вестник КрасГАУ. - 2017. - №8. - С. 100-104.
2. Безматерных Д.М. Зообентос как индикатор экологического состояния водных экосистем Западной Сибири / Д.М. Безматерных. - Новосибирск: Ин-т вод. и экол. проблем, 2007. - №85. - 87 с.
3. Корытный Л.М. Реки Красноярского края / Л.М. Корытный. - Красноярск Кн. изд-во, 1991. - 155 с.
4. Руководство по гидробиологическому мониторингу пресноводных экосистем / под ред. В.А. Абакумова – СПб.: Гидрометеиздат, 1992. - 318 с.
5. Руководящий документ 52.24.309-2016. «Организация и проведение режимных наблюдений за состоянием и загрязнением поверхностных вод суши» - утв. 08.12.2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/495872993> (дата обращения: 10.01.2022).
6. Семенова Е.М. Донные сообщества в оценке качества воды реки Кача // Экология Южной Сибири и сопредельных территорий: материалы XIV Междунар. научно-практической школы-конференции студентов и молодых ученых / под ред. В.В. Анюшина. Абакан: ХГУ им. Н. Ф. Катанова, 2010. - Вып. 14, - Т. 1. - С. 89-90
7. Хабибуллина Г.И. Продольное распределение зообентоса в реках Меше и Казанке / Г.И. Хабибуллина // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. - 2012. - Т. 154. - С. 190 - 197.

УДК 574.21

ОСОБЕННОСТИ РАСТЕНИЙ РОДА SALIX В НАКОПЛЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ (ТМ)**Еременко К.В.***Аспирант, Российский государственный социальный университет,
Россия, 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, д.4 строение 1***Зубкова В.М.***Профессор, доктор биологических наук,
Российский государственный социальный университет,
Россия, 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, д.4 строение 1***FEATURES OF PLANTS OF GENUS SALIX IN THE ACCUMULATION OF HEAVY METALS (HM)****K.V. Eremenko***postgraduate Student, Russian State Social University,
Russia, 129226, Moscow, street Wilhelm Pika, 4***V.M. Zubkova***doctor of Biological Sciences, Professor, Russian State Social University,
Russia, 129226, Moscow, street Wilhelm Pika, 4***DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1596****АННОТАЦИЯ**

На оживленных магистралях общегородского назначения Северо-Восточного административного округа (СВАО) города Москвы исследовано накопление тяжелых металлов (ТМ) в листьях растений рода Ива (*Salix*), видов Ива белая (*Salix alba*) и Ива вавилонская (*Salix babylonica*). Установлены превышения средних содержаний ТМ в листьях древесных растений по таким элементам как Zn и Ni. Определены большая аккумулирующая способность ивы вавилонской по сравнению с ивой белой и возможность использования растений рода *Salix* в биоиндикации.

ABSTRACT

A study of the accumulation of heavy metals (HM) in the leaves genus Willow's (*Salix*) plants, species of White willow (*Salix alba*) and Babylonian willow (*Salix babylonica*) was conducted on busy highways of citywide purpose of the North-Eastern Administrative Okrug (NEAO) of the city of Moscow. The exceedance of the average HM concentration, of such elements as Zn and Ni, in the leaves of woody plants have been established. The accumulating capacity of the Babylonian willow is discovered to be larger comparing to White willow. Also was found the possibility of using genus *Salix* plants' in bioindication.

Ключевые слова: тяжелые металлы, ива белая, ива вавилонская, аккумулирующая способность, показатель суммарного загрязнения, СВАО, листья древесных растений, городская среда.

Keywords: heavy metals, White willow (*Salix alba*), Babylonian willow (*Salix babylonica*), accumulating capacity, indicator of total pollution, NEAO (North-Eastern Administrative Okrug), leaves of woody plants, urban environment.

Введение

Благоприятная окружающая среда обеспечивает устойчивое социальное и экономическое развитие городов, комфортную жизнь людей [1]. Промышленность и транспортный комплекс, являющиеся наиболее мощными источниками воздействия на состояние биосферы, приводят к загрязнению воздушной и почвенной сред городов вредными ингредиентами, в том числе тяжелыми металлами [2,3,4]. К ТМ относят группу химических элементов с атомной массой более 50 у. е., либо значительной плотностью, равной или превосходящей плотность 5 г/см³ [5].

Для озеленения города Москвы широко применяются разные виды древесных растений, играющие существенную роль в защите прилегающих территорий от отрицательного воздействия экотоксикантов, уменьшения техногенного напряжения на экосистемы города [6].

Особый интерес представляют наибольшие по протяженности и значимости посадки вдоль улиц и

магистралей. Эта зона является зоной существенного антропогенного воздействия, прежде всего загрязнения автотранспортными выбросами. Зеленые насаждения, за счет их физиологических и морфологических особенностей, поглощают и нейтрализуют значительное количество загрязнителей [4].

В последние годы в экологических исследованиях для контроля качества окружающей среды активно используют биотехнологические методы, к которым относят биотестирование – индикацию загрязнителей по их накоплению в биообъектах. Химический состав листьев деревьев является индикатором, который может сигнализировать о неблагоприятных изменениях, происходящих в окружающей среде [8,9].

Листья деревьев могут выступать в качестве своеобразного аккумулятора загрязнителей, отражающего интенсивность техногенного воздействия на экосистемы [10].

Применение биотехнологических методов повышает надежность экологических прогнозов и

является научной основой для разработки эффективных методов оздоровления среды [11].

Разные виды растений обладают неодинаковой способностью накапливать загрязнители, в том числе и тяжелые металлы, поэтому выявление видов, способных эффективно аккумулировать в своих органах и тканях токсические элементы, сохраняя при этом биологическую устойчивость, является существенным способом улучшения состояния окружающей среды [12, 13, 18].

В настоящее время имеется достаточное количество исследований по аккумуляции способности тяжелых металлов листьями тополя, березы, липы [19, 20]. Однако в составе городских экосистем широко встречается и другие деревья, произрастающие на улицах и бульварах, во дворах и скверах, иногда изолированно, нередко образующие городские сообщества. Они применяются в декоративном садоводстве, особенно в композициях больших парков и лесопарков. К таким растениям относят и *Salix alba* L., и *Salix babylonica*, отличающиеся декоративной

формой кроны, цветением, склоняющимися ветвями, быстрым ростом, позволяющим успешно использовать её для скорейшего озеленения и при посадке вдоль дорог.

Цель исследования

Целью работы являлось установление металлоаккумулирующей способности листьев *Salix alba* L и *Salix babylonica*, используемых в озеленении города Москвы.

Материал и методы исследования

Исследования проводили в 2021 г. на улицах, являющихся оживленными магистралями городского назначения, роль которых — создавать связь общественного центра с промышленными и транспортными районами, а также магистральными улицами непрерывного движения с устройством пересечений с другими улицами в одном уровне [14, 15].

Пробные площадки размещали в Северо-Восточном административном округе города Москвы (СВАО). Адреса точек отбора растений представлены в таблице 1.

Таблица 1

Адреса точек отбора растений

Вид растения	<i>Salix alba</i>	<i>Salix alba</i>	<i>Salix babylonica</i>
Адресный ориентир	Проспект Мира д.132	Ярославское шоссе д.111к1	Проспект Мира д.120
Координаты	55.818513, 37.644189	55.870955, 37.708293	55.811771, 37.639339

Образцы листьев отбирали во время этапа полного развития листовой пластинки (июль). Отбор проведен способом средней пробы в нижней части кроны деревьев с внешней ее стороны (по окружности), с ветвей 1–2-го года жизни на расстоянии вытянутой руки (рисунок 1). Листья промывали водой и доводили до воздушно-сухого

состояния. Анализы выполняли в испытательном лабораторном центре почвенного института им. В.В. Докучаева. Содержание тяжелых металлов определяли на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Agilent ICP-OES 5800 (США).

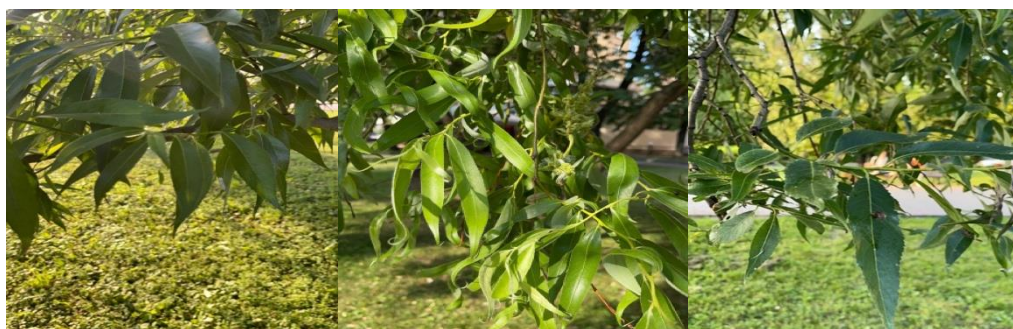


Рис. 1 - Внешний вид листьев ивы по адресам (слева на право): проспект Мира д. 132, Ярославское шоссе д. 111 к1, проспект Мира д.120

На основании концентрации рассеянных элементов в ежегодном приросте растительности суши для таких элементов как: Sr, Ba, Cr, Cu, Mn, Zn, Pb [21] и наших данных, рассчитанным по средним концентрациям ТМ в 37 видах древесных растений, определенных в условиях 2021 г. для - Fe, Ni, Bi, определены коэффициенты превышения концентрации этих значений и суммарный показатель загрязнения листьев.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных проводили по Н.А. Плохинскому [16] с использованием

программы Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание ТМ в растениях определяется, прежде всего физиологическими особенностями их и физиологической значимостью отдельных элементов [17].

В наших исследованиях концентрация ТМ в листьях варьировала в широких пределах. В зависимости от вида, места произрастания содержание железа, стронция и бария различалось более, чем в 3; висмута-4,5; свинца – 2; хрома и

никеля - 1,8; марганца – 5; цинка и меди – 1,5 раза (таблица 3).

Исходя из полученных результатов можно выделить следующие группы элементов по их содержанию в листьях древесных растений:

элементы повышенной концентрации (Fe, Mn, Zn); средней концентрации (Sr, Ba, Cu); низкой концентрации (Cr, Ni, Pb); очень низкой концентрации (Bi).

Таблица 3

Содержание ТМ в листьях деревьев СВАО города Москвы, (мг/кг)

Исследуемые элементы/ адрес	Salix alba	Salix alba	Salix babylonica
	Проспект Мира д.132	Ярославское шоссе д.111к1	Проспект Мира д.120
Fe	94,0±5,0	57,0±3,0	180,0±10,0
Sr	11,0±1,0	25,0±3,0	30,0±3,0
Ba	2,19±0,02	6,47±0,07	5,68±0,06
Cr	0,34±0,03	0,33±0,03	0,61±0,06
Cu	4,8±0,2	4,6±0,2	6,8±0,3
Mn	8,8±0,1	44,3±0,5	12,0±0,1
Zn	61,9±0,6	103±1,0	73,5±0,8
Bi	0,117±0,009	0,074±0,006	0,33±0,02
Ni	1,76±0,08	0,52±0,02	0,98±0,04
Pb	0,48±0,08	0,24±0,04	0,34±0,06

Листья Salix изучаемых видов отличались накопительной способностью по отношению к Zn и Ni. У Salix babylonica отмечена также аккумулирующая способность по отношению к Fe и Bi. В связи с чем, показатель суммарного загрязнения у данного вида был максимальным (9,63). Однако показатель суммарного загрязнения

определялся не только видовыми особенностями, но и местом их произрастания (рисунок 2). Больше удаление Salix alba, произрастающей по адресу Ярославское шоссе, д. 111, от дороги способствует меньшему суммарному загрязнению её тяжелыми металлами (7,36 и 8,62 соответственно).

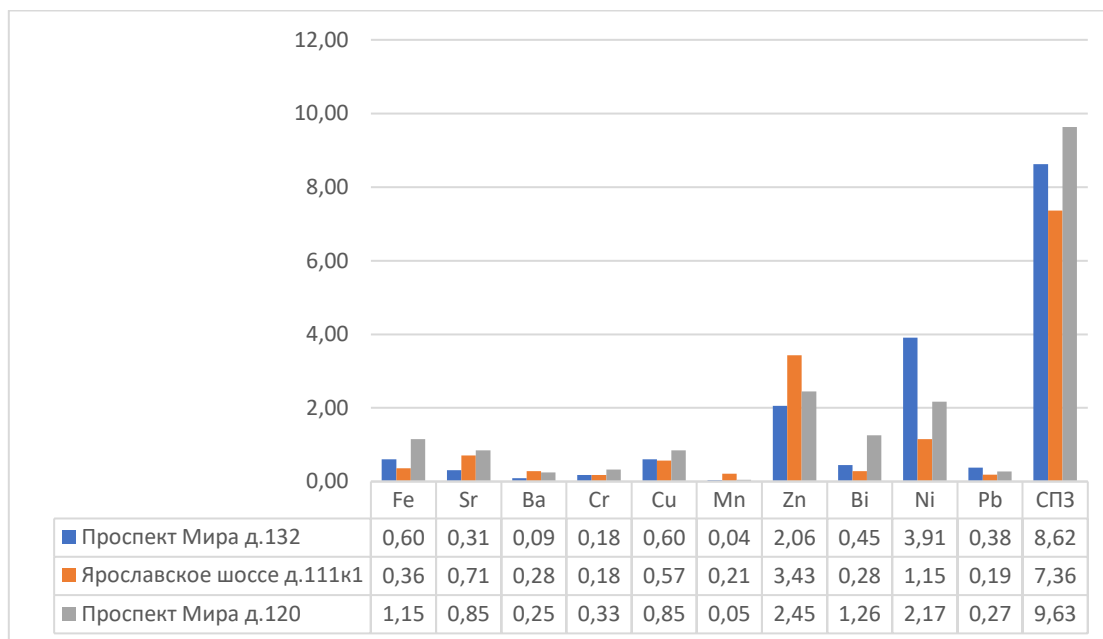


Рис. 2. Превышение средней концентрации содержания ТМ в листьях деревьев.

Взаимодействие элементов в растениях могут носить как синергический, так и антагонистический характер. Однако, несмотря на различия в содержании микроэлементов, в

совокупности изучаемых растений их можно охарактеризовать как довольно стабильные (таблица 5, рисунок 3).

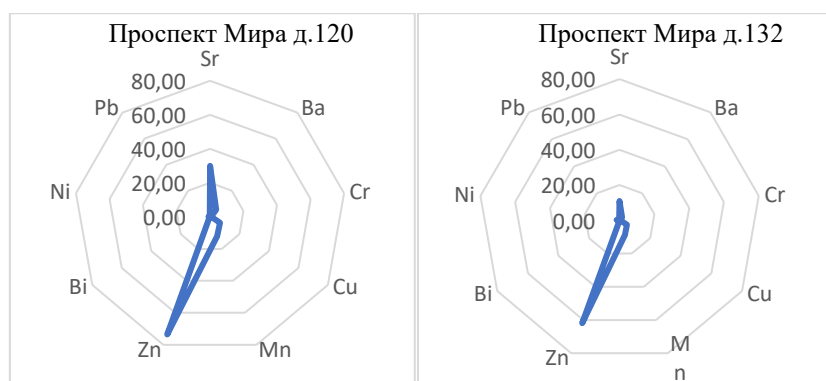


Рис. 3. Ассоциации тяжелых металлов в листьях деревьев

В ассоциации тяжелых металлов изучаемых видов наибольшее долевое участие приходится на

такие элементы как цинк и марганец, являющиеся при низких концентрациях биогенами.

Таблица 5

Соотношение элементов в листьях деревьев.

Изучаемые элементы	Адресный ориентир		
	Прспект Мира д.132	Ярославское шоссе д.111к1	Прспект Мира д.120
Sr	12,03	13,54	23,04
Ba	2,41	3,50	4,36
Cr	0,38	0,17	0,46
Cu	5,26	2,49	5,23
Mn	9,64	24,07	9,22
Zn	67,76	55,78	56,43
Bi	0,02	0,04	0,25
Ni	1,96	0,28	0,75
Pb	0,54	0,13	0,26

Выводы

В настоящее время в литературе представлены фрагментарные данные по содержанию ТМ в листьях *Salix alba*. Вместе с тем отмечена существенная вариабельность в содержании отдельных тяжелых металлов в её листьях даже на близко расположенных территориях, прилегающим к автомагистралям, что подчеркивает её биоиндикационные возможности.

Список литературы

1. Б. А. Ревич, Климатические условия и качество атмосферного воздуха как факторы риска смертности населения Москвы / Б. А. Ревич, Д. А. Шапошников, Е. Г. Семутникова // Медицина труда и промышленная экология. 2008. № 7. С. 29–35.
2. Ю.Н. Водяницкий, Загрязнение почв тяжелыми металлами и металлоидами и их экологическая опасность (аналитический обзор) / Ю.Н. Водяницкий // Почвоведение. – 2013. – № 7. – С. 872–881.

3. А.С. Подлужная, С.Э. Бадмаева, Накопление тяжелых металлов в древесных растениях скверов и парков правобережья Красноярска // Вестник КрасГАУ. 2016. №8. С. 91-96.

4. Л.В. Копылова, Экологическая роль *Ulmus pumila* L. в ограничении поступления тяжелых металлов в окружающую среду некоторых техногенных территорий Забайкальского края // Самарский научный вестник. 2018. Т. 7, № 4 (25). С. 57-63.

5. Catalog of woody plants grown in APPM nurseries. Trees. Shrubs. Lianas. Moscow: APPM, 2017, 432 p

6. А.Ю. Сапелин, Редкие виды древесных растений, встречающиеся в озеленении г. Москвы // Лесной вестник, 2021. Т. 25. № 2. С. 73–80. © МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2021.

8. Е.Б. Карбасникова, О.С. Залывская, О.В. Чухина. Содержание тяжелых металлов в почве и древесной растительности в условиях городской агломерации // Лесн. журн. 2019. № 5. С. 216–223,

9. А.Ж. Ташекова, А.С. Горопов. Использование листьев растений как биогеохимических индикаторов состояния городской среды // Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. 2017. Т. 328. № 5. 114–124.
10. Л. Ф. Попова. Комплексная эколого-химическая оценка и нормирование качества почвенно-растительного покрова городских экосистем (на примере Архангельска) : автореф. дис. ... д-р биол. наук: 03.02.08 / Попова Людмила Федоровна. – Петрозаводск, 2015. – 34 с.
11. О.А. Неверова, В.М. Позняковский. Фитоиндикация загрязнения городской среды тяжелыми металлами (на примере г. Кемерово) // Лесной журнал». 2005. № 4. С. 92-95
12. Л.В. Ветчинникова, Т.Ю. Кузнецова, А.Ф. Титов. Особенности накопления тяжелых металлов в листьях древесных растений на урбанизированных территориях в условиях Севера /Л. В. Ветчинникова, Т. Ю. Кузнецова, А. Ф. Титов // Труды Карельского научного центра РАН. 2013. № 3. С. 68–73.
13. T. Myking, P.A. Aarrestad, J. Derome et al. Effects of air pollution from a nickel-copper industrial complex on boreal forest vegetation in the joint Russian-Norwegian-Finnish border area // Boreal Environ. Res. 2009. V. 14. P. 279-296.
14. Методические рекомендации по проведению полевых и лабораторных исследований почв и растений при контроле загрязнения окружающей среды металлами. М. : Гидрометеиздат, 1981. 108 с.).
15. K.V. Eremenko, V.M. Zubkova, «Monitoring of diseases and pests of tree plantations in the north-eastern administrative district of Moscow»// Process management and scientific developments, part 1// Melbourne, 2021// С. 106-113.600
16. Н. А. Плохинский, Биометрия / Н. А. Плохинский. – М. : Изд-во МГУ, 1970. – 367 с. 24. Терентьев П. В. Практикум по биометрии / П. В. Терентьев, Н. С.
17. Н.М. Матвеев, Н.В. Прохорова. Тяжелые металлы в почвах и растениях в условиях техногенеза // Вестник СамГУ. — 1996. — Специальный выпуск. — С. 125–147.
18. Kumari M., Tripathi B.D. Efficiency of Phragmites australis and Typha latifolia for heavy metal removal from wastewater // Ecotoxic Environ. Saf. 2015. V. 112. P. 80-86.
19. Жакова С.Н., Путилова А.Э., Экологический анализ содержания тяжелых металлов в почвогрунтах и листьях древесных растений скверов и парков г. Пермь// Агротехнологии XXI века: Стратегия развития, технологии и инновации, материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию основания университета. Пермь, 2020, С. 89-92.
20. Карбасникова Е.Б., Залывская О.С., Чухина О.В. Содержание тяжелых металлов в почве и древесной растительности в условиях городской агломерации // Лесн. журн. - 2019. - № 5. - С. 216-223
21. Добровольский В.В. Основы биогеохимии :Учеб. Пособие для геогр., биол., геолог., с.-х. спец. вузов.- М.: Высш. шк., 1998- 413 С.)

УДК 616.517

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН И КЛОНИРОВАНИЕ КОНТРОЛЬНОЙ РНК ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ЭЛАСТАЗЫ МАКРОФАГОВ ЧЕЛОВЕКА

Бондарь В.Д.
Студент,

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова,
Россия, г. Москва, 119991, Ленинские горы, д. 1.

Мезенцев А.В.

канд. биол. наук, старший научный сотрудник,
ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова
Россия, г. Москва, 119991, ул. Губкина, д. 3

MOLECULAR DESIGN AND CLONING OF CONTROL SHRNA FOR THE EXPERIMENTS SILENCING HUMAN MACROPHAGE ELASTASE

Bondar V.D.

Student, M.V. Lomonosov Moscow State University,
Russia, Moscow, 119991, Leninskie gory, 1.

Mezenцев A.V.

PhD, senior research scientist, N.I. Vavilov Institute of General Genetics,
Russia, Moscow, 119991, Gubkina street, 3

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1592

АННОТАЦИЯ

Изменения в экспрессии матричной металлопротеиназы 12 (ММП12/*MMP12*) имеют важное клиническое значение. Повышение экспрессии *MMP12* происходит при ожогах. Оно также сопровождается образованием келоидных рубцов. При псориазе и герпетиформном дерматите Дюринга экспрессия *MMP12*

предшествует перестройке микрокапилляров дермы. Кроме того, высокий уровень MMP12 – один из наиболее важных прогностических факторов при лечении меланомы. Целью проведенного нами исследования было разработать вектор для экспрессии малой ингибирующей РНК (small hairpin RNA/shРНК), который можно было бы использовать в качестве негативного контроля в экспериментах по РНК-интерференции *MMP12* человека. Сравнение альтернативных последовательностей контрольной shРНК проводили при помощи общедоступных электронных ресурсов: “OligoCalc”, “Blastn suite” и “Palindromic Sequences Finder”. Двухцепочечную ДНК, которая кодирует выбранную последовательность shРНК, получали методом горячего отжига комплементарных одноцепочечных олигонуклеотидов. Полученный двухцепочечный олигонуклеотид клонировали в экспрессионный вектор pGPV-17019250 по сайтам связывания рестрикционных эндонуклеаз (EcoRI и BamHI), используя T4 ДНК лигазу. В ходе проведенных исследований нами была отобрана последовательность ДНК, которая кодировала контрольную shРНК, и получен вектор pGPV-17019250-MMP12c для ее экспрессии в клетках человека. Нами были также получены доказательства того, что клонированная последовательность shРНК обладает всеми необходимыми свойствами для проведения экспериментов по РНК-интерференции *MMP12* человека. В представленной работе получен экспрессионный вектор pGPV-17019250-MMP12c для экспрессии контрольной shРНК. Экспрессионный вектор pGPV-17019250-MMP12c предназначен для проведения экспериментов по РНК-интерференции *MMP12* человека.

ABSTRACT

Changes in the expression of matrix metalloproteinase 12 (MMP12/*MMP12*) are essential for the pathogenesis of several diseases. The induction of *MMP12* occurs in burns and keloids. In psoriasis and herpetiformis Duhring dermatitis, the expression of *MMP12* precedes a remodeling of dermal microcapillaries. Moreover, the elevated expression of *MMP12* is one of the well-known risk factors for melanoma. The aim of this study was to create an expression vector producing control shRNA (small hairpin RNA) for the experiments on human MMP12 silencing. To compare the alternative variants of predesigned control shRNA, we used free electronic resources “OligoCalc”, “blastn suite”, and “Palindromic Sequences Finder”. The double-stranded DNA encoding the desired shRNA sequence was obtained by annealing two single-stranded oligonucleotides. After annealing, we cloned the obtained double-stranded DNA between EcoRI and BamHI binding sites of the expression vector pGPV-17019250 using the respective endonucleases and T4 DNA ligase. Using a computer analysis, we designed the control shRNA, a proposed negative control for silencing human *MMP12*. Then, we cloned the DNA sequence encoding the desired shRNA in the expression vector pGPV-17019250 to generate the new vector pGPV-17019250-MMP12c. The obtained data suggest that the vector pGPV-17019250-MMP12c can express the control *MMP12* shRNA and serve as a negative control in the experiments designated to silence *MMP12* in human cells. In this paper, we present the new vector pGPV-17019250-MMP12c encoding a control *MMP12* shRNA suitable for its expression in human cells. The named shRNA can be used as a negative control for the experiments on *MMP12*.

Ключевые слова: рак, эластаза макрофагов, молекулярное клонирование, экспрессионный вектор pGPV-17019250, shРНК, РНК-интерференция.

Key words: cancer, macrophage elastase, molecular cloning, the expression vector pGPV-17019250, shRNA, gene silencing.

Введение

Матриксная металлопротеиназа 12 (ММП12) имеет важное клиническое значение для ряда заболеваний кожи. Повышенная экспрессия *MMP12* при облучении ультрафиолетовым светом (UVA1) приводит к повреждениям эластиновых волокон, ускоряя старение кожи [1]. Увеличение активности ММП12 сопровождается процессом образования келоидных рубцов [2], а также миграцию раковых клеток у больных меланомой [3]. В первом случае, ММП12 синтезируют макрофаги, а также в CD31⁺-позитивные клетки сосудистого эндотелия, а во втором, – непосредственно раковые клетки (меланоциты) и ассоциированные с опухолью макрофаги [3]. У больных герпетиформным дерматитом Дюринга повышенный уровень экспрессии *MMP12*, которую также экспрессируют макрофаги [4], приводит к нарушениям целостности базальной мембраны, в частности, – к протеолитической деградации входящих в ее состав протеогликанов. При псориазе, кроме того, изменения в экспрессии *MMP12* предшествуют перестройке

микрокапилляров дермы [5]. В настоящее время ММП12 предложено использовать в качестве биомаркеров повреждений кровеносных сосудов [2] и фотостарения кожи [1], а также в качестве независимого прогностического фактора при лечении меланомы [3].

В виду важного клинического значения ММП12, важно уметь контролировать ее уровень в межклеточном матриксе, а также экспрессию ее гена в пораженных болезнью клетках. Этого можно добиться разными путями, например, воздействуя на ММП12 специфичными ингибиторами, снизив уровень транскрипции ее гена, или заблокировав трансляцию *MMP12* мРНК. При проведении экспериментальных исследований для подавления биосинтеза металлопротеиназы (ММП) наиболее часто используют РНК-интерференцию. Для этого культивируемые клетки человека трансфицируют shРНК (малой ингибирующей РНК/ small hairpin RNA), которая специфичным образом взаимодействует с мРНК выбранного гена. Их взаимодействие приводит к инактивации мРНК и блокирует биосинтез кодируемого ею белка на

рибосомах. **Целью** данной работы было получить вектор для экспрессии shРНК, которую можно было бы использовать в качестве отрицательного контроля при проведении экспериментов по РНК-интерференции *MMP12* человека.

Материалы и методы

Обработку вектора рестрикционными эндонуклеазами *Bam*HI и *Eco*RI (10 единиц каждой) проводили в течение часа в буферном растворе R (ThermoFisher, США) при 37°C. При этом, объем добавленных ферментов не превышал 10% общего объема реакционной смеси. По окончании реакции рестрикционные эндонуклеазы инактивировали нагреванием (80°C; 20 мин). Для разделения получившихся фрагментов ДНК готовили гель, содержащий 1% агарозы, буферный раствор TAE (40 mM Трис, 20 mM уксусная кислота, 1 mM ЭДТА, pH 7.6) и 0.5 мкг/мл бромистого этидия. Для утяжеления образцов, а также для того, чтобы иметь возможность контролировать электрофорез визуально, к образцам добавляли 0.1% раствор бромфенолового синего, который содержал 40% сахарозу и 60 mM ЭДТА (6x). По окончании электрофореза фрагмент ДНК, необходимый для последующей работы, вырезали из геля острым лезвием и переводили в водный раствор при помощи “стеклянных бус” (т.н. “glass milk”), как было описано ранее [6]. Для получения двухцепочечной ДНК из комплементарных одноцепочечных олигонуклеотидов пробирку с образцами олигонуклеотидов (9 пмоль каждого), растворенными в буферном растворе TE (10 mM Трис-HCl, 1 mM ЭДТА, pH 8.0), переносили на водяную баню (общий объем 1 литр) и оставляли остывать до комнатной температуры (~30 мин). Лигирование полученного путем отжига двухцепочечного олигонуклеотида и очищенного из геля фрагмента ДНК проводили в соотношении 10 : 1 при помощи фермента T4 ДНК лигазы (“ThermoFisher Scientific”, США) из расчета 7.5 единиц лигазы на 1 мкг ДНК на ледяной бане в течение 16-18 часов.

Для получения компетентных клеток *E. coli* небольшую аликвоту бактериальной суспензии (60 мкл) разводили в 6 мл среды LB [7], содержащей антибиотик-тетрацилин (12.5 мкг/мл) и инкубировали на качалке в течение 1 часа (37°C, 160 об/мин). По окончании инкубации бактерии находились во льду в течение 10 мин. После этого, их осаждали центрифугированием (13200g, 30 сек, 4°C). Удалив надосадочную жидкость, бактерии ресуспендировали в 350 мкл 0.1M CaCl₂ и инкубировали во льду в течение 40 мин. Затем их снова осаждали центрифугированием и ресуспендировали осадок в свежей порции 0.1M CaCl₂ (200 мкл).

Для проведения трансфекции компетентных клеток продуктами лигазной реакции небольшую аликвоту реакционной смеси (10 мкл) добавляли к суспензии компетентных клеток. После этого клетки инкубировали во льду в течение 30 мин. По

окончании инкубации клетки подвергали тепловому шоку (42°C; 2 мин) и быстро переносили назад – в лед. Затем, после 5 мин инкубации во льду, к клеткам добавляли 1 мл среды LB и, не перемешивая, помещали в термостат (37°C) на 1 час. По окончании термостатирования трансформированные бактерии высевали на плотную питательную среду (LB-агар), в которую был добавлен антибиотик-ампициллин (100 мкг/мл), и подращивали при 37°C в течение 14-16 часов. Из числа выросших колоний случайным образом отбирали три клона, границы которых не перекрывались с соседними клонами *E. coli*. Полученные таким образом образцы бактерий наращивали в жидкой питательной среде LB, в которую был добавлен ампициллин, при 37°C в течение 14-16 часов. Перед выделением плазмидной ДНК бактерии осаждали центрифугированием (13200g, 30 сек, 4°C). Выделение плазмидных векторов из осажденных бактериальных клеток проводили при помощи набора реагентов “Plasmid Miniprep” (“Евроген”, Россия) в соответствии с указаниями фирмы-производителя.

Измерения концентрации ДНК проводили на флуориметре Qubit (“ThermoFisher Scientific”) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Наличие сайтов ДНК, чувствительных к рестрикционным эндонуклеазам *Bam*HI и *Eco*RI в полученных векторах подтверждали при помощи электрофореза в 1% агарозном геле. Примерно за час до нанесения на гель образцы обрабатывали одной из указанных рестрикционных эндонуклеаз или обеими рестриктазами одновременно. Электрофорез проводили, как описано выше.

Чтобы проверить присутствует ли клонированная последовательность ДНК в полученных векторах, небольшие аликвоты каждого образца (~10 нг ДНК) амплифицировали со специфичными праймерами EXT-F: 5'-ACG-TGA-AAT-GTC-TTT-GGA-TTT-GGG-3' и EXT-R 5'-CAG-AGA-GAC-CCA-GTA-GAA-GCA-3'. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 2% агарозном геле, как описано выше. Проверку правильности клонирования выбранной последовательности ДНК в экспрессионный вектор проводили при помощи метода автоматического секвенирования ДНК в сервисном центре компании “Евроген”.

Результаты

Для проведения молекулярного дизайна контрольной shРНК использовали последовательность 5'-gga-aac-att-ata-tca-cct-a-3', которая входит в состав второго экзона кодирующего *MMP12* гена [8]. Эта последовательность (Рис. 1) является частью специфичной к *MMP12* shРНК, клонированной нами ранее в вектор pGPV-17019250-MMP12 – для ее экспрессии в клетках человека [9].

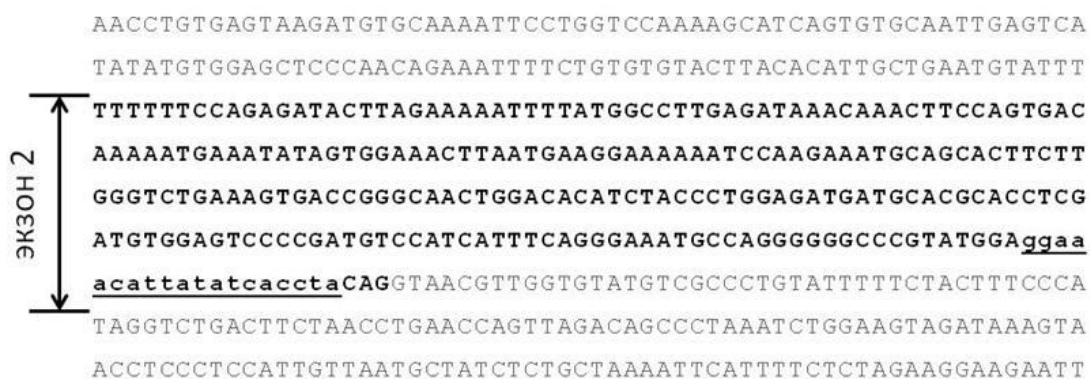


Рисунок 1. Расположение фрагмента ДНК, выбранного для дизайна контрольной shPHK, в последовательности гена MMP12 человека.

Участок, относящийся к специфичной shPHK набран строчными буквами и подчеркнут. Последовательности соседних интронов обозначены серым цветом.

Вначале при помощи общедоступных электронных ресурсов, принадлежащих корпорациям GenScript (США) [10] и InvivoGen (США) [11], мы получили два альтернативных фрагмента кДНК (Таблица 1) и исследовали их свойства. При этом мы сравнили нуклеотидный состав этих последовательностей, определили содержание в них "G" и "C", а также количество нуклеотидных повторов (четыре одинаковых нуклеотида подряд и более). Затем, при помощи электронного ресурса "OligoCalc" мы проверили, могут ли тестируемые ДНК образовывать элементы вторичной структуры (т. н. "внутренние димеры" и

"шпильки") [12]. После этого, используя электронный ресурс "blastn suite" (США) [13], мы определили степень гомологии каждой из полученных нами кДНК с кДНК других генов. Наконец, при помощи электронного ресурса "Palindromic Sequences Finder" (NovoPro, Китай) [14] мы проверили содержат ли последовательности тестируемых кДНК палиндромные сиквенсы из шести и более нуклеотидов. Результаты проведенной проверки показали, что последовательность ДНК №2 (Таблица 1) не может быть использована в дальнейшей работе, потому что в ее составе находится палиндром. В силу этого, для дизайна последовательности, кодирующей контрольную shPHK, мы выбрали последовательность №1 (Таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительный анализ последовательностей кДНК, предложенных для дизайна контрольной (scramble) sh-PHK MMP12

Параметр	исходная кДНК	GenScript (№1)	InvivoGen (№2)
Сиквенс	ggaacattatatcaccta	atccgtaataaccgaataa	gccaataaactcgattaat
Размер, п.н.	19	19	19
Нуклеотидный состав	G – 2; C – 4; A – 8; T – 5;	G – 2; C – 4; A – 8; T – 5;	G – 2; C – 4; A – 8; T – 5;
Образование шпилек	нет	нет	нет
Образование димеров	нет	нет	нет
Дифференциальная термостабильность	нет	нет	нет
Повторяющиеся нуклеотиды*	нет	нет	нет
Максимальная гомология, %	100% (MMP12)	63% (SLC25A31)	73% (PAPSS1)
Палиндромы**	нет	нет	A ₁₄ TTAAT ₁₉

п.н. – пар нуклеотидов; международные названия генов, обладающих наибольшей гомологией с указанными последовательностями, приведены в скобках [13]; * - наличие участков из четырех нуклеотидов и более; ** - наличие участков из 6 нуклеотидов и более.

Дизайн shPHK проводили при помощи электронного ресурса "Design hairpin insert" (InvivoGen) [15]. Олигонуклеотид, кодирующий контрольную shPHK (Рис. 2), представлял собою двухцепочечную ДНК. Верхняя половина клонированной последовательности состояла из нескольких участков: фрагментов сайтов рестрикции EcoRI и BamHI с выступающими

концами, которые были необходимы для клонирования олигонуклеотида в вектор pGPV-17019250, последовательности, кодирующей shPHK (т.н. "смысловой последовательности"), и комплементарной ей последовательности (т.н. "антисмысловой последовательности"). В середине сиквенса, т.е. между "смысловой" и "антисмысловой" последовательностями

располагался некоплементарный участок ДНК, необходимый для образования "шпильки". В свою очередь, нижняя (антипараллельная)

последовательность кДНК была комплементарна верхней за исключением участков, относящихся к полусайтам рестрикции EcoRI и BamHI.

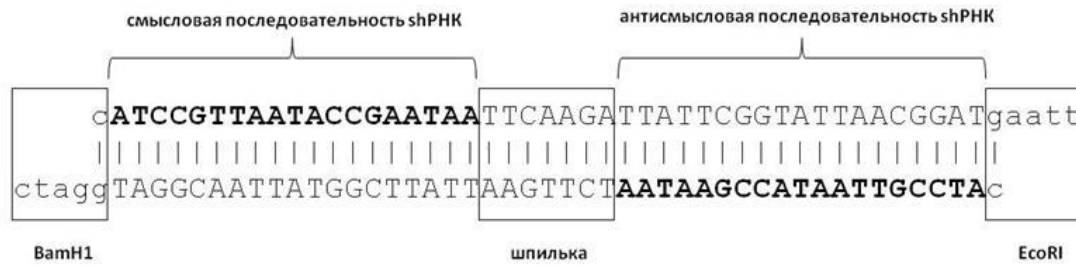


Рис. 2. Последовательность двухцепочечного олигонуклеотида, кодирующего контрольную shРНК, выбранного для клонирования.

Фрагменты сайтов рестрикции BamHI и EcoRI расположены с левого и с правого краев сиквенса, соответственно, и заключены в рамку (см. объяснения в тексте).

Стратегия по клонированию полученной последовательности в вектор pGPV-17019250 (7,911 н.п.) заключалась в следующем. Вначале мы обработали вектор pGPV-17019250

рестрикционными эндонуклеазами EcoRI и BamHI и разделили образовавшиеся фрагменты ДНК (7,852 и 59 н.п.) при помощи электрофореза в 1% агарозном геле (Рис. 3). После этого, используя острое лезвие, мы вырезали нужный для проведения клонирования фрагмент ДНК (7,852 н.п.) и провели его очистку при помощи "стеклянных бус".

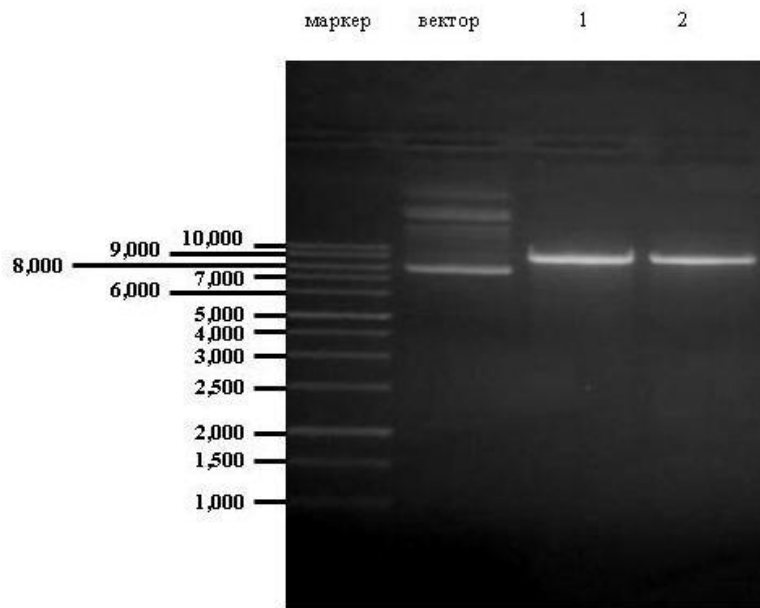


Рис. 3. Разделение фрагментов вектора pGPV-17019250 после его обработки рестрикционными эндонуклеазами BamHI и EcoRI. Слева – направо: Дорожка 1 - 1 кВ маркеры ДНК (слева от геля приведены размеры каждого из фрагментов в п.н.); Дорожка 2 - вектор, необработанный рестрикционными эндонуклеазами; Дорожки 3 и 4 - фрагмент вектора (7,852 п.н.), необходимый для клонирования.

Полученный электрофоретически чистый фрагмент вектора лигировали с описанным выше двухцепочечным олигонуклеотидом (Рис. 2). По окончании лигирования мы провели трансфекцию компетентных клеток *E. coli* продуктами лигазной реакции с последующей селекцией трансфицированных клеток на среде, содержащей

ампициллин. Согласно полученным результатам, примененная в работе методика позволила нам получить более сотни клонов трансфицированных клеток, устойчивых к ампициллину (Рис. 4), что свидетельствует о высокой эффективности проведенной нами трансфекции.

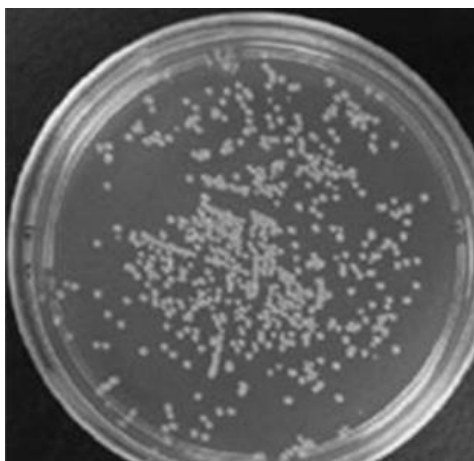


Рис. 4. Устойчивые к ампициллину клетки *E. coli*, полученные после трансфекции продуктами лигационной реакции.

Проверка плазмидной ДНК, полученной из трех случайным образом отобранных клонов, показала присутствие сайтов, чувствительных к рестрикционным эндонуклеазам *VamH1* и *EcoRI*, т.е. участков ДНК, по которым, собственно, и было проведено клонирование (Рис. 5а). Амплификация плазмидной ДНК со специфичными праймерами методом полимеразной цепной реакции,

подтвердила присутствие продукта реакции необходимого нам размера (154 н.п.) в каждом из исследованных образцов (Рис. 5б). Наконец, анализ одного из этих образцов, выполненный методом автоматического ДНК секвенирования, подтвердил, что выделенный нами из *E. coli* вектор действительно содержал последовательность, кодирующую контрольную *shRNA* (Рис. 6).

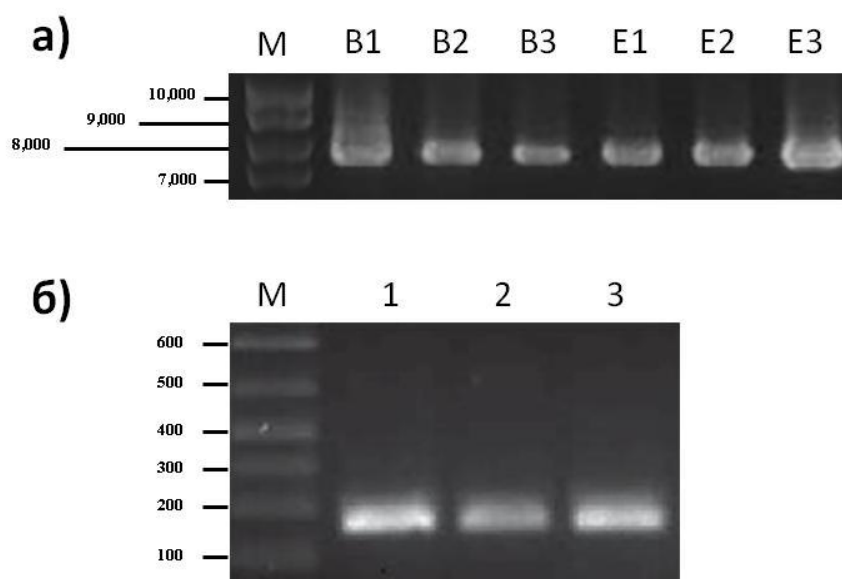


Рис. 5. Анализ полученной плазмидной ДНК. а) обработка рестрикционными эндонуклеазами *VamH1* и *EcoRI*. М - 1 кВ маркеры ДНК; В1-В3 – образцы плазмидной ДНК, обработанные *VamH1*; Е1-Е3 – образцы плазмидной ДНК, обработанные *EcoRI*; б) амплификация плазмидной ДНК со специфичными праймерами *EXT-F* и *EXT-R* (см. раздел "Материалы и методы"). М - 100 б.р. маркеры ДНК; Номера дорожек (1-3) соответствуют номерам тестируемых клонов.

Размеры фрагментов ДНК в маркерах указаны слева от соответствующей иллюстрации.



Рис. 6. Результаты секвенирования образца плазмидной ДНК из выбранного клона *E. coli*. На рисунке показаны: клонированная последовательность ДНК, а также близлежащие регуляторные элементы вектора (промотор H1 для экспрессии shРНК и укороченные повторы LTR вируса иммунодефицита человека, HIV-1). Последовательности праймеров, использованных для проведения секвенирования, приведены в разделе “Материалы и методы”.

Обсуждение

Природные ингибирующие РНК необходимы для регуляции биосинтеза белка. Их взаимодействие мРНК приводит к ее деградации и, в свою очередь, предотвращает биосинтез целевого белка, то есть того белка, который она кодирует. Этот процесс называется РНК-интерференцией. Синтетические ингибирующие РНК (например, shРНК) удобно использовать в экспериментальной работе с аналогичной целью, т.е. для подавления экспрессии конкретного гена. Например, РНК-интерференция может потребоваться в той ситуации, когда исследуемый ген является частью генного кластера. Такой кластер может включать в себя несколько различных генов с согласованной регуляцией. Тогда, поскольку гены кластера регулируются в составе группы, избирательное “выключение” одного из этих генов без применения РНК-интерференции может оказаться весьма нетривиальной задачей.

Искусственно созданные гены shРНК широко применяются в медицинской промышленности. На их основе создают лекарственные препараты [16] и вакцины [17]. При этом, необходимо помнить, что чем больше shРНК экспрессирует клетка, тем больше вероятность того, что shРНК будет взаимодействовать неспецифично с мРНК других генов. Прежде всего, такое взаимодействие может произойти, когда последовательности двух разных мРНК гомологичны, т.е. их сиквенсы в значительной степени совпадают друг с другом. В англоязычной литературе этот вид неспецифических взаимодействий называют “off target effects”.

Для того, чтобы отличить неспецифичные эффекты от специфичных, сравнивают две разновидности культивируемых клеток. Первая – экспрессирует shРНК к нужному гену (т.н. специфичную shРНК). Вторая – экспрессирует контрольную shРНК. Как правило, контрольная shРНК имеет тот же самый нуклеотидный состав, что специфичная shРНК (Таблица 1), но при этом порядок расположения нуклеотидов в контрольной shРНК подобран таким образом, чтобы она не

могла специфично взаимодействовать с уже известными мРНК человека, в том числе и с мРНК нужного гена. По этой причине, для экспериментов по РНК-интерференции *MMP12* человека нам было необходимо провести молекулярный дизайн контрольной shРНК и клонировать кодирующую ее последовательность ДНК в экспрессионный вектор.

Для решения этой задачи мы использовали общедоступные электронные ресурсы [10, 11], чтобы установить две альтернативные последовательности кДНК (комплементарной ДНК). Исследовав свойства обеих кДНК, т.е., сравнив их состав, структуру и дифференциальную термостабильность (Таблица 1), мы выбрали одну из последовательностей (последовательность №1) и клонировали ее в экспрессионный вектор pGPV-17019250. После этого, используя метод автоматического ДНК секвенирования, мы подтвердили, что полученный нами вектор pGPV-17019250-MMP12с содержал нужный для наших экспериментов сиквенс (Рис. 6). В дополнение к сказанному мы хотели бы подчеркнуть, что последовательность №2, также представленная в Таблице 1, не подходила для нашей работы, потому что она содержала палиндром A₁₄TT-AAT₁₉. Кроме того степень ее гомологии к одной из известных мРНК человека (*PAPSS1* мРНК) оказалась на 10% больше аналогичного показателя для последовательности №1.

Экспрессионный вектор pGPV-17019250, который мы использовали в нашей работе, является генетически модифицированным лентивирусом, из генома которого были удалены гены, непосредственно связанные с инфекционным процессом. Вместо них в геном pGPV-17019250 были добавлены гены, которых в геноме вируса дикого типа не было. Например, для воспроизводства вектора в *E. coli* был добавлен фактор устойчивости к ампициллину *AmpR*, а для удобства отбора трансдуцированных лентивирусами клеток человека – фактор устойчивости к пурамицину (*PuroR*) и флуоресцентный белок *CopGFP*. Конкретно,

фактор устойчивости к пурамицину был необходим для того, чтобы трансфецированные клетки могли расти и размножаться на селективной среде, в которую добавлен пурамицин, а флуоресцентный белок *CopGFP* – для того, чтобы иметь возможность контролировать трансдукцию визуально, т.е. наблюдать в микроскоп изменения флуоресценции инфицированных клеток во времени.

Непосредственно для клонирования выбранной последовательности (Рис. 2) мы использовали "сайты рестрикции" *EcoRI* и *BamHI*, поскольку в этом случае обработка вектора эндонуклеазами не затрагивает его близлежащие регуляторные элементы: 5'-LTR – сиквенс и промотор *H1*. Целостность промотора *H1* важна, потому что он должен будет регулировать экспрессию *shPNC* в инфицированных клетках человека. В свою очередь, последовательность 5'-LTR необходима для интеграции вирусной ДНК в геном инфицированной клетки.

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности трансформации *E. coli*, в ходе которой нам удалось получить более сотни клонов трансфецированных клеток (Рис. 4). Отобрав случайным образом три бактериальных клона, мы показали, что находящиеся в них вектора содержат клонированную нами последовательность ДНК. В этой связи, необходимо отметить, что во-первых, в ходе клонирования сохранилась целостность "сайтов рестрикции" *BamHI* и *EcoRI*, по которым мы клонировали выбранную нами последовательность (Рис. 5а). Проверка целостности сайтов рестрикции была необходима для того, чтобы, убедиться в отсутствии мутаций, которые могли появиться в ДНК в процессе клонирования. Для этого мы получили две серии образцов (по три образца в каждой серии), обработав плазмидную ДНК из отобранных клонов одним из упомянутых выше ферментов, и разделили полученные в ходе реакции фрагменты ДНК методом электрофореза. Согласно полученным нами результатам, обработка тестируемых образцов привела к образованию линейной формы вектора. При этом ее подвижность соответствовала подвижности фрагмента ДНК ожидаемого размера (~7.8 тыс. п.н.). В этом можно убедиться, сравнив Рис. 3 и 5а. Кроме того, используя метод полимеразной цепной реакции, мы амплифицировали фрагмент вектора со специфичными праймерами *EHT-F* и *EHT-R*. Размер полученного нами продукта реакции совпадал с расчетным значением ~150 п.н. (Рис. 5б), т.е., предположительно, содержал клонированную нами последовательность ДНК.

Появление мутаций при проведении лигирования – сравнительно нечастое явление, в особенности, если учесть, что в современной лабораторной практике в подавляющем большинстве случаев используют генетически модифицированные ферменты с улучшенными свойствами. При этом в литературе описаны

ситуации, когда при взаимодействии с Т4 ДНК лигазой, в молекуле ДНК, действительно, могут появляться мутации. Например, во время заражения бактерий бактериофагом Т4 одноименная лигаза бактериофага, помимо своей основной активности, катализирует удаление из ДНК поврежденных оснований, которые могут случайно там оказаться [18].

В экспериментах, подобных нашему, наиболее вероятны повреждения в последовательности двухцепочечного олигонуклеотида, клонированного в вектор. Во-первых, мутации в использованной нами синтетической ДНК могли появиться из-за технических проблем в процессе синтеза олигонуклеотидных последовательностей из коммерческих реагентов. Во-вторых, необходимо помнить, что эффективность работы Т4 ДНК лигазы существенно снижается при уменьшении концентрации АТФ в буферном растворе, который используют для лигирования. Например, при многократном замораживании и оттаивании буферного раствора в нем происходит снижение концентрации АТФ [19]. В этом случае, наибольшему риску подвергаются т.н. "липкие" концы ДНК, т.е. те ее участки, которые находятся в непосредственном контакте с ферментом.

Наконец, нам надо было убедиться в том, что сиквенс клонированной последовательности точно совпадает с сиквенсом, выбранной нами для клонирования кДНК. Для решения этой задачи мы провели секвенирование одного из выбранных нами ранее трех образцов плазмидной ДНК. В этом эксперименте мы использовали уже упомянутую выше пару праймеров. Это означает, что мы секвенировали ДНК в обоих направлениях, причем обе секвенированные последовательности содержали клонированный нами фрагмент. Кроме этого, секвенированные нами последовательности перекрывались друг с другом, что позволило нам определить, как именно клонированный олигонуклеотид соединен с вектором *pGPV-17019250*. В результате нам удалось подтвердить, что секвенированный участок, действительно, содержит последовательность гена, который кодирует контрольную *shPNC* (Рис. 6).

В заключение, мы хотели бы отметить, что полученный нами вектор *pGPV-17019250-MMP12c* содержал последовательность, кодирующую контрольную *shPNC* (*MMP12c shPNC*). Таким образом, этот вектор можно использовать в экспериментах по РНК-интерференции *MMP12* человека для создания отрицательного контроля. Нами были также получены клоны *E. coli*, для наработки вектора *pGPV-17019250-MMP12c* в бактериях. В дальнейшем мы планируем использовать вектор *pGPV-17019250-MMP12c* в экспериментальных исследованиях псориаза и рака кожи.

Список литературы

1. Tewari A., Grys K., Kollet J., Sarkany R., Young A.R. Upregulation of MMP12 and its activity by UVA1 in human skin: potential implications for

- photoaging // *J. Invest. Dermatol.* 2014. V. 134. № 10. P. 2598 – 2609.
2. Stawski L, Haines P, Fine A, Rudnicka L, Trojanowska M. MMP-12 deficiency attenuates angiotensin II-induced vascular injury, M2 macrophage accumulation, and skin and heart fibrosis // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 10. e109763.
3. Zhang Z, Zhu S, Yang Y, Ma X, Guo S. Matrix metalloproteinase-12 expression is increased in cutaneous melanoma and associated with tumor aggressiveness // *Tumour Biol.* 2015. V. 36. № 11. P. 8593 – 8600.
4. Mogulevtseva, J.A., Mezentsev, A., Bruskin S.A., The Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Psoriasis, in *A Closer Look at Metalloproteinases.* Hauppauge, NY. Nova science publishers, 2019.
5. Koolwijk P, Sidenius N, Peters E, Sier C.F., Hanemaaijer R, Blasi F., van Hinsbergh V.W. Proteolysis of the urokinase-type plasminogen activator receptor by metalloproteinase-12: implication for angiogenesis in fibrin matrices // *Blood.* 2001. V. 97. № 10. P. 3123 – 3131.
6. Vogelstein B., Gillespie D. Preparative and analytical purification of DNA from agarose // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. V. 76. № 2. P. 615 – 619.
7. Bertani G. Lysogeny at mid-twentieth century: P1, P2, and other experimental systems // *J. Bacteriol.* 2004. V. 186. № 3. P. 595 – 600.
8. Hammond M. P., Birney E. Genome information resources – developments at Ensembl // *Trends Genet.* 2004. V. 20. № 6. P. 268 – 272.
9. Бондарь В., Мезенцев А.В. Клонирование последовательности shРНК, специфичной к эластазе макрофагов, в экспрессионный вектор рGPV-17019250 // *Евразийский Союз Ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки.* 2021. № 7. С. 29–36.
10. Online Application to design scrambled sequence [Electronic resource]. URL: <https://www.genscript.com/ssl-bin/app/scramble> (Accessed at 18.01.2022).
11. Scrambled siRNA [Electronic resource]. URL: <http://www.invivogen.com/sirnazard/scrambled.php> (Accessed at 18.01.2022).
12. Oligo Calc [Electronic resource]. URL: <http://biotools.nubic.northwestern.edu/OligoCalc.html> (Accessed at 18.01.2022).
13. blastn suite [Electronic resource]. URL: https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch (Accessed at 18.01.2022).
14. Palindromic Sequences Finder [Electronic resource]. URL: <https://www.novoprolabs.com/tools/dna-palindrome> (Accessed at 18.01.2022).
15. Design hairpin insert [Electronic resource]. URL: <https://www.invivogen.com/sirnazard/construct.php> (Accessed at 18.01.2022).
16. Kristen A.V., Ajroud-Driss S., Conceição I., Gorevic P., Kyriakides T., Obici L. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. // *Neurodegener Dis. Manag.* 2019. V. 9. № 1. P. 5-23.
17. Geall A.J., Verma A., Otten G.R., Shaw C.A., Hekele A., Banerjee K., Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012. V. 109. № 36. P. 14604 – 14609.
18. Bogenhagen D.F., Prinz K.G. The action of DNA ligase at abasic sites in DNA // *J. Biol Chem.* 1998. V. 273. № 14. P. 7888-7893.
19. Green, M.R., Sambrook J. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual: 4th ed.* Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. P. 235-239.

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ**СИНТЕЗ КАРБОКСИЛАТОВ МЕТАЛЛОВ И ИЗУЧЕНИЕ В НИХ ЗАВИСИМОСТЬ СОСТАВ - СТРОЕНИЕ – СВОЙСТВА**

*Гасанова Саадат Сулиддин кызы
Диссертант Гянджинского отделения
Азербайджанского Национального
АКАДЕМИИ НАУК*

SYNTHESIS OF NEW METAL CARBOXYLATES AND STUDY OF THE COMPOSITION-STRUCTURE-PROPERTIES DEPENDENCE IN THEM

*Qasanova S.C.
Dissertant of the Ganja branch of
the Azerbaijan National Academy of Sciences.*

ABSTRACT

A new biologically active complex in the composition of $(4 - \text{H}_2\text{N} , 2 - \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_3\text{COO})_2 \text{Co} 4\text{H}_2\text{O}$ synthesized and studied by IR spectroscopy, X-ray, thermography and crystal and molecular structure were deciphered in an automatic diffractometer. It was found that central $\text{Co}(\text{II})$ atom is coordinated with the ligand in a monodentate manner. The new complex was tested during germination and development corn seeds.

Keywords: derivatives of benzoic acid, carboxylates of metals, ionic structure, relationship of biological activity with structure, complexes of cobalt with para-aminosalicylic acid.

Ключевые слова : производные бензойной кислоты , карбоксилаты металлов, ионный комплекс, связь биологической активности со структурой, комплекс кобальта пара-амино-салициловой кислоты.

За последние годы в области биологически активных препаратов достигнуты значительные успехи. Медицина и сельского хозяйство обогатилась огромным количеством новых биоактивных и лекарственных препаратов.

Как известно ,молекулы веществ , активных в качестве химиотерапевтических и аутоактивно подобных средств , должны удовлетворять определенному требованию: некоторые часть их поверхности должны быть плоской чтобы проникнуть в живую клетки: его молекулы должны содержать достаточное число атомов водорода, способных ионизоваться или образовывать водородные связи группами $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ и $-\text{SH}$; после образование комплексов металлов один из вышеуказанных групп оставался свободном виде.

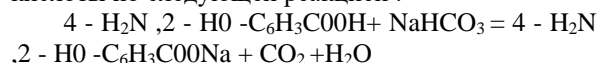
Расшифровка кристаллических структур комплексов микроэлементов $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Mn}(\text{II})$, с биоактивными производными бензойной кислоты как пара-аминобензойная кислота [1,2], салициловая кислота [3], пара- гидроксibenзойная кислота [4] показывает ,что металл,входящий в комплекс существенным образом изменяет реакционную способность органического лиганда: изменяет распределения электронов в лиганде; маскирует химически активных центров лиганда; искажает стереохимическую форму комплекса в

плоскую сторону для проникновения через мембраны клеток.

Исследованные нами в качестве биоактивного лиганда пара-аминосалициловая кислота - $4 - \text{H}_2\text{N}$, $2 - \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_3\text{COOH}$ отвечает выше изложенными требованиями. Пара-аминосалициловая кислота и его натриевая соль применяется в медицине против туберкулёза [5]. Имеющий в составе аминокислоты- NH_2 и гидроксид - OH группы пара-аминосалициловой кислоты по строения и состава очень сходны аминокислотами. По этому комплекс пара-аминосалициловая кислота с жизненно важным микроэлементом как $\text{Co}(\text{II})$ будут проявлять биологически активность.

Синтезирован новый комплекс бис –(пара-аминосалицилато) $\text{Co}(\text{II})$ тетрагидрат $(4 - \text{H}_2\text{N} , 2 - \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_3\text{COO})_2 \text{Co} 4\text{H}_2\text{O}$ применялись при прорастания семян кукурузы и развитая и продуктивность растений.

Новый комплекс синтезирован следующим способом. С начало получен натриевый соль кислоты по следующей реакцией :



3.5 (0.02 мол) Na пара-аминосалицилат растворяется в 100 мл горячей дистиллированной воде и добавляется горячий раствор $(50 - 60^\circ)$ 2,87 г (0,01 мол) $\text{CoSO}_4 7\text{H}_2\text{O}$

Межатомные расстояния, d, Å Таблица -1

Связь	d, Å	Связь	d, Å	Связь	d, Å
Co-O(1)	2,38(1)	C(10)-O(11)	1,29	C(12)-C(13)	1,38(2)
Co-O(2)	2,52(1)	C(10)-C(11)	1,39(3)	C(13)-C(14)	1,44(2)
Co-O(10)	2,48(1)	C(11)-C(12)	1,42(3)	C(14)-C(15)	1,37(2)
C(10)-O(10)	1,21(3)	C(12)-O(12)	1,47(3)	C(15)-C(16)	1,44(3)

Валентные углы, ω, градус Таблица - 1

УГЛЫ	ω°	УГЛЫ	ω°	УГЛЫ	ω°
O(1)-Co-O(10)	88,9(5)	C(10)-C(11)-O(12)	120(1)	C(12)-C(14)-N(14)	120(1)
O(2)-Co-O(1)	88,5(4)	C(11)-C(12)-O(12)	122(2)	N(14)-C(14)-C(15)	118(2)
Co-O(10)-C(10)	154,9(5)	O(12)-C(12)-C(13)	113(3)	C(14)-C(15)-C(16)	120(1)
O(10)-C(10)-O(11)	119(1)	C(11)-C(12)-C(13)	117(2)	C(11)-C(16)-C(15)	122(1)
O(10)-C(10)-O(1)	122(2)	C(12)-C(13)-C(14)	124(3)	C(10)-C(11)-C(16)	118(2)

Динамика прорастания семьи кукурузу при лабораторных условиях

Дни хелатные соединения	11.04201 7	12.04201 7	13.04201 7	15.04201 7	17.04201 7	19.04201 7	21.04201 7
(4-H ₂ N-C ₆ H ₄ COO) ₂ Cu · 3H ₂ O	12,6	17	20,1	35,6	36,2	39,5	42,8
(4-H ₂ N-C ₆ H ₄ COO) ₂ Co · 4H ₂ O	9,8	10,9	14,4	22,8	24,3	25,8	29,7
(4-H ₂ N-C ₆ H ₄ COO) ₂ Fe · 3H ₂ O	13,2	17,3	20,9	23,5	27,5	30,6	33,5
(4-H ₂ N-C ₆ H ₄ COO) ₂ Mn · 4H ₂ O	8,4	12,2	17,3	24,5	31,45	36,5	41,3
(4-H ₂ N, 2-НО-C ₆ H ₄ COO) ₂ Cu · 4H ₂ O	9,5	16,3	18,6	22,8	30,6	35,5	39,4
(4-H ₂ N, 2-НО-C ₆ H ₄ COO) ₂ Mn · 4H ₂ O	6,7	7,8	11,3	16,5	19	23,9	28,7
(4-H ₂ N, 2-НО-C ₆ H ₄ COO) ₂ Fe · 3H ₂ O	12,9	17,2	21	24,5	27	28,2	31,5
(4-H₂N, 2-НО-C₆H₃COO)₂Co · 4H₂O	16,2	21,5	25,5	38	40,9	42	43,5
H ₂ O	7,5	10,2	12,5	16,2	21,5	24,5	26,5

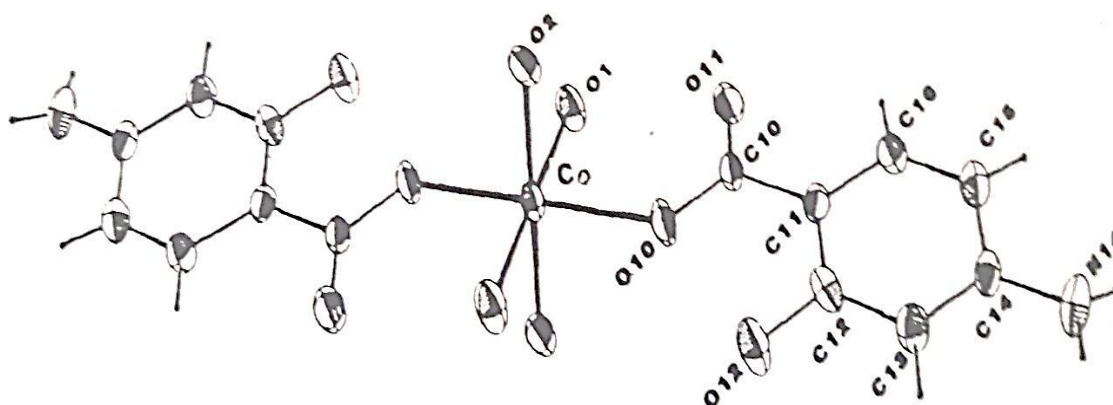


Рис.1. кристаллическая и молекулярная структура пара – аминosalисилата Co(II)

Синтезированный нами новый комплекс Co (II) изучен методом ИК-спектроскопии на Фурье спектрометре Инфралюм ФТ-2 в области 400-4000 см⁻¹. Установлено, что при образовании комплекс

наблюдается полосы поглощения асимметричных валентных колебаний карбоксильной группы $\nu(\text{COO})$ наблюдается в области 1580 см^{-1} , свидетельствует монокристаллической связью металл-лиганд. Наблюдается полоса поглощения в области 825 см^{-1} свидетельствует координации металла с молекулами воды.

Новый комплекс также изучено термогравиметрическим методом на автоматическом дифрактометре NETSCH-409 PC/PG в атмосфере азота в температурном интервале $20-100^\circ\text{C}$ со скоростью 10 К/мин .

Термогравиметрический анализ комплекса Co(II) показывает, что термическое разложение происходит в четырёх стадиях. Первая стадия соответственно температурному интервалу $120-200^\circ\text{C}$, сопровождается глубоким эндотермом. Это максимум соответствует удалению 4 молекулы воды. Второй этап наблюдается в температурном интервале $210-365^\circ\text{C}$, сопровождается сильным эндотермом свидетельствующим устойчивому промежуточному соединению. На третьей стадии процесса термолитиза в температурном интервале $370-930^\circ\text{C}$ происходит инкрустация комплекса карбоната Co(II) . Четвёртой стадии соответствует образованию оксида кобальта.

Рентгенографический анализ проводился в автоматическом дифрактометре Bruker-phazer 49-2k.

Установлено, что новый комплекс пара-аминосалицилатов Co(II) является

УДК 54.05'06

кристаллическом состоянии. Высокие пики находятся под малых углов ($2\theta=10-20^\circ$) и свидетельствует о большом объёме кристаллической решётки и низкосимметрической сингонии монокристаллов, которые доказано по рентгеноструктурному анализу (рис 1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Самедов Х.С., Мовсумов Э.М., Амирасланов И.Р. Строение солей металлов с *p*-аминобензойной кислотой. Кристаллохимия неорганических и органических соединений. Кишинёв "Штиница", 1982, стр. 111-131.

2. Амирасланов Н.Р., Мовсумов Э.М., Наджафов Г.Н. Кристаллическая и молекулярная структура дн-(*p*-аминобензойной) тетрааква кобальта Co(II) . * Структур. Химии, 1979, N6, стр. 1075-1079

3. Braga D., Greiponi F., Maini L. Cryst. Eng. Comm 2008, 10, p 469-471

4. Наджафов Г.Н., Мамедов Э.М. Рентгенструктурные исследования *p*-оксибензоатов магния кобальта. Доклад АН Азерб ССР, 1980, т. 36, N5, стр. 36-39.

5. Yamamoto S and Metha P Para-aminosalicylic acid with medical preparates. Patent Japan, 2014, N4, p 1148-1154.

6. Накамато М. ИК-спектры координированных и неорганических соединений. Перевод. Москва 1991, 560 стр.

ПОЛУЧЕНИЕ ЧЕРНИЛ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ПАЛЛАДИЯ С ЦЕЛЬЮ ВОЗМОЖНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПЕЧАТНОЙ ЭЛЕКТРОНИКЕ

Рустамова Е.Г.

ООО «НПО «ГРАФЕНИКА»,
Россия, 107143, г. Москва, ул. Пермская, 1, 7-8,

Кагирина М.С.

ООО «НПО «ГРАФЕНИКА»,
Россия, 107143, г. Москва, ул. Пермская, 1, 7-8

Губин С.П.

*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук,
Россия, г. Москва 119991, Ленинский пр-т, 31*

PREPARATION OF INK BASED ON PALLADIUM NANOPARTICLES FOR POSSIBLE USE IN PRINTED ELECTRONICS

E.G. Rustamova

*Grafenika LLC,
1 Permskaya St, Bld 7-8, Moscow, 107143, Russia*

M.S. Kagirina

*Grafenika LLC,
1 Permskaya St, Bld 7-8, Moscow, 107143, Russia*

S.P. Gubin

*Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
31 Leninsky pr., Moscow, 119991*

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.94.1594

АННОТАЦИЯ

В работе рассмотрена возможность получения токопроводящих чернил на основе наночастиц палладия, полученных полиольным методом. Состав чернил адаптирован для применения в печатной

электронике. Чернила содержат 20 массовых% палладия, имеют вязкость 17-20 сП и поверхностное натяжение 35-38 Н/м. В ходе термической обработки удельное поверхностное сопротивление наноструктур палладия меняется от 0,38 до 0,07 Ом/кв. Эти и другие характеристики, такие, как высокая стабильность и хорошая смачиваемость подложки, обеспечивают возможность использования наночернил палладия в принтерной печати.

ABSTRACT

The paper considers the possibility of obtaining conductive inks based on palladium nanoparticles obtained by the polyol method. The ink composition is adapted for use in printed electronics. The ink contains 20 wt% palladium, has a viscosity of 17-20 cP and a surface tension of 35-38 N/m. During thermal treatment, the sheet resistance of palladium nanostructures changes from 0.38 to 0.07 Ohm/sq. These and other characteristics, such as high stability and good wettability of the substrate, enable the use of palladium nano-ink in printer printing.

Ключевые слова: синтез, наночастицы палладия, наночернила, печатная электроника.

Keywords: synthesis, palladium nanoparticles, nano-ink, printed electronics.

Введение

Принтерные технологии вызывают все больший интерес для производства электронных устройств, таких как газовые сенсоры [1], транзисторы [2], органические светоизлучающие диоды [3], RFID-метки [4] и др. Проводящие чернила являются одним из важных компонентов печати. В основе таких чернил могут быть различные материалы, такие как проводящие полимеры [5], углерод [6], металлоорганические соединения и металлические наночастицы. [7]. Лидирующее место среди проводящих чернил занимают системы, изготовленные на основе металлических наночастиц. Причина этого состоит в том, что их удельное сопротивление близко к удельному весу материала (в 2–3 раза выше) и значительно ниже, чем у проводящих полимеров и других материалов. В принтерной печати чаще всего используют серебряные наночернила. Серебро обладает неоспоримыми преимуществами с точки зрения электро- и теплопроводности, стойкости к окислению, оптических и антибактериальных свойств. Ранее мы сообщали о возможности использования наночастиц серебра в вводно-органических растворителях в 2D печати [8]. Однако серебро не лишено недостатков: атомы металла способны диффундировать внутрь диэлектрика в условиях повышенной влажности, склонны к образованию темных пленок Ag_2S , что ограничивает применение серебра вблизи серосодержащих материалов (резина). Поэтому создание наночернил на основе наночастиц других драгоценных металлов является важным.

Известно, что металлы платиновой группы проявляют химическую инертность по отношению к составляющим атмосферы, что делает их незаменимыми для изготовления электронных приборов.

Палладий является уникальным элементом платиновой группы, широко применяемым для изготовления конденсаторов, некоторых видов реле, контактов, частей микросхем. Палладий, обладая хорошими антикоррозийными свойствами, улучшает стабильность функционирования деталей в любой среде, в том числе и при значительном повышении температуры. Наиболее активно его применяют в радиоэлектронной, химической, военной, авиакосмической сферах. Ученые проводят научные исследования с целью

расширения областей использования данного драгметалла [9]. Наночастицы палладия используют в виде дисперсий в жидких фазах или закреплёнными на поверхности различных подложек [11].

Цель исследования

Получение наночастиц палладия и материалов на их основе до сих пор остается интересным и значимым. В связи с этим основной целью данной работы являлись синтез и исследование свойств наночастиц палладия, а также получение чернил на их основе для возможного использования в принтерной технологии печати.

Материал и методы исследования

Для выполнения экспериментальной работы использовали следующие материалы: хлорид палладия (хч), гидроксид натрия (хч), поливинилпирролидон (ПВП низкомолекулярный, марка K15), этиленгликоль (ч.д.а.), ацетон (ч.д.а.), этанол (хч), деионизованная вода (удельное сопротивление составляет 18 МОм·см).

Синтез наночастиц палладия проводили на масляной бане в трехгорлой колбе, снабженной обратным холодильником, при непрерывном перемешивании магнитной мешалкой. В реакционный сосуд помещали этиленгликоль, стабилизатор - поливинилпирролидон и незначительное количество гидроксида натрия (для создания слабощелочной среды), после чего включали перемешивание и нагрев. При достижении температуры 120 °С в систему медленно (по каплям) вводили водный раствор хлорида палладия. После того, как весь раствор прекурсора был добавлен, реакционную смесь нагревали до 160 °С и выдерживали при перемешивании 3 ч. В процессе реакции наблюдали изменение цвета от бордового до черного, что свидетельствовало об образовании наночастиц палладия.

По окончании синтеза наночастицы палладия осаждали трехкратным избытком ацетона путем центрифугирования в течение 5 мин при скорости вращения ротора 7000 об/мин. Полученный осадок декантировали и промыли несколько раз этанолом для удаления продуктов реакции и избытка стабилизатора.

Для получения чернил отмытые от примесей наночастицы с помощью ультразвуковой обработки редиспергировали в смеси

этиленгликоля и этилового спирта, взятых в соотношении 4:1 соответственно.

Полученные наночернила палладия наносили на стеклянные подложки методом спинкоутинга. Полученные пленки отжигали при температуре 150, 200, 250 и 300 °С.

Микрофотографии в режиме сканирующей электронной микроскопии получали на автоэмиссионном растровом электронном микроскопе высокого разрешения Zeiss Supra 40 Scanning Electron Microscope with Field Emission cathode Zeiss Supra 40 с рабочим ускоряющим напряжением 25 кВ. Морфология образцов определялась в режиме вторичных электронов детектор вторичных электронов (In-lens SE). Пробоподготовка состояла в нанесении образца дисперсии на наночастиц палладия пипеткой на кремниевую подложку, который после полного высыхания препарата помещали в микроскоп.

Спектры поглощения образцов получали с использованием спектрофотометра Leki SS2107UV (ЗАО «ЛОИП», Россия) в интервале длин волн от 200 до 1100 нм. Рабочие образцы готовились путем 30-ти - кратного разбавления реакционной массы (либо дисперсии наночастиц палладия) деионизованной водой. Объем образца составлял 3 мл, длина оптического пути - 1 см.

Рентгенофазовый анализ (РФА) осуществляли на установке ДРОН-7 с графитовым монохроматором на $\text{CuK}\alpha$ – излучении ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$) с Ni фильтрами.

Концентрацию наночастиц палладия в наночернилах определяли гравиметрическим методом.

Измерение вязкости наночернил палладия проводили на вибрационном вискозиметре AND SV 10A.

Поверхностное натяжение наночернил палладия определяли методом сталагмометрии.

Для измерения поверхностного сопротивления тонких пленок палладия использовали

четырёхзондовый метод. Значение удельного поверхностного сопротивления высчитывали по формуле: $R_s = F \cdot U / I$, где

R_s - значение поверхностного сопротивления, Ом;

F - поправочный коэффициент ($F = \pi / \ln 2 = 4,53236$);

U - значение электрического напряжения, В;

I - значение электрического тока, А.

Результаты исследования и их обсуждение

Наночастицы палладия получали, используя полиольный метод. Одновременно в качестве реакционной среды и восстановителя использовали двухатомный спирт - этиленгликоль. В начале синтеза поливинилпирролидон (ПВП), используемый в качестве стабилизатора, благодаря наличию в структуре гетероциклических пирролидольных групп вступал в донорно-акцепторное взаимодействие с ионами благородного металла, формируя комплексные частицы ПВП- Pd^{2+} . Согласно литературным данным, образование металл-полимерного комплекса осуществляется в результате контакта одного иона палладия с тремя моновенями полимерного лиганда [12]. Таким образом, ионы палладия координировали к молекулам полимера до реакции восстановления. При нагревании этиленгликоль окислялся до гликолевой кислоты, которая в реакционной среде депротонировалась, образуя гликолят-анионы. Получая электроны от продуктов окисления полиспирта, полимер-ионные комплексы восстанавливались до образования металлических коллоидов.

В процессе синтеза карбонильные группы $\text{C}=\text{O}$ боковых цепей поливинилпирролидона начинали активно взаимодействовать с поверхностью образующихся наночастиц, тем самым замедляя их дальнейший рост и обеспечивая процесс стабилизации. На рис. 1 представлен механизм образования наночастиц палладия.

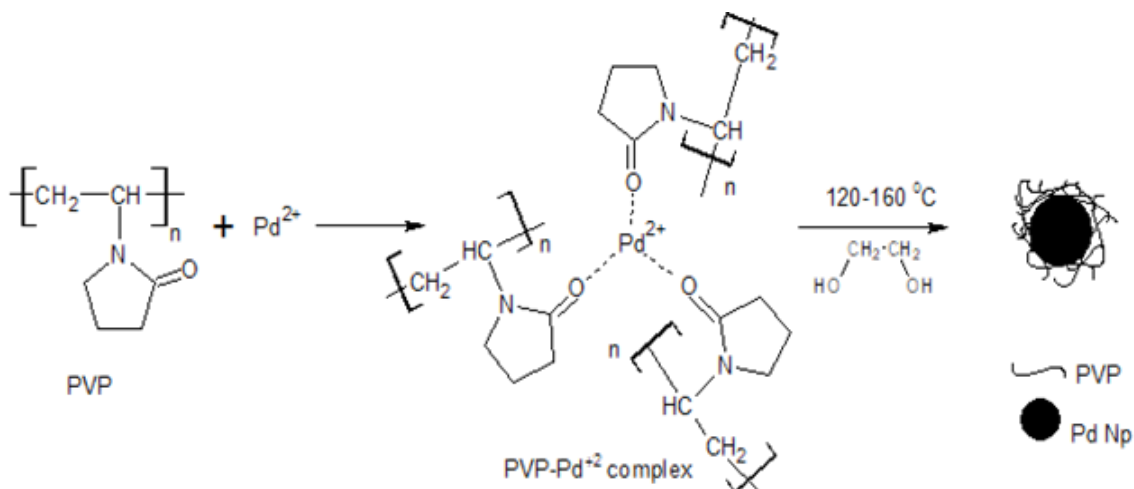


Рис. 1. Механизм образования наночастиц палладия

Процесс формирования наночастиц отслеживали, используя метод УФ-спектроскопии. На спектре поглощения, записанном на начальном

этапе синтеза, присутствует пик в ближней ультрафиолетовой области (271 нм), соответствующий комплексу ПВП- Pd^{2+} .

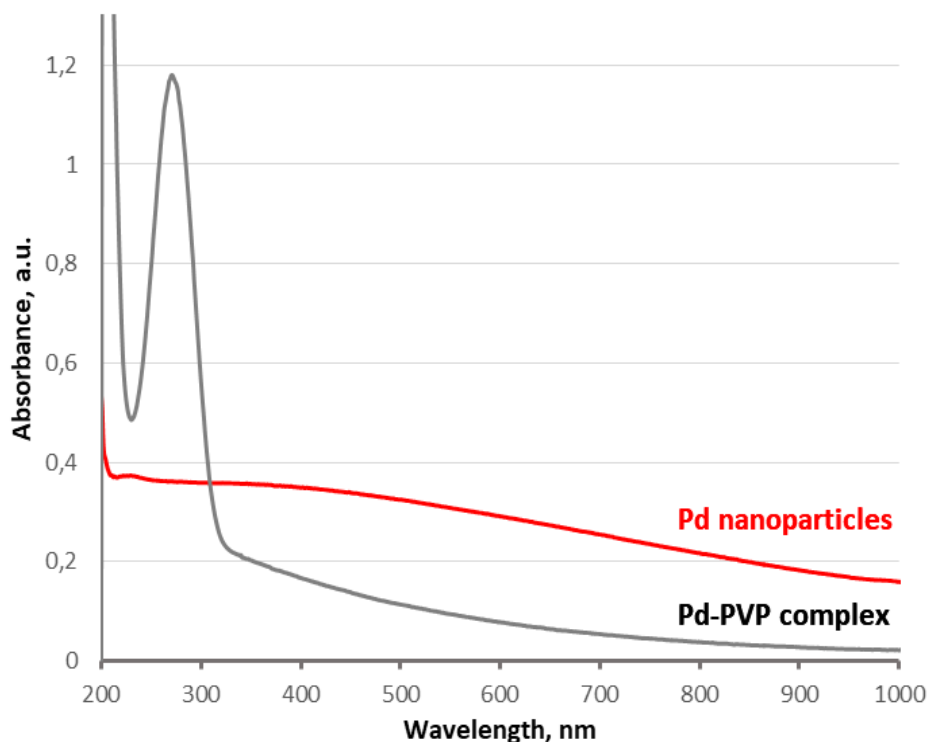
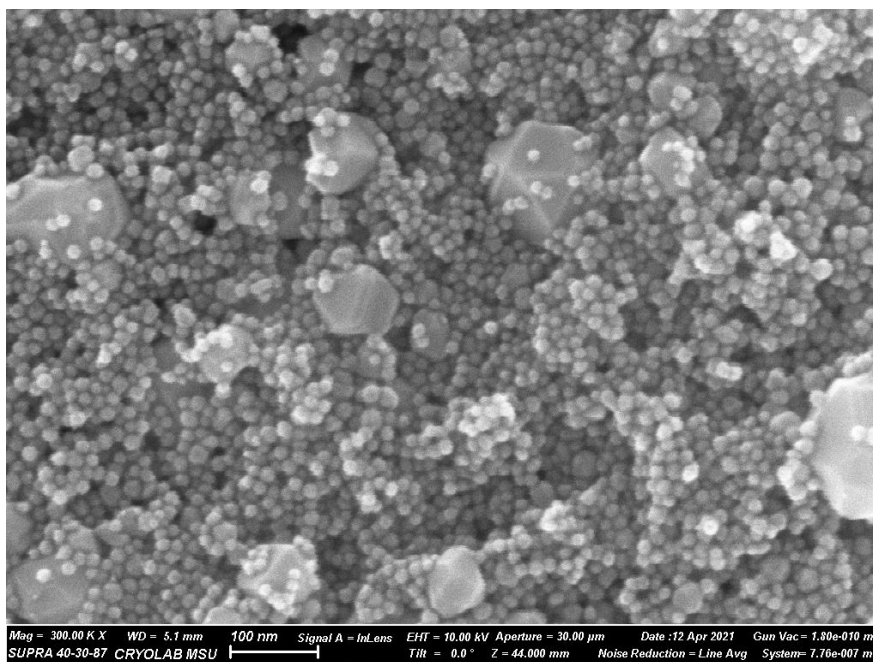


Рисунок 2. Уф-видимый спектр поглощения наночастиц палладия

В процессе восстановления комплексов ПВП- Pd^{2+} пик начинал сглаживаться и по окончании синтеза спектр приобрел широкую область поглощения, плавно спадающую в видимую область, что характерно для металлических наночастиц палладия.

Исследование методом сканирующей электронной микроскопии позволило установить морфологию полученных наночастиц. В наночернилах присутствуют частицы сферической формы малого и крупного размера (рис. 3).

Крупные частицы палладия имеют выраженную многогранную кристаллическую структуру, в свою очередь малые частицы характеризуются более сглаженным рельефом поверхности. Результаты аналитической обработки СЭМ-изображений позволили сделать вывод о бимодальном характере распределения наночастиц. Доминирующий максимум по содержанию частиц в образце принадлежит наночастицам палладия со средним размером 13 нм. Средний размер крупных частиц составил 90 нм.



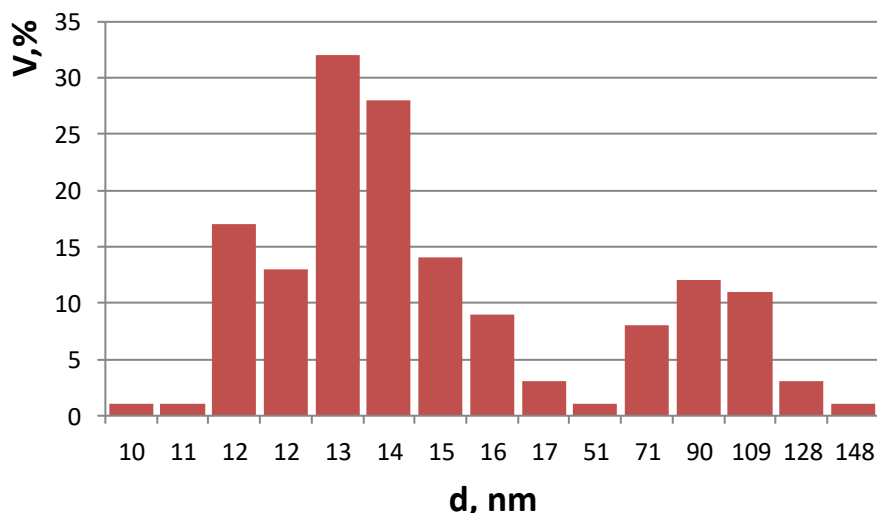


Рис. 3. СЭМ - изображение наночастиц палладия и гистограмма распределения наночастиц по размерам.

Идентификацию фазового состава, полученных наночастиц проводили, основываясь на данные РФА. На дифрактограмме (рис. 4) наблюдаются рефлексы в области углов отражения $2\theta = 40, 46, 68, 82$ и 87 град., соответствующие фазе

палладия с кубической кристаллической структурой (JCPDS 05-0681). Низкая интенсивность и уширенный характер областей когерентного рассеяния свидетельствует наноразмерном характере исследуемых частиц.

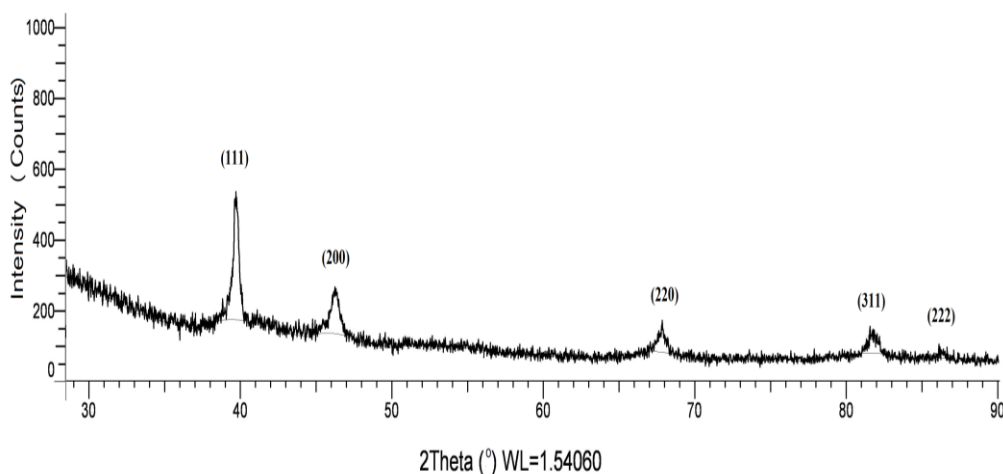


Рис. 4. Дифрактограмма наночастиц палладия

С целью исследования поведения наночастиц палладия при температурной обработке из чернил были получены пленки и отожжены при температуре $150-300$ °С.

На СЭМ микрофотографиях (рис. 5 а, b) видно, что наночастицы при температуре $150-200$ °С не образуют сплошной пленки и имеют очерченные контуры. При температурной обработке 250 °С (рис. 5 с) наблюдается выраженное сближение наночастиц палладия, связанное с разрушением стабилизирующей «шубы», и образованием агломератов. Металлические пленка, полученная

при температуре 300 °С (рис. 5 d) характеризуется очевидным размытием границ между наночастицами малого размера, поверхность приобретает сглаженную структуру.

Снижение температуры плавления пленок палладия (300 °С) относительно компактного металла (1554 °С) характерно для наноразмерных объектов. Это обстоятельство открывает широкие возможности для использования палладия в качестве альтернативного материала в гибкой микроэлектронике.

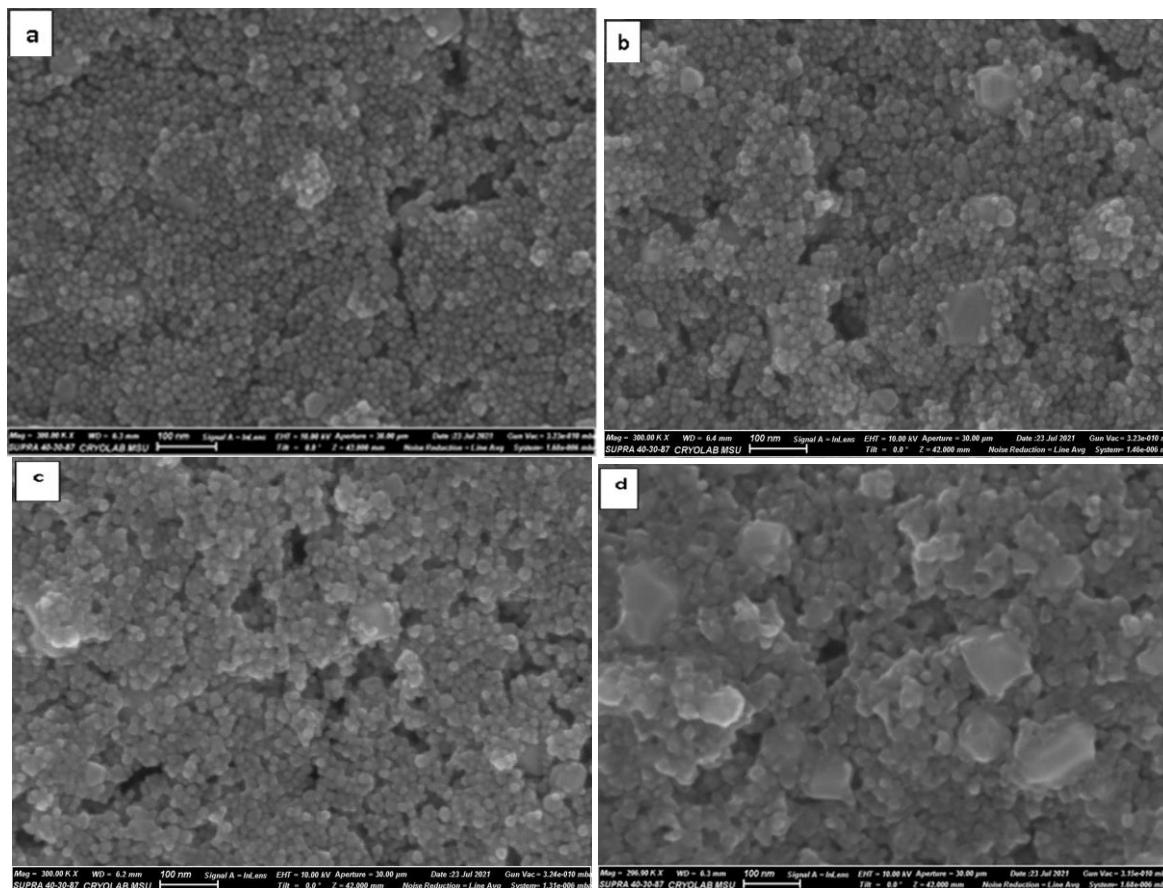


Рис.5. СЭМ-изображения наночастиц палладия отожжённых при температурах: a - 150 °С, b - 200 °С, c – 250 °С, d – 300 °С

Изменение значений удельного поверхностного сопротивления от температуры обработки представлено на рис.6.

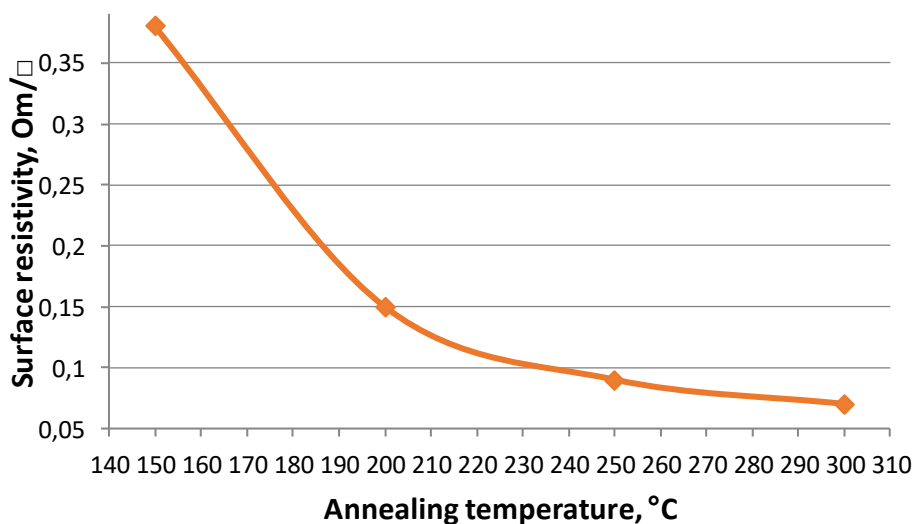


Рис. 6. Зависимость удельного поверхностного сопротивления пленок палладия от температуры обработки

С ростом температуры отжига наблюдается уменьшение поверхностного сопротивления от 0,38 до 0,07 Ом/□ (рис. 6)

Согласно данным термогравиметрического анализа, содержание палладия в чернилах составило 20 масс.%.

Использование сочетания высоко и низко – кипящих растворителей в составе чернил способствует хорошей смачиваемости к различным материалам (стекло, керамика, полимер) и обеспечению оптимальных значений вязкости (17-20 сП) и поверхностного натяжения (35-38) Н/м для

успешной печати. Полученные наночернила палладия проявляют стабильность более 6 месяцев и могут быть рекомендованы для использования в печатной электронике.

Заключение

В данной работе предложен синтез наночастиц палладия полиольным методом. Полученные наночастицы и чернила на их основе исследованы и охарактеризованы комплексом физико-химических методов.

Согласно результатам, наночернила содержат частицы сферической формы малого ($d_{cp}=13$ нм) и крупного размера ($d_{cp}=90$ нм). Фазовый состав наночастиц в образце соответствует палладию с кубической кристаллической структурой. Данные СЭМ-исследования металлических пленок, полученных из наночернил палладия при температурной обработке (150-300 °C), сообщают об изменении морфологии поверхности. С ростом температуры отжига наблюдается размытие границ между наночастицами, и поверхность приобретает сглаженную структуру. Этот эффект отражается и в уменьшении значений удельного поверхностного сопротивления пленок от 0,38 до 0,07 Ом/□.

Полученные наночернила обладают относительно высокой стабильностью во времени (более 6 мес.), характеризуются хорошей смачиваемостью к различным материалам (стекло, керамика, полимер), содержат 20 % масс. палладия и могут быть рекомендованы для использования в области печатной электроники.

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ИОХ РАН.

Авторы данной работы выражают признательность Учебно-методическому центру литографии и микроскопии МГУ им. М.В. Ломоносова за помощь в исследовании наночастиц палладия на оборудовании СЭМ.

Список литературы

1. Vasiliev A.A., Kim V.P., Tkachev S.V., Kornilov D.Yu., Gubin S. P., Vlasov I.S., Sizov A.S. Platinum Based Material for Additive Technology of Gas Sensors // *Proceedings*. 2018. Vol. 2. № 13:738. P. 1-5.
2. Tao R., Ning H., Chen J., Zou, J., Fang, Z., Yang, C., Peng J. Inkjet Printed Electrodes in Thin Film Transistors // *IEEE Journal of the Electron Devices Society*. 2018. Vol. 6. P. 774–790.

3. C.A., Szymanski M.Z., Luszczynska B and Ulanski J. Inkjet Printing of Super Yellow: Ink Formulation, Film Optimization, OLEDs Fabrication, and Transient Electroluminescence // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. № 1, P. 1-10.

4. Dang M.C., Nguyen D.S., Dang T.M.D., Tedjini S. and Fribourg-Blanc E. Design and testing of RFID sensor tag fabricated using inkjet-printing and electrodeposition // *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. 2014. Vol. 5. № 2:025012. P. 1-7.

5. Basak I., Nowicki G., Ruttens B., Desta D., Prooth J., Jose M., Deferme W. Inkjet Printing of PEDOT:PSS Based Conductive Patterns for 3D Forming Applications // *Polymers*. 2020. Vol. 12. № 2915. P. 1-14.

6. Hrytsenko O., Hrytsenko D., Shvalagin V., Grodziuk G. and Kompanets M. The Use of Carbon Nanoparticles for Inkjet-Printed Functional Labels for Smart Packaging // *Journal of Nanomaterials*. 2018. Vol. 2018. P. 1–10.

7. Kamyshny A, Steinke J., Magdassi S. Metal-based Inkjet Inks for Printed Electronics // *The Open Applied Physics Journal*. 2011. Vol. 4. № 19. P. 19-36.

8. Tkachev S.V., Gubin S.P., Kim V.P., Kushnir A.E., Kornilov D.Yu. The dispersions of nanoparticles in water-organic solvents as the basis for the silver nano-ink for inkjet printing. *RENSIT*. 2016. Vol. 8. No. 2. P. 171-184.

9. Wolfe D.B., Love J.C., Paul K.E., Chabinyk M.L. and Whitesides G.M. Fabrication of palladium-based microelectronic devices by microcontact printing // *Applied Physics Letters*. 2002. Vol. 80. № 12, P. 2222–2224.

10. Shakil Hussain S.M., Kamal M.S. and Hossain M.K. Recent Developments in Nanostructured Palladium and Other Metal Catalysts for Organic Transformation // *Journal of Nanomaterials*. 2019. Vol. 2019. P. 1–17.

11. Tereshchenko A.A., Polyakov, V.A., Guda, A.A., Bulgakov, A.N., Tarasov, A.L., Kustov, L.M., Soldatov, A.V. Synthesis and Description of Small Gold and Palladium Nanoparticles on CeO₂ Substrate: FT- IR Spectroscopy Data // *Journal of Surface Investigation: X-Ray, Synchrotron and Neutron Techniques*. 2020. Vol. 14. № 3. P. 447–458.

12. Akbayeva D.N., Bakirova B.S., Seilkhanova G.A., Sitzmann H. Synthesis, Characterization, and Catalytic Activity of Palladium-polyvinylpyrrolidone Complex in Oxidation of Octene-1 // *Bulletin of Chemical Reaction Engineering & Catalysis*. 2018. Vol.13 (3). P. 560-572.

Евразийский Союз Ученых.
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 1 (94)/2022 Том 1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Макаровский Денис Анатольевич

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

• **Карпенко Юрий Дмитриевич**

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория эколого-гигиенической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

• **Малаховский Владимир Владимирович**

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

• **Ильясов Олег Рашитович**

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

• **Косс Виктор Викторович**

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Калинина Марина Анатольевна**

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

• **Сырочкина Мария Александровна**

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Художник: Валегин Арсений Петрович
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:
198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А
E-mail: info@euroasia-science.ru ;
www.euroasia-science.ru

Учредитель и издатель ООО «Логика+»
Тираж 1000 экз.