

# ЕВРАЗИЙСКИЙ СОЮЗ УЧЕНЫХ (ЕСУ)

Ежемесячный научный журнал

№ 9 (66) / 2019

4 часть

Редакционная коллегия:

д.п.н., профессор Аркулин Т.В. (Москва, РФ)

Члены редакционной коллегии:

- Артафонов Вячеслав Борисович, кандидат юридических наук, доцент кафедры экологического и природоресурсного права (Москва, РФ);
- Игнатъева Ирина Евгеньевна, кандидат экономических, преподаватель кафедры менеджмента (Москва, РФ);
- Кажемаев Александр Викторович, кандидат психологических, доцент кафедры финансового права (Саратов, РФ);
- Кортун Аркадий Владимирович, доктор педагогических, профессор кафедры теории государства и права (Нижний Новгород, РФ);
- Ровенская Елена Рафаиловна, доктор юридических наук, профессор, заведующий кафедрой судебных экспертиз, директор Института судебных экспертиз (Москва, Россия);
- Селиктарова Ксения Николаевна (Москва, Россия);
- Сорновская Наталья Александровна, доктор социологических наук, профессор кафедры социологии и политологии;
- Свистун Алексей Александрович, кандидат филологических наук, доцент, советник при ректорате (Москва, Россия);
- Тюменев Дмитрий Александрович, кандидат юридических наук (Киев, Украина)
- Варкумова Елена Евгеньевна, кандидат филологических, доцент кафедры филологии (Астана, Казахстан);
- Каверин Владимир Владимирович, научный сотрудник архитектурного факультета, доцент (Минск, Белоруссия)
- Чукмаев Александр Иванович, доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права (Астана, Казахстан) (Астана, Казахстан)

Ответственный редактор

д.п.н., профессор Каркушин Дмитрий Петрович (Москва, Россия)

Международные индексы:



Ответственный редактор:

Главный редактор:

Завальский Яков Андреевич (Россия), доктор психологических наук, профессор

Международный редакционный совет:

Научный редактор: Игнатъев Сергей Петрович (Россия), доктор педагогических наук, профессор

Ответственный секретарь редакции: Давыдова Наталия Николаевна, кандидат психологических наук, доцент.

Арсеньев Дмитрий Петрович (Россия),

доктор психологических наук, профессор, заведующий лабораторией

Бычковский Роман Анатолиевич (Россия),

доктор психологических наук, профессор, МГППУ

Ильченко Федор Валериевич (Россия),

доктор психологических наук, профессор, заведующая лабораторией психологии

Кобзон Александр Владимирович (Россия),

доктор педагогических наук, профессор

Панов Игорь Евгеньевич (Россия),

доктор технических наук, профессор

Петренко Вадим Николаевич (Казахстан),

доктор психологических наук, профессор

Прохоров Александр Октябринович (Казахстан),

доктор педагогических наук, профессор

Савченко Татьяна Николаевна (Беларуссия),

кандидат психологических наук, доцент

Стеценко Марина Ивановна (США),

Ph.D., профессор

Строганова Татьяна Александровна (Украина),

доктор педагогических наук, профессор

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:

г. Москва, Лужнецкая набережная 2/4, офис №17, 119270 Россия

E-mail: [info@euroasia-science.ru](mailto:info@euroasia-science.ru) ; [www.euroasia-science.ru](http://www.euroasia-science.ru)

Учредитель и издатель Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии г. Москва, Лужнецкая набережная 2/4, офис №17, 119270 Россия

# СОДЕРЖАНИЕ

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<i>Kostiuk S.</i> IMPROVING THE EFFICIENCY OF CHLAMYDIA- MYCOPLASMA INFECTION PATHOGENS DNA DETECTION IN SPUTUM BY USING A NUCLEIC ACIDS EXTRACTION METHOD BASED ON CETYLTRIMETHYLAMMONIUM BROMIDE.....4	<i>Милькото Н. А., Шиманская И. Г., Костюк С. А., Руденкова Т. В.</i> КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО- АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ДЕРМАТОФИТОВ, ДРОЖЖЕЙ, МАЛАССЕЗИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ .....12
<i>Kuryk L. M.</i> QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON THE CONTROL OF THE DISEASE .....7	<i>Харкевич О.Н., Миров А.И., Голофаст О.Е.</i> ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОФОБЛАСТА И ВОРСИН ХОРИОНА У ПАЦИЕНТОК С ДЕФИЦИТОМ ПРИРОДНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ.....21

## ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

<i>Абдурахманов И.Э., Бегматов Р., Абдурахманов Э.</i> ЗОЛЬ-ГЕЛЬ МЕТОД ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАЛЛОКСИДНЫХ ГАЗОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПЛЕНОК НА ИНЕРТНОЙ ПОДЛОЖКЕ .....29	<i>Салманов С.С.</i> ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ РЕАКЦИИ НА ПРОЦЕСС ГАЗОФАЗНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ БУТАДИЕНА В ПРИСУТСТВИИ ГЕТЕРОГЕНИЗИРОВАННЫХ КОБАЛЬТДИТИОФОСФАТНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ ..37
<i>Касумова С. А.</i> СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПАРА –ОКСИБЕНЗОАТА Yb(III). .....32	

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

## IMPROVING THE EFFICIENCY OF CHLAMYDIA-MYCOPLASMA INFECTION PATHOGENS DNA DETECTION IN SPUTUM BY USING A NUCLEIC ACIDS EXTRACTION METHOD BASED ON CETYLTRIMETHYLAMMONIUM BROMIDE

*Kostiuk Svetlana*

*Doctor of Science, professor*

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk*

### ABSTRACT

To increase the efficiency of detecting DNA of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in sputum, a variant of extraction has been tested and improved; it is based on the use of CTAB detergent that has the property to bind both polysaccharides and DNA. The combined use of CTAB-detergent, proteinase K, SDS and chloroform-izoamil alcohol mixture purifies nucleic acid preparation from proteins and lipids; therefore the efficiency of chlamydia-mycoplasma DNA identification in sputum increases due to amplification inhibitors decrease.

**Keywords:** sputum, nucleic acid extraction, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, CTAB.

**Introduction.** Sputum examination is one of the leading branches of clinical laboratory diagnostics for respiratory diseases, including infections caused by atypical microorganisms – chlamydia and mycoplasma [1, 7].

The method of polymerase chain reaction (PCR) acquires more and more significance for etiological microbiological diagnostics of respiratory diseases associated with infections caused by hard-to-cultivate microorganisms, like chlamydia and mycoplasma. The basis for PCR-analysis is examination of DNA extracted from biological material. The stage of DNA extraction is one of the key moments of this method; it prepares nucleic acid (NA) to the stage of amplification. The main principles of the NA extraction stage consist in the DNA release and the consequent deletion of PCR inhibitors [2, 3, 5].

Sputum is considered as the most informative biological material for PCR diagnostics of respiratory chlamydiosis and mycoplasmosis. Analytical sensitivity of the PCR-method in detecting DNA of clamidial-mycoplasmal nature greatly depends on the efficiency of DNA extraction from sputum [5].

While choosing a method of NA extraction from sputum, it is necessary to take into account the inhibitor spectrum of this biological material. Methods of NA extraction suitable for one biological material can be totally unsuitable for NA extraction from sputum or result in the product with low DNA concentration, presence of PCR-inhibitors, which can lead to false negative results in detecting DNA of chlamydia and mycoplasma.

Sputum belongs to biological materials with a great amount of amplification inhibitors like mucolytic agents, blood components, polysaccharides. Polysaccharides contained in sputum mucins are responsible for viscosity of sputum and are the main amplification inhibitors, since they are present in sputum in high concentrations. The inhibiting action of polysaccharides is connected to their ability to impede the "work" of DNA-polymerase [3, 6].

Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) is a cationic detergent that purifies preparations from

polysaccharide substances and effectively binds DNA. CTAB is widely applied in molecular phylogenetics. Genomic DNA is normally extracted with the use of CTAB extraction buffer, purified with the mixture of phenol and chloroform and precipitated with isopropanol or ethanol. The method of CTAB-based NA extraction is also used for DNA extraction out of respiratory tract secretions, as well as microorganism cultures with pathogenetic importance in the progress of respiratory pathology, such as *M. tuberculosis*; however, there is no data on the use of CTAB for detecting DNA of chlamydial-mycoplasmal pathogens in sputum [3, 4, 8].

**The aim of the research** was to develop the most effective way of DNA extraction for *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* on the basis of the comparative analysis of three most common clinical-laboratory methods of nucleic acid extraction from sputum – using proteinase K and phenol-chloroform extraction, sorptive extraction with magnetic particles, and CTAB-using method.

**Materials and methods.** Sputum samples were obtained from 38 children and teenagers with bronchitis and pneumonia of chlamydia-mycoplasma etiology (protracted respiratory disease, no effect from antibiotic therapy for infectious agents of non-chlamydia-mycoplasma nature, detection of antichlamydia and/or antimycoplasma antibodies). To lower the viscosity of sputum, each sample was mixed with the mucolysin reagent in proportion 5:1 (5 parts of mucolysin to 1 part of sputum) and incubated for 30 minutes. The mixture of sputum and mucolysin was centrifuged for 10 min at 7000 g; the precipitate of sputum cellular elements was used to extract DNA in accordance with the procedure for each of the three applied extraction variants: No. 1 – processing with proteinase K and phenol-chloroform extraction, No. 2 – sorptive extraction with magnetic particles, and No. 3 – the CTAB method. Quality and quantity control of purified DNA was conducted on spectrophotometer NanoDrop 1000 (ThermoFisherScientific).

Detection of DNA of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* was performed with the

method of multiplex PCR in real time (PCR-PB) using the reagent kit made by OAO Vektor-Best, Russian Federation.

Extraction variant 1 – processing with proteinase K and phenol-chloroform extraction. 400 mcl of lisocyme solution (10 g/l, Sigma) were added to the suspension of cellular sputum elements and were incubated for 1 hour at 37°C. Then 20 mcl of EDTA (50 mM) and 400 mcl of proteinase K solution (10 g/l, Sigma) were added to the mixture and incubated at 60°C for 1 hour. The solution was left overnight at

-20°C. The mixture was divided into 2 parts; to each part 200 mcl of phenol and 200 mcl of chloroform were added. Both of the parts were intensively mixed and centrifuged for 15 min at 10000 g. The upper phase was transferred into a clean tube without touching the lower phase and the interphase; then we added 0,6 of the volume of isopropanol and 1/10 of the volume of sodium acetate to it, mixed thoroughly and left it for 30 minutes at -20°C. DNA was precipitated by centrifuging for 15 minutes at 10000 g. The precipitate was rinsed with 500 mcl of 70% ethanol twice, dried till ethanol completely evaporated and dissolved in 30 mcl of TE buffer.

Extraction variant 2 – sorptive extraction with magnetic particles. DNA extraction was performed using the reagent kit RealBest DNA-extraction 1 (OAO Vektor-Best, Russian Federation).

Extraction variant 3 – the CTAB method. The suspension of sputum cellular elements was incubated

at 65°C for 10 minutes with 100 mcl of CTAB/NaCl solution (4.1 g of NaCl, 10 g of CTAB in 100 mcl of sterile water), Sigma. After incubation the extracts were purified with equal volumes of the 92% chloroform/8% isoamyl alcohol mixture in proportion 24:1 with the total volume 700 mcl and then centrifuged for 5 minutes at the maximum speed of 14243 g. The water phase, without touching the middle and lower phases, was transferred into a new tube; DNA was cooled off with cold isopropanol (0,6 of the water phase volume), left for 30 minutes at -20°C to form DNA aggregates, centrifuged for 15 minutes at the maximum speed of 14243 g. The NA precipitate was rinsed with cold (-20°C) 70% ethanol twice for 5 minutes, then dried and dissolved in 30 mcl of TE buffer.

**Results and discussion.** One of the main criteria for the most effective NA extraction method from sputum for the following PCR analysis is the ability to delete polysaccharides that are present in sputum in large amounts and inhibit amplification.

The concentration values of the extracted genomic DNA, extracted in accordance with the variants 1, 2 and improved 3, amounted to the range from 5,6 to 73,9 ng/mcl.

The median values of the results of three parallel NA extractions through each variant were taken as the DNA amount. The biggest DNA output was demonstrated by the methods of proteinase K and phenol-chloroform extraction and the CTAB method (Figure 1).

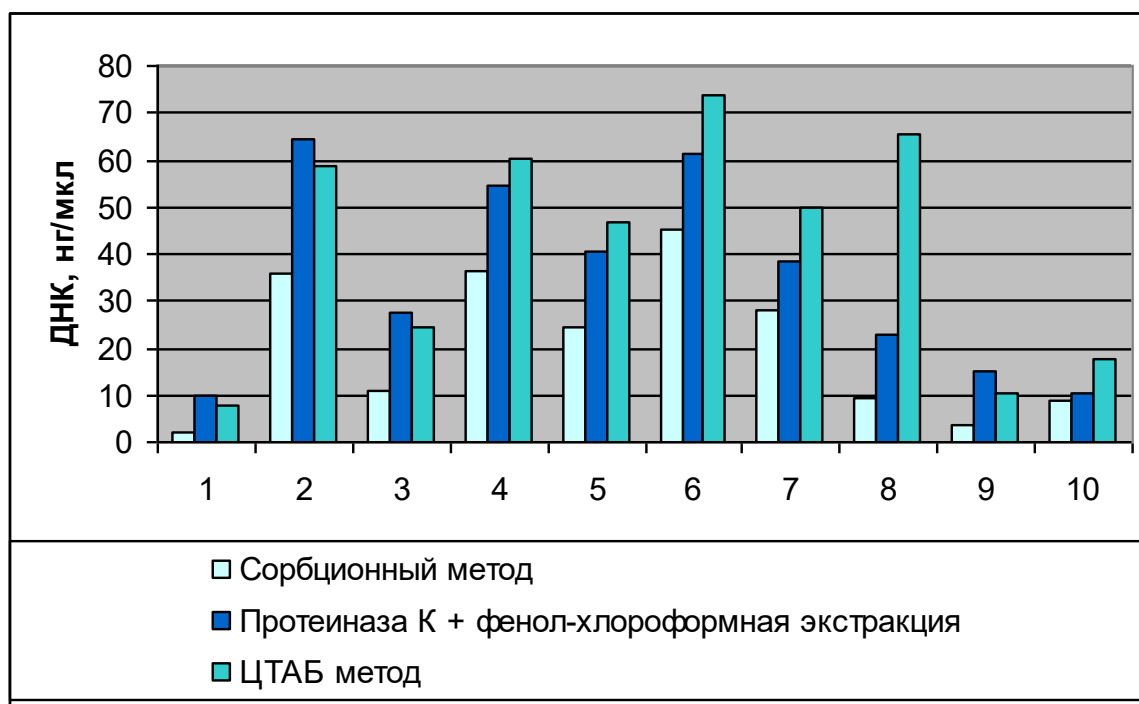


Figure 1. The concentration of DNA extracted from sputum samples through different methods.

To evaluate the DNA preparation purity, the optic density of DNA solutions was measured in TE buffer at wavelengths 260, 280 and 235 nm, which correspond to the maximums of absorption of DNA solutions,

proteins and polysaccharides correspondingly. The value of A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> for pure DNA is 1,8-1,9, the value A<sub>260</sub>/A<sub>235</sub> – 2,2-2,3 (Table 1).

Table 1

**THE RELATIONS OF ABSORPTIONS OF DNA SAMPLES AT DIFFERENT  
EXTRACTION VARIANTS**

Variant of NA extraction	A260/280	A260/235
Extraction 1	1,78±0,05	1,85±0,07
Extraction 2	1,72±0,06	1,62±0,07
Extraction 3	1,86±0,05	2,22±0,06

While comparing the improved CTAB method with the method of sorptive extraction (extraction variant 2), the presence of statistically significant differences is shown (Student's test,  $p = 0,03$ ).

At the next stage we conducted molecular-genetic tests of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in sputum that underwent the stage of sample preparation using different extraction methods (Table 2).

Table 2

**THE DETECTION RATE OF DNA OF MYCOPLASMA PNEUMONIAE AND  
CHLAMYDIA PNEUMONIAE**

Detection rate (%)	Extraction 1	Extraction 2	Extraction 3
DNA <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	31,58±5,27	23,68±4,64	42,10±5,95
DNA <i>Chlamydia pneumoniae</i>	15,79±3,85	7,89±2,77	18,42±4,14

It was established that the detection rate of DNA of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in sputum depends on the NA extraction method.

**Conclusion.** Application of classical NA extraction methods from sputum can lead to obtaining false results due to insufficient deletion of PCR inhibitors. Application of the CTAB method together with proteinase K and SDS helps to increase the efficiency of PCR DNA detection while detecting DNA of the microorganisms that have particular significance in respiratory pathology development.

#### References

- Zhernosek V. F., Orynbasarova K. K., Batyrnakhov Sh. K. Ostraya pnevmoniya u detey: lechenie, profilaktika [Acute pneumonia in children: treatment, prevention]. Minsk, BelMAPO Publ., 2013, 51 p.
- Kayumov A. R., Gimadutdinov O. A. Praktikum po molekulyarnoy genetike [Practical course on molecular genetics]. Kazan, KFU Publ., 2016, 36 p.
- Kostiuk S. A. Molekulyarno-biologicheskie metody v meditsine [Molecular and biological methods in medicine]. Minsk, BelMAPO Publ., 2013, 327 p.

4. Bahador A. et al. *Comparison of five DNA extraction methods for detection of Mycobacterium tuberculosis by PCR*. J. Med. Sci., 2016, vol. 4(4), pp. 252-256.

5. Paska C. et al. Improving gene-expression studies from sputum: a multistep optimization of RNA isolation and PCR protocols. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2017, vol. 57(5), pp. 626-628.

6. Simmons W. et al. Type 1 and type 2 strains of *Mycoplasma pneumoniae* form different biofilms. *Microbiology*, 2013, vol. 159(4), pp. 737-747.

7. Willner D. et al. Comparison of DNA extraction methods for microbial community profiling with an application to pediatric bronchoalveolar lavage samples. *PloS One*, 2012, vol. 7(4). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034605> (accessed 19.10.2018).

8. Xin Z., Chen J. A High throughput DNA extraction method with high yield and quality. *Plant Methods*, 2012, vol. 8(26). Available at: <https://doi.org/10.1186/1746-4811-8-26>.

---

**QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON THE CONTROL OF THE DISEASE**

---

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.313](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.313)**Kuryk L. M.***Senior scientific worker pulmonology department SO  
«National Institute Phthysiology and pulmonology  
named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»,  
Kiev, Ukraine***АННОТАЦИЯ**

Многочисленные исследования показали, что бронхиальная астма (БА) влияет как на физическое состояние человека, так и на психологию его поведения, эмоциональные реакции, социальную адаптацию. Оценка качества при хронических заболеваниях позволяет исследовать психосоциальное качество личности, адаптацию пациента к заболеванию, эффективность различных терапевтических программ, что особенно актуально для больных бронхиальной астмой, потому что этой патологией чаще всего страдают молодые, физически активные люди. *Целью исследования* было изучение основных компонентов качества жизни больных бронхиальной астмой в зависимости от контролируемости заболевания. В исследовании приняли участие 480 пациентов с астмой различной степени тяжести и контролируемости. Лёгкая БА была у 92 пациентов, контролируемая средней тяжести БА у 81 пациента, неконтролируемая средней степени БА у 69 пациентов, тяжёлое частично контролируемое течение БА у 95 пациентов, тяжёлое не контролируемое течение БА □ 43 пациента.

Полученные результаты. Установлено, что у пациентов с легкой БА качество жизни не отличается от здоровых. При бронхиальной астме средней степени тяжести не зависимо от контролируемости заболевания основная проблема пациентов, которая, по их мнению, снижала качество их жизни это ограничение физической активности: значительное снижение физической активности, физические проблемы в ограничении качества жизни, а проблемы эмоционального характера отходили на второй план.

При тяжелом течении астмы не зависимо от контролируемости заболевания главной причиной, которая влияла на качество жизни больных это была проблема психоэмоционального характера с явными факторами риска развития депрессии, а снижение физической активности уходило на второй план.

**ABSTRACT**

Numerous studies have shown that bronchial asthma (BA) affects both the physical condition of a person and the psychology of his behavior, emotional reactions, and social adaptation. Quality assessment in chronic diseases allows you to study the psychosocial quality of a person, patient adaptation to the disease, the effectiveness of various therapeutic programs, which is especially important for patients with bronchial asthma, because this pathology most often affects young, physically active people. The aim of the study was to study the main components of the quality of life of patients with asthma depending on the controllability of the disease. The study involved 480 patients with asthma of varying severity and control. Mild asthma was present in 92 patients, controlled moderate asthma in 81 patients, uncontrolled moderate asthma in 69 patients, severe partially controlled asthma in 95 patients, severe uncontrolled asthma in 43 patients.

Results. It was established that in patients with mild BA, the quality of life does not differ from healthy ones. With moderate asthma, regardless of the controllability of the disease, the main problem of patients, which, in their opinion, reduced the quality of their life, is the restriction of physical activity: a significant decrease in physical activity, physical problems in limiting the quality of life, and problems of an emotional nature went to the second plan. In severe asthma, regardless of the controllability of the disease, the main reason that affected the quality of life of patients was a psychoemotional problem with obvious risk factors for depression, and a decrease in physical activity went by the wayside.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, качество жизни.

**Key words:** bronchial asthma, quality of life.

Numerous studies have shown that bronchial asthma (BA) affects both the physical condition of the individual, and the psychology of his behavior, emotional reactions, changing his place and role in social life. The parameters of a patient's illness have independent prognostic significance and are more accurate factors of the prognosis of survival and state of the patient during treatment than the general somatic status. Evaluating the quality of life allows you to compare the effectiveness of different therapeutic programs. In general, we can say that in chronic diseases quality of life □ the main criterion for assessing the patient's condition, psychosocial quality

of the personality play a major role in adapting the patient to the disease, which makes it especially relevant to study it in patients with asthma, because this pathology most often suffering young, physically active people.

*The aim of the study* was to investigate the nature of the main components of the quality of life of patients with bronchial asthma, depending on the controlling course of disease.

*Materials and methods.* The study was conducted on the basis of the Pulmonology department SO "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky National Academy of

Medical Sciences of Ukraine". The study involved 480 patients with asthma of varying severity and control over the course of asthma. Of these, with a mild BA severity of 92 patients, with a controlled average severity of BA 81 patients, with a non-controlled moderate severity of BA 69 patients, with a severe controlled course of BA 95 patients, with a severe non controlled course BA – 43 patients.

The selection of patients according to the severity of asthma was performed in accordance with the criteria of Order № 128 of the Ministry of Health of Ukraine dated March 19, 2007 "On Approval of Clinical Protocols for the Provision of Medical Aid in the Specialty" Pulmonology "and Order №. 868 of the Ministry of Health of Ukraine of October 08, 2013" Unified Clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid. Bronchial asthma" [1]. As a control, 50 healthy volunteers who had no serious clinically significant pathology were examined. As a questionnaire for determining the quality of life, patients were requested to fill in the general questionnaire SF-36 [2]. To determine the "conditional standard" of quality of life, a common SF-36 questionnaire was used in healthy subjects. Primary data obtained using the SF-36 questionnaire were recorded. The quality of life criteria were calculated

using the SF-36 questionnaire only on the basis of recoding the Likert-based summation method (on a 100-point scale, %). The quality of life guidelines for the SF-36 questionnaire are as follows. Physical functioning, (PF), role-physical (RP), bodily pain (BP), general health, (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE), mental health (MH), comparison of well-being, (SS). Respondent's physical status is characterized by 5 scales (PF, RP, BP, GH, VT), psychosocial status was also assessed on 5 scales (RE, SF, MH, GH, VT). The last two indicators are determined by both the physical and mental status of the person. Statistical processing of the material was carried out using the licensed software products included in the Microsoft Office Professional 2000 package, the Russian Academic OPEN NO LEVEL License 17016297 license on the IBM Atlon personal computer in Excel. To verify the normality of data sharing, the method was used by Lapach S. N. and others. (2001) (the function NORMSAMP-1, which is embedded in the Excel environment) [3, 4]. The work was done with public funds.

#### Results obtained.

The main determinants of the quality of life of healthy are presented in Fig. 1

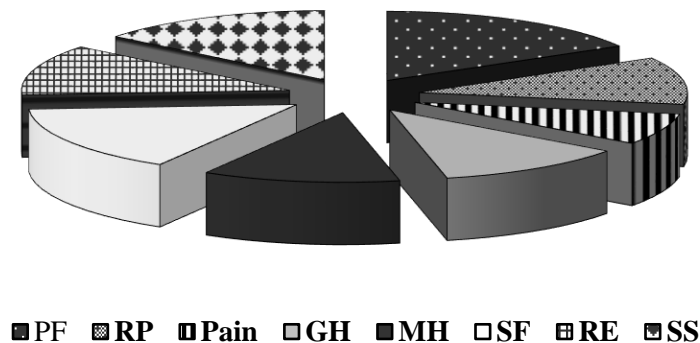


Fig. 1 Structure of the main determinants of the quality of life of healthy people.

Patients with mild persistent course BA, the main determinants of quality of life in disease remission are virtually indistinguishable from those in the healthy group and are stable over long-term six-year dynamic follow-up. The physical activity of the PF was  $(74.3 \pm 2.2)$  points, the indicator of the role of physical problems of the RP was  $(56.2 \pm 1.6)$  points, the indicator of emotional problems of RE

$(52.9 \pm 1.6)$  points, indicator of the mental sphere: "viability" of VT  $(54.3 \pm 1.4)$  points and MH  $(65.9 \pm 2.0)$  points. Indicators of social activity were high SF  $(73.6 \pm 2.0)$  points, subjective perception of patients with asthma of their general state of health, designated as "general health" of SS was adequate  $(56.3 \pm 1.6)$  points. The "Pain", (BP) parameter was  $(34.8 \pm 1.8)$  points (Fig. 2).

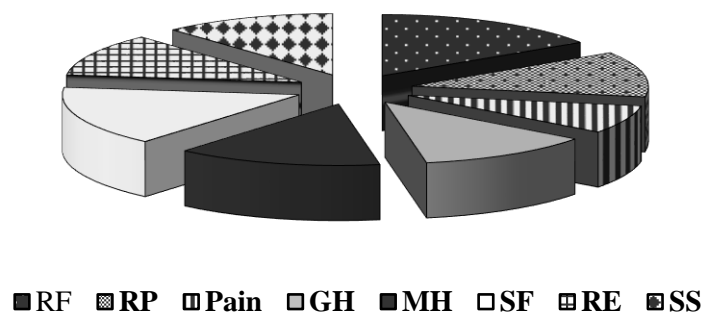
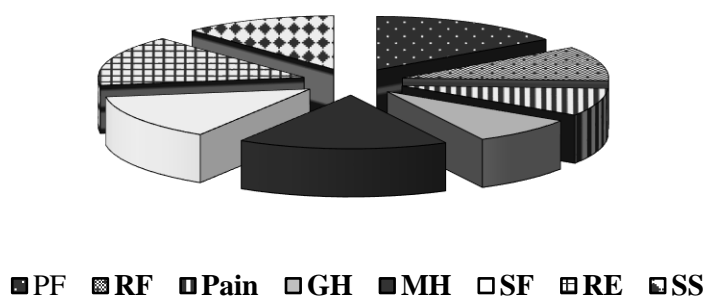


Fig. 2 Structure of the main determinant components of quality of life in the mild course of asthma.

An analysis of the quality of life of patients with asthma with a course of moderate disease showed significant changes compared with the healthy group in the parameters of quality of life, which remained stable during the ten-year dynamic observation in the group with controlled course, significantly worsening with the loss of control. In the controlled course of BA of moderate severity, there was a significant difference in the indicator of physical activity of the PF, which was reduced to  $(61.3 \pm 1.6)$  points, the indicator of the role of physical problems of the RF was  $(41.8 \pm 1.4)$  points. However, the

index of emotional problems of RE –  $(61.1 \pm 1.6)$  points, the indicator of the mental sphere "viability" of VT –  $(44.3 \pm 1.1)$  points and the "mental health" MH –  $(65.9 \pm 1.5)$  points. Significantly reduced indicators of social activity SF to  $(54.9 \pm 1.4)$  points. There was also a significant low subjective perception of asthma patients of the general state of their health, designated as "general health" of GH –  $(32.8 \pm 1.2)$  points. The parameter "Pain" was virtually indistinguishable from the healthy BP  $(33.6 \pm 1.1)$  score group (Fig. 3).

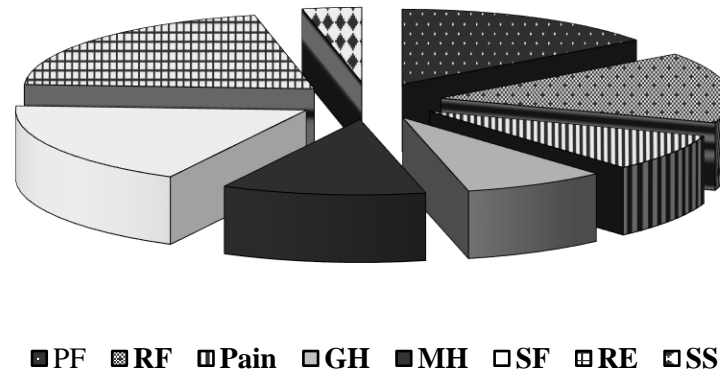


Note. # – the difference between the indicator and the healthy group is probable ( $p < 0.05$ )

Fig. 3 – Structure of the main determinants of quality of life controlled moderate BA.

In the uncontrolled course of BA of moderate severity, there was a significant difference in the physical activity index of PF, which was reduced to  $(60.9 \pm 1.5)$  points, the index of the role of physical problems of the RF was increased and amounted to  $(62.3 \pm 1.5)$  points, the indicator of emotional problems of RE was increased to  $(84.5 \pm 1.8)$  points, the indicator of the mental sphere "viability" of the gastrointestinal tract decreased VT to  $(45.2 \pm 1.5)$  points and "mental

health" MH  $(46.1 \pm 1.4)$  points. Not significantly reduced was the indicator of social activity SF to  $(73.9 \pm 2.5)$  points, significantly low was the subjective perception of patients with asthma general health status, designated as "general health" of GH z  $(32.4 \pm 1.2)$  points, the parameter "Pain" practically did not differ from the group of healthy BP –  $(33.8 \pm 1.2)$  points (fig. 4).

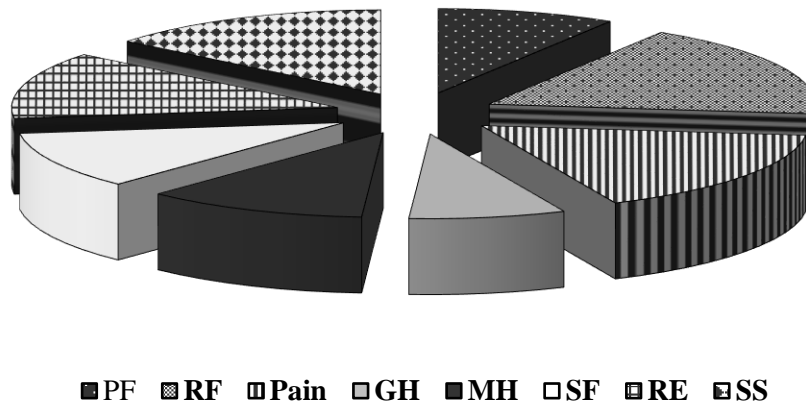


Note. # – the difference between the indicator and the healthy group is probable ( $p < 0.05$ )  
 Fig. 4 – Structure of the main determinant components of quality of life in the severe course of asthma in the phase of exacerbation.

The worst indicators of the questionnaire were in the group of patients with severe bronchial asthma, with significant negative changes over time in some indicators, not in the controlled course of the disease.

In the group of patients with severe controlled course of asthma, the physical activity indicator of PF was significantly reduced up to  $(40.2 \pm 1.8)$  points, the index of the RF was increased to  $(81.6 \pm 2.9)$  points,

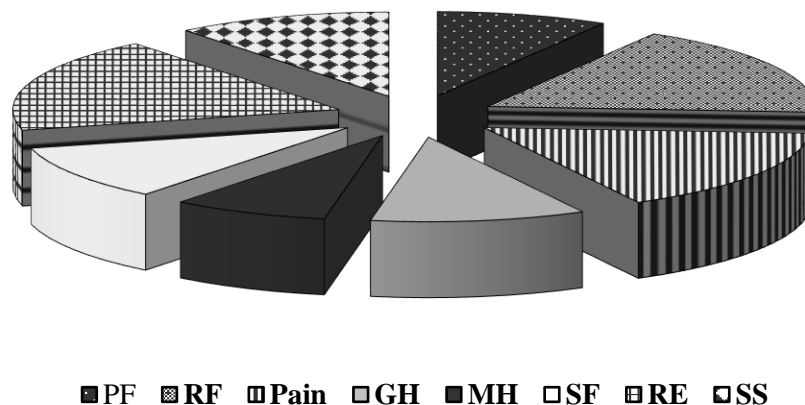
the indicator of emotional problems was significantly increased RE to  $(84.9 \pm 2.2)$  points, the indicator of the mental sphere was reduced to GH  $(35.2 \pm 1.6)$  points and "mental health" MH –  $(50.2 \pm 1.6)$  points, indicator of social activity SF was significantly reduced to  $(49.3 \pm 1.6)$  points. The "Pain" BP parameter increased significantly to  $(74.8 \pm 2.8)$  points (fig. 5)



Note. # – the difference between the indicator and the healthy group is probable ( $p < 0.05$ )  
 Fig. 5 The structure of the main determinant components of quality of life severe controlled asthma

In the group of patients with severe non-controlled asthma, the physical activity indicator of PF was significantly reduced up to  $(39.8 \pm 1.6)$  points, the index of the RF was increased to  $(82.1 \pm 2.3)$  points, the indicator of emotional was significantly increased of RE problems up to  $(85.1 \pm 2.1)$  points, the index of

the mental sphere of MH was reduced to  $(36.3 \pm 1.8)$  points and mental health GH –  $(49.8 \pm 1.8)$  points, social activity indicator SF was significantly reduced to  $(48.9 \pm 1.5)$  points, the "Pain" parameter increased significantly to  $(75.4 \pm 2.5)$  points (fig. 6).



Note. # – the difference between the indicator and the healthy group is probable ( $p < 0.05$ )

Fig. 6 The structure of the main determinant components of quality of life severe uncontrolled asthma

**Conclusion.** Therefore, summarizing the results obtained from the study, it is established that in patients with mild persistent disease, quality of life indices do not differ from those in healthy groups. In the course of bronchial asthma of moderate severity, the main problem of patients, which in their opinion reduced their quality of life - it was a limitation of physical activity - the presence of a significantly reduced indicator of physical activity, PF – subjective assessment of his daily load, physical problems in limitation of life – subjective assessment by the respondent of the degree of limitation of their daily activities, caused by the problem of health.

The problems of emotional nature came to the background: not significant growth in the group of the indicator of the role of emotional problems in limiting life activity, RE – subjective assessment by the respondent of the degree of limitation of his daily activity caused by emotional problems and the indicator of mental health the respondent of his happy (happiness, rest, peace, etc.), the indicator of vitality, the GH – subjective assessment of the respondent of his vital tone, when he felt cheerful and full of strength. Therefore, it is the limitation of physical activity that led to the restriction of the social activity of patients - a significant decrease in indicators of general health - subjective assessment by the respondent of the general state of his or her health to the present time as a whole and the indicator of social activity, SF – by the subjective assessment by the level of respondent with friends, relatives, colleagues (level of your social relations). All the above indicators are practically the same in the group with both controlled and uncontrolled course of moderate BA.

In the severe course of asthma in the foreground, in addition to the reduction of physical activity,

problems of psycho-emotional character with obvious risk factors for the development of depression were added, which was confirmed by a significant deterioration of all indicators, which determined the decrease in the quality of life and social activity of such a category of patients, regardless of the control over the course of patients are constantly depressed, anxious and dissatisfied with their health, not believing that supportive therapy helps them and they can control they cannot live an adequate age of social life with realization in society.

#### Literature

1. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» [Текст]. — Київ : ТОВ «Велес», 2007. — 148 с.
2. Quality of life in asthma. Internal consistency and validity of Sf36 questionnaire [Text] / J. Bousquet [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – № 149. – P. 371 – 375.
3. Бабич, П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов : понятие, вычисление, интерпретация [Текст] / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2. – С. 113 – 119.
4. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морйон, 2001. – 320 с.

УДК 616.5-002-056.43:616.521]:582.284.3-074:577.213.3

---

**КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТОВ  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ДЕРМАТОФИТОВ, ДРОЖЖЕЙ,  
МАЛАССЕЗИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ**

---

*Милькото Надежда Алексеевна*

*Старший преподаватель кафедры дерматовенерологии ГУО  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск*

*Шиманская Ирина Григорьевна*

*Доцент кафедры дерматовенерологии ГУО  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск,*

*кандидат медицинских наук, доцент*

*Костюк Светлана Андреевна*

*Главный научный сотрудник группы ПЦР  
диагностики научно-исследовательской лаборатории ГУО  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск,*

*доктор медицинских наук, профессор*

*Руденкова Татьяна Владимировна*

*Ведущий научный сотрудник группы ПЦР  
диагностики научно-исследовательской лаборатории ГУО  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск,*

*кандидат биологических наук*

**COMPREHENSIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND ANAMNESTIC DATA AND THE RESULTS OF  
MOLECULAR GENETIC IDENTIFICATION OF DERMATOPHYTES, YEAST FUNGI,  
MALASSEZIA IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND ECZEMA**

*Milkoto N.A.*

*Shimanskaya I.G.*

*Kostiuk S.A.*

*Rudenkova T.V.*

*State institution of education*

*“Belarusian medical academy of postgraduate education”,  
The Republic of Belarus,  
Minsk*

**РЕЗЮМЕ**

**Введение.** Отличительной чертой атопического дерматита и экземы является повышенная колонизация кожи пациентов микроорганизмами и чрезвычайно высокая восприимчивость к инфекционным агентам. В соскобах поверхностного эпителия с пораженных участков кожи пациентов, страдающих атопическим дерматитом и экземой, выявлено присутствие ассоциаций дерматофитов, дрожжей и малассезий. В группах обследованных пациентов по частоте встречаемости преобладали *S. albicans*, *M. sympodialis*, *S. glabrata*, *M. furfur* и *M. globosa*.

**Цель.** Провести комплексный анализ клинико-anamnestических данных и результатов молекулярно-генетической идентификации дерматофитов, дрожжей, малассезий у пациентов с атопическим дерматитом и экземой.

**Материалы и методы.** В основную группу исследования были включены 107 пациентов: 79 пациентов с атопическим дерматитом; 28 пациентов с экземой. В качестве биологического материала использовали соскобы поверхностного эпителия с пораженных участков кожи пациентов с атопическим дерматитом и экземой. Молекулярно-генетическую идентификацию *S. albicans*, *S. glabrata*, *S. parapsilosis*, *E. floccosum*, *M. furfur*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis*, *T. interdigitale* проводили с применением метода ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

**Результаты и обсуждение.** В биологическом материале пациентов основной группы исследования возбудители присутствовали в форме микст-инфекции. С применением статистического анализа (критерий независимости –  $\chi^2$ -Пирсона) были установлены достоверные связи между присутствием 3 и более возбудителей в биологическом материале пациентов и распространенностью кожного процесса 40-80% ( $\chi^2=71,26$ ;  $p=0,007$ ), интенсивностью клинических проявлений со степенью выраженности 2-3 балла ( $\chi^2=52,18$ ;  $p=0,025$ ), степенью выраженности субъективных симптомов от 5 до 10 баллов ( $\chi^2=29,65$ ;

$p=0,031$ ). Наличие достоверных связей также было установлено между присутствием 4 и более возбудителей в соскобе с кожи пациента и тяжелой формой течения заболевания ( $\chi^2=64,75$ ;  $p=0,034$ ).

**Заключение.** В соскобах с пораженных участков кожи пациентов, страдающих atopическим дерматитом и экземой, присутствуют ассоциации дерматофитов, дрожжей и малассезий. В группах обследованных пациентов по частоте встречаемости преобладали *C. albicans*, *M. sympodialis*, *C. glabrata*, *M. furfur* и *M. globose*. По результатам статистического анализа установлено, что присутствие в соскобах кожи пациента 3 и более возбудителей связано с усилением выраженности симптомов АД и экземы, а 4 и более – с тяжелой формой течения патологического процесса.

#### ABSTRACT

**Introduction.** A distinctive feature of atopic dermatitis and eczema is increased colonization of the patient's skin by microorganisms and extremely high susceptibility to infectious agents. In the scrapings of the surface epithelium from the affected skin areas of patients suffering from atopic dermatitis and eczema, the presence of associations of dermatophytes, yeasts and Malassezies was revealed. In the groups of examined patients, *C. albicans*, *M. sympodialis*, *C. glabrata*, *M. furfur*, and *M. globose* prevailed in frequency of occurrence.

**Purpose.** Conduct a comprehensive analysis of clinical and anamnestic data and the results of molecular genetic identification of dermatophytes, yeasts, Malasses in patients with atopic dermatitis and eczema.

**Materials and methods.** The study group included 107 patients: 79 patients with atopic dermatitis; 28 patients with eczema. The biological epithelium scrapings from the affected skin areas of patients with atopic dermatitis and eczema were used as biological material. Molecular genetic identification of *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *E. floccosum*, *M. furfur*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis*, *T. interdigitale* was performed using real-time PCR method (PCR-RV).

**Results and discussion.** In the biological material of patients in the main group of the study, pathogens were present in the form of mixed infections. With the use of statistical analysis (criterion of independence -  $\chi^2$ -Pearson), reliable links were established between the presence of 3 or more pathogens in the patients' biological material and the skin process prevalence of 40–80% ( $\chi^2 = 71.26$ ;  $p = 0.007$ ), the intensity of clinical manifestations degree of severity of 2-3 points ( $\chi^2 = 52.18$ ;  $p = 0.025$ ), degree of severity of subjective symptoms from 5 to 10 points ( $\chi^2 = 29.65$ ;  $p = 0.031$ ). The presence of reliable links was also established between the presence of 4 or more pathogens in the patient's skin scraping and a severe form of the disease ( $\chi^2 = 64.75$ ;  $p = 0.034$ ).

**Conclusion.** In scrapings from the affected skin areas of patients suffering from atopic dermatitis and eczema, there are associations of dermatophytes, yeast and malacesia. In the groups of examined patients, *C. albicans*, *M. sympodialis*, *C. glabrata*, *M. furfur*, and *M. globose* prevailed in frequency of occurrence. According to the results of statistical analysis, it was found that the presence of 3 or more pathogens in the patient's skin scrapings is associated with an increased severity of symptoms of AD and eczema, and 4 or more with a severe form of the pathological process.

**Ключевые слова:** дерматофиты, дрожжи, малассезии, atopический дерматит и экзема.

**Key words:** dermatophytes, yeast, Malassezia, atopic dermatitis and eczema.

**Введение.** Atopический дерматит (АД) — хроническое воспалительное иммунозависимое заболевание кожи, течение которого может усугубляться генетически наследуемым дефектом кожного барьера (потеря функции гена филагтрина) и высокой восприимчивостью кожи к инфекциям [1].

Установлено, что существенное влияние на характер течения АД оказывает колонизация кожи патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Течение основного заболевания может осложняться инфекциями, вызванными прежде всего токсигенными штаммами *Staphylococcus aureus*. По данным литературных источников у 90% пациентов с АД *Staphylococcus aureus*, колонизирует как поврежденные и здоровые участки кожного покрова. В тоже время у здоровых людей данный показатель находится на уровне 5% общей популяции [1].

Данные о колонизации кожи пациентов с АД и экземой грибами рода *Malassezia*, дрожжеподобными грибами рода *Candida*, мицелиарными дерматофитами представлены в доступных литературных источниках немногочисленные и противоречивы [1].

Продукты метаболизма бактерий, грибов или вирусных белков представляют собой суперантигены, вызывающие неспецифическую активацию Т-клеток. Число Т-клеток, взаимодействующих с суперантигенами, почти в 100 раз превосходит число Т-клеток, взаимодействующих с обычным антигеном, при этом CD4+ Т-клетки выделяют большое число цитокинов, способных оказать токсическое действие на организм хозяина [2].

Нарушение барьерной функции кожи при АД повышает ее проницаемость для аллергенов, что приводит к развитию иммуноглобулин Е-опосредованной сенсibilизации. Недавние исследования показывают, что увеличение проницаемости кожного барьера и нарушение его антимикробной функции имеют взаимозависимые общие структурные и биохимические механизмы [3].

Важное значение в патогенезе АД некоторые авторы придают и состоянию иммунитета, в частности уровню активности супрессорной популяции Т-лимфоцитов. Иммунопатогенез АД прежде всего характеризуется не количеством Т-хелперов и Т-супрессоров, а нарушением дифференцировки Т-хелперов 0 порядка в сторону

T-хелперов второго порядка (Th2), что приводит к изменению профиля цитокиновой секреции и стимулирует усиление продукции специфических IgE-антител. Подверженность кожи пациентов с АД инфекциям обусловлена также снижением выработки в коже провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерферона  $\lambda$  (INF- $\lambda$ ).

Однако существует мнение, что есть еще и другой механизм стимуляции образования IgE. Он нередко присоединяется к указанному выше механизму и переводит моно- или олигоаллергенное atopическое заболевание в полиаллергенное. Этот механизм связывают с действием суперантигенов – высокомолекулярных белков, каковыми являются некоторые антигены бактериального и вирусного происхождения. Суперантигены способны поддерживать воспаление в коже и приводить к сенсibilизации организма, индуцировать стероидрезистентность и снижать эффективность лечения. В коже при этом происходит снижение содержания антимикробных пептидов, которые необходимы для защиты организма-хозяина от бактерий, грибов и вирусов [4].

Целый ряд микроорганизмов может образовывать антигенные продукты, обладающие свойствами суперантигенов. Из них наиболее изученными являются суперантигены золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus* – *S. aureus*). Всего у данного возбудителя выделено 7 серологических типов экзотоксинов: энтеротоксины A, B, C, D, E, эксфолиатин и TSST1 (Toxic Shock Syndrome Toxin 1 – токсин синдрома токсического шока 1) [5].

Экзотоксины и другие компоненты клеток стафилококка участвуют в патологическом процессе выступая как антигены, на которые идет образование IgE-антител и цитотоксических T-лимфоцитов. При выраженной сенсibilизации экзотоксины и другие антигены стафилококка становятся аллергенами и запускают аллергическую реакцию немедленного типа, как и другие пищевые или ингаляционные аллергены, что приводит к дегрануляции тучных клеток и освобождению провоспалительных медиаторов. В этом отношении, наряду со *S. aureus*, следует отметить значения таких инфекционных агентов, как дрожжевые грибы рода *Malassezia*. При этом у детей раннего возраста при АД преобладает именно стафилококковая колонизация кожи, а в старшей возрастной группе доминирует грибковая инфекция. Повышенная колонизация кожи пациентов микроорганизмами и чрезвычайно высокая восприимчивость к инфекционным агентам и вирусам, таким как вирус герпеса, являются отличительной чертой АД [5].

Изменение видового состава микрофлоры кожи происходит в том числе и за счёт дисфункции кожного барьера. Одним из механизмов формирования этих нарушений являются наличие мутации в гене, кодирующем филлаггрин и белки, участвующие в процессе ороговения. Ген FLG

(filaggrin) расположен в хромосоме 1, локус q21.3. У пациентов с АД выявлена повышенная предрасположенность к возникновению мутаций в данном гене, что сопровождается нарушением функций кожного барьера, увеличением трансэпидермальных потерь воды, повреждением кератиноцитов и усиление аллергического воспаления [6].

Еще одним механизмом, который может провоцировать увеличение восприимчивости пациентов с АД к инфекциям кожных покровов является дефицит природных антимикробных пептидов (кателицидина,  $\beta$ -дефензина-2 и дермицидина). В коже человека основными источниками продукции данных пептидов служат кератиноциты, тучные клетки, нейтрофилы и себоциты. Эти клетки усиливают свою активность при контакте с патогенными микроорганизмами или продуктами их жизнедеятельности. В коже пациентов с АД количество эндогенных антимикробных пептидов снижено, что способствует усиленной колонизации кожных покровов *S. aureus* и другими инфекционными агентами [7].

Колонизация кожи бактериальными и грибковыми патогенами у пациентов с АД приводит к усугублению тяжести кожного процесса. Присоединение вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции создаёт трудности в ведении этих пациентов в связи с резистентностью к традиционной терапии. Например, *Malassezia spp.* постоянно обитает на коже человека, однако, у пациентов с АД начинают играть роль сильнейшего антигенного стимула, инициируя IgE-зависимый иммунный ответ [8].

Уровень содержания кандидозного антигена циркулирующего в сыворотке крови является показателем активности микотического процесса, так как, в отличие от бактериальных антигенов и антител, он быстро элиминируется из организма. Поэтому, в качестве иммунологического маркера развития инвазивной кандидозной инфекции при АД используют соотношение между уровнем антигена *Candida spp.* в крови пациента и содержанием T-хелперов – иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+); также можно использовать показатели индуцированного НСТ-теста и фагоцитарного индекса [9].

У пациентов с АД грибковые инфекции играют значительную роль как в поддержании инфекционно-воспалительного процесса в коже, так и в формировании аллергических реакций, участвуя в патогенезе заболевания путем дополнительной активации дермальных лимфоцитов, развития сенсibilизации и индукции аллерген-специфических IgE. Таким образом, микотическая инфекция при АД вызывает не только грибковые поражения кожи, но и способствует микотической сенсibilизации организма пациентов.

Также известно, что грибы (сама грибковая клетка, продукты ее жизнедеятельности: пигменты, антибиотикоподобные субстанции, токсины)

оказывают выраженное аллергизирующее действие. Таким образом, возбудители микоза создают благоприятный фон для развития инфекционных дерматозов и заболеваний аллергической и аутоиммунной природы.

Известно, что дерматофитная инфекция встречается примерно у 5% пациентов с АД и усиливает степень его тяжести, при этом развивается торпидность течения данного дерматоза. К особенностям течения АД в сочетании с микотической инфекцией можно отнести: упорное непрерывно-рецидивирующее течение (92,4%), распространенный характер процесса (67,5%), резистентность к традиционной противоаллергической терапии (100%), с преобладанием тяжелого (65,5%) и среднетяжелого (31,2%) течения заболевания [9].

В настоящее время в дерматологии приоритетными становятся вопросы развития резистентности к традиционной терапии и возможности ее преодоления. Особое значение придают роли инфекции в поддержании непрерывно-рецидивирующего течения дерматозов и формировании торпидных форм. При этом наибольшее влияние на течение заболевания оказывают токсигенные штаммы стафилококка, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *Malassezia* и дерматофиты [9].

Таким образом, нарушение барьерной функции кожи у пациентов с АД само по себе предрасполагает к присоединению вторичной инфекции, и, наоборот, патогенное микробное обсеменение/инфекция кожных покровов ещё более усиливает нарушение функций кожного барьера. Это повышает вероятность абсорбции антигенов, создавая порочный круг, который приводит к избыточной активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления [2].

**Цель исследования.** Провести комплексный анализ клинико-anamnestических данных и результатов молекулярно-генетической идентификации дерматофитов, дрожжей, малассезий у пациентов с atopическим дерматитом и экземой.

**Материалы и методы.** В основную группу исследования были включены 107 пациентов: группа 1 – 79 пациентов с atopическим дерматитом (L20.0 – L20.9); группа 2 – 28 пациентов с экземой

(L30.0 – L30.9). В контрольную группу (группа 3) были включены 30 практически здоровых лиц.

Возраст пациентов основной группы исследования составил 27 (18/59) лет; пациентов контрольной группы – 29 (18/62) лет.

В качестве основных методов клинико-инструментального обследования пациентов применялись: осмотр пациентов и сбор анамнестических данных; визуальная оценка с применением оценочной шкалы SCORAD, подтверждённая фотодокументированием, дерматоскопия.

В качестве биологического материала использовали соскобы поверхностного эпителия с пораженных участков кожи пациентов с atopическим дерматитом и экземой. У пациентов контрольной группы соскобы брали на локтевых сгибах. Для получения соскобов использовали ложку Фолькмана. Полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, содержащую 200 мкл транспортной среды («ВекторБест», РФ). Пробирки замораживали и оставляли для хранения при температуре -18°C.

Для выделения микробной ДНК из соскобов с кожи пациентов использовали наборы реагентов «Экстракция-100» («ВекторБест», РФ).

Молекулярно-генетическую идентификацию *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *E. floccosum*, *M. furfur*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis*, *T. interdigitale* проводили с применением метода ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [10].

Амплификацию проводили на термоциклере «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия).

Для 38 пациентов основной группы исследования было проведено изучение биологического материала с применением микробиологического анализатора Vitek 2. В ходе которого выявляли *S. aureus* (MRSA), *S. epidermidis*, *S. pseudintermedius*, *S. warneri*.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы SPSS версия 15.

**Результаты и их обсуждение.** При сборе данных анамнеза были охарактеризованы следующие показатели: длительность течения заболевания, частота обострений, наличие сопутствующих заболеваний, использование лекарственных средств (таблица 1).

Таблица 1.

**ДАННЫЕ АНАМНЕЗА ПАЦИЕНТОВ, НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА  
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ АНКЕТ (N=107)**

Показатель	Количество пациентов		
	n	%	
Длительность заболевания	до 1 года	4	3,74
	1-5 лет	12	11,21
	5-10 лет	41	38,32
	10-20 лет	36	33,64
	более 20 лет	14	13,08
Количество обострений в год	1-2	21	19,63
	2-4	52	48,60
	4-6	34	31,78
Сопутствующие заболевания	связанные с атопией	9	8,41
	не связанные с атопией	5	4,67
Использование наружных средств	моно-кортикостероид	52	48,60
	кортикостероид + антибиотик	22	20,56
	кортикостероид + антисептик	9	8,41
	ингибиторы кальцийневрина	7	6,54
	эмоленты	36	33,64

Длительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, варьировала от 6 месяцев до 35 лет (7 (3/19) лет). Частота обострений составила от 2 до 6 и более раз за год. Все обследованные пациенты использовали наружные средства лечения, кроме того, 77,57% пациентов (n=83) длительно использовали топические моно- или комбинированные глюкокортикостероиды, и только 33,64% пациентов (n=36) пользовались эмолентами для увлажнения кожи.

В ходе обследования по шкале SCORAD у пациентов основной группы исследования были выявлены: распространенность кожного процесса от 40 до 80% площади поверхности кожи у 81,31%

пациентов (таблица 2). При оценке интенсивности клинических проявлений в зонах поражения у 86,92% пациентов (n=93) была выявлена значительно выраженная отечная эритема. У пациентов основной группы были отмечены такие проявления как экссудация, многочисленные папулезные элементы ярко красного цвета различных размеров и формы, при слиянии которых образовывались очаги инфильтрации и лихенификации кожи различной степени выраженности (таблица 2).

Все пациенты отмечали сухость кожи различной степени выраженности, предъявляли жалобы на зуд и нарушения сна.

Таблица 2.

**ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПО ШКАЛЕ SCORAD (N=107)**

Показатель	Степень выраженности симптомов	Количество пациентов		
		n	%	
Распространенность кожного процесса	5-40	20	18,69	
	40-80	87	81,31	
	80-100	-	-	
Интенсивность клинических проявлений	эритема	1	-	
		2	14	13,08
		3	93	86,92
	отек/папула	1	86	80,37
		2	21	19,63
		3	-	-
	корки/мокнутие	1	58	54,21
		2	15	14,02
		3	0	0,00
	эксфолиации	1	66	61,68
		2	26	24,30
		3	5	4,67
	лихенификация	1	19	17,76
		2	70	65,42
		3	17	15,89
	сухость кожи	1	14	13,08
		2	77	71,96
		3	16	14,95

Субъективные симптомы	зуд	1-4	7	6,54
		5-7	88	82,24
		8-10	11	10,28
	нарушение сна	1-4	5	4,67
		5-7	95	88,79
		8-10	7	6,54

В ходе проведения дерматоскопии оценивали следующие показатели: морфология, расположение сосудистых структур, паттерны шелушения, цвет.

Результаты обследования пациентов основной группы исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ДЕРМАТОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АД И ЭКЗЕМОЙ (N=107)

Показатель		Количество пациентов	
		n	%
Морфология	Микровезикулы	21	19,63
	Микропапулы	27	25,23
	Нормальные сосуды	27	25,23
	Точечные сосуды	80	74,77
Расположение сосудистых структур	Однородное	34	31,78
	Неоднородное	75	70,09
Паттерны шелушения	Отсутствие	-	-
	Фолликулярное	20	18,69
	Нефолликулярное	89	83,18
	Желтые корочки	50	46,73
	Желтые чешуйки	41	38,32
Цвет	Белые чешуйки	36	33,64
	Норма	32	29,91
	Ярко-розовый	71	66,36
	Красный	5	4,67

При оценке морфологии и расположения сосудистых структур у 74,77 % пациентов (n=80) с АД и экземой были выявлены точечные сосуды с неоднородным распределением, что являются наиболее важными дерматоскопическими особенностями данной патологии.

Изучение паттернов шелушения с использованием метода дерматоскопии позволило установить, что у пациентов основной группы исследования, заболевание проявляется образованием желтых корочек (46,73%, n=50) и чешуек (38,20%, n=41), что является характерным признаком экзематозного процесса – признак «желтого комка». В ряде случаев при дерматоскопии были видны фокальные белые чешуйки (33,64%, n=36), но они всегда были связаны с вышеописанными признаками.

Оценка цвета кожных покровов в месте локализации пораженных участков с использованием метода дерматоскопии позволила установить, что у 66,36% пациентов (n=71) цвет

был ярко-розовый, у 29,91% пациентов (n=32) – нормальный, у 4,67% пациентов (n=5) – красный.

При хронических и лихенифицированных поражениях были выявлены преимущественно неравномерно распределенные точечные сосуды (74,47%, n=35) и шелушение (38,30%, n=18).

По результатам обследования среди пациентов основной группы исследования было выявлено в 12,15 % случаев (n=13) тяжелого течения АД и экземы – пациенты, у которых индекс SCORAD составил более 50 и дерматоскопический индекс – более 10. В 60,75% случаев (n=65) у пациентов было установлено средне-тяжелое течение АД и экземы – пациенты, у которых индекс SCORAD составил 30-50 и дерматоскопический индекс – 5-10. В 27,1% случаев (n=29) у пациентов было установлено легкое течение АД и экземы – пациенты, у которых индекс SCORAD составил менее 30 и дерматоскопический индекс – менее 5 (таблица 4).

Таблица 4.

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ SCORAD И ДЕРМАТОСКОПИИ (N=107)

Степень тяжести заболевания	Количество выявленных случаев	
	n	%
тяжелая форма	13	12,15
средне-тяжелая форма	65	60,75
легкая форма	29	27,1

По результатам анализа клинико-анамнестических данных и результатов инструментального обследования у пациентов с тяжелой и средне-тяжелой формами заболевания (n=78) в 39,74% (n=31) случаев была установлена резистентная форма течения АД и экземы. У этих пациентов заболевание трудно поддавалось

лечению, единичные очаги поражения сохранялись через 6 недель после проведенного лечения. Среди пациентов с тяжелой и средне-тяжелой формами АД и экземы у 41 (52,56%) была установлена часто длительно рецидивирующая форма заболевания, при которой обострения происходили 4 и более раз в год (таблица 5).

Таблица 5.

**ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ АД И ЭКЗЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ И СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (N=78)**

Форма заболевания	Количество выявленных случаев	
	n	%
Резистентные формы	31	39,74
Часто длительно рецидивирующие формы	41	52,56

В ходе бактериологического исследования биологического материала с пораженной кожи пациентов с АД и экземой были выявлены: *S. aureus*

(MRSA) в 71,05% случаев (n=27), *S. epidermidis* – 18,42% (n=7), *S. pseudintermedius* – 7,89% (n=3), *S. warneri* – 2,63% (n=1) (таблица 6).

Таблица 6.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА С ПОРАЖЕННОЙ КОЖИ ПАЦИЕНТОВ (N=38)**

Возбудитель	Количество выявленных случаев	
	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i> обильный рост	18	47,37
<i>Staphylococcus aureus</i> умеренный рост	9	23,68
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	18,42
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	3	7,89
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	2,63

В ходе анализа результатов, полученных при проведении молекулярно-генетического анализа по выявлению дерматофитов, дрожжей и малассезий в соскобах кожи, на коже пациентов основной группы исследования было выявлено присутствие: *C. albicans* (74,77% (n=80)), *C. glabrata* (37,38% (n=40)), *C. parapsilosis* (15,89% (n=17)), *E. floccosum* (4,67% (n=5)), *M. furfur* (35,51%

(n=38)), *M. restricta* (7,48% (n=8)), *M. obtusa* (12,15% (n=13)), *M. globosa* (22,43% (n=24)), *M. sympodialis* (44,86% (n=48)), *M. pachydermatis* (5,61% (n=6)), *T. interdigitale* (4,67% (n=5)). Полученные результаты по частоте выявления данных микроорганизмов в группах 1 и 2 представлены в таблице 7.

Таблица 7.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕРМАТОФИТОВ, ДРОЖЖЕЙ, МАЛАССЕЗИЙ В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ (N=107)**

Название микроорганизма	Частота выявления, % (n)					
	Группа 1 (n=79)		Группа 2 (n=28)		Группа 3 (n=30)	
	%	n	%	n	%	n
<i>C. albicans</i>	73,42	58	78,57	22	46,67	14
<i>C. glabrata</i>	39,24	31	32,14	9	16,67	5
<i>C. parapsilosis</i>	15,19	12	17,86	5	6,67	2
<i>E. floccosum</i>	5,06	4	3,57	1	-	0
<i>M. furfur</i>	34,18	27	39,29	11	16,67	5
<i>M. restricta</i>	8,86	7	3,57	1	-	0
<i>M. obtusa</i>	12,66	10	10,71	3	-	0
<i>M. globosa</i>	20,25	16	28,57	8	10,00	3
<i>M. sympodialis</i>	44,30	35	46,43	13	10,00	3
<i>M. pachydermatis</i>	6,33	5	3,57	1	-	0
<i>T. interdigitale</i>	5,06	4	3,57	1	-	0

В образцах биологического материала пациентов контрольной группы была выявлена ДНК таких возбудителей как *C. albicans* (46,67% (n=14)), *C. glabrata* (16,67% (n=5)), *C. parapsilosis* (6,67% (n=2)), *M. furfur* (16,67% (n=5)), *M. globosa* (10,0% (n=3)), *M. sympodialis* (10,0% (n=3)).

С применением статистического анализа (критерий независимости –  $\chi^2$ -Пирсона) были установлены достоверные отличия по частоте выявления всех изученных возбудителей между основной и контрольной группами (p<0,05), а также между группами 1 и 3 (p<0,05) и группами 2 и 3 (таблица 8).

Таблица 8.

**РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕРМАТОФИТОВ, ДРОЖЖЕЙ, МАЛАССЕЗИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП**

Название микроорганизма	Значение $\chi^2$ , p						
	Основная группа vs контрольная группа		Группа 1 vs группа 3		Группа 2 vs группа 3		Группа 1 vs группа 2
	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	p
<i>C. albicans</i>	61,24	0,001	21,16	0,004	18,64	0,002	>0,05
<i>C. glabrata</i>	34,21	0,001	16,44	0,013	8,27	0,021	>0,05
<i>C. parapsilosis</i>	12,55	0,003	9,25	0,012	4,73	0,017	>0,05
<i>E. floccosum</i>	4,18	<0,001	3,99	<0,001	3,41	<0,001	>0,05
<i>M. furfur</i>	29,24	0,003	18,62	0,018	8,22	0,011	>0,05
<i>M. restricta</i>	6,72	<0,001	5,97	<0,001	3,19	<0,001	>0,05
<i>M. obtusa</i>	10,04	<0,001	8,14	<0,001	3,47	<0,001	>0,05
<i>M. globosa</i>	18,25	0,007	11,72	0,014	7,23	0,012	>0,05
<i>M. sympodialis</i>	26,73	0,002	24,57	0,006	11,71	0,004	>0,05
<i>M. pachydermatis</i>	4,94	<0,001	4,12	<0,001	3,22	<0,001	>0,05
<i>T. interdigitale</i>	4,01	<0,001	3,17	<0,001	3,57	<0,001	>0,05

При анализе частоты выявления изучаемых возбудителей в группах 1 и 2 достоверных отличий между данными группами установлено не было ( $p > 0,05$ ).

В биологическом материале пациентов основной группы исследования возбудители

присутствовали в форме микст-инфекции. Чаще всего были выявлены ассоциации 3 возбудителей – в 57,94% случаев ( $n=62$ ). Ассоциации 2 и 4 микроорганизмов были выявлены в 31 (28,97%) и 10 (9,35%) пробах соответственно (таблица 9).

Таблица 9.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АССОЦИАЦИЙ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (N=107)**

Количество возбудителей в составе микст-инфекции	Количество выявленных случаев	
	n	%
5 возбудителей	4	3,74
4 возбудителя	10	9,35
3 возбудителя	62	57,94
2 возбудителя	31	28,97

В 4 пробах (3,74%) была выявлена ассоциация 5 микроорганизмов. Постоянную основу ассоциации во всех этих пробах составляли *C. albicans*, *C. glabrata*, *M. sympodialis* и *T. interdigitale*. В качестве пятого члена ассоциации выступали *M. furfur* ( $n=1$ ), *M. restricta* ( $n=2$ ), *M. pachydermatis* ( $n=1$ ).

В пробах где было выявлено присутствие 2, 3 или 4-х возбудителей в качестве основных компонентов ассоциаций выступали: *C. albicans* и *M. sympodialis* – 28,97% случаев ( $n=31$ ); *C. albicans* и *C. glabrata* – 19,63% случаев ( $n=21$ ).

С применением статистического анализа (критерий независимости –  $\chi^2$ -Пирсона) были установлены достоверные связи между присутствием 3 и более возбудителей в биологическом материале пациентов и распространенностью кожного процесса 40-80% ( $\chi^2=71,26$ ;  $p=0,007$ ), интенсивностью клинических проявлений со степенью выраженности 2-3 балла ( $\chi^2=52,18$ ;  $p=0,025$ ), степенью выраженности субъективных симптомов от 5 до 10 баллов ( $\chi^2=29,65$ ;  $p=0,031$ ).

Наличие достоверных связей также было установлено между присутствием 4 и более

возбудителей в соскобе с кожи пациента и тяжелой формой течения заболевания ( $\chi^2=64,75$ ;  $p=0,034$ ).

**Закключение.** В соскобах с пораженных участков кожи пациентов, страдающих атопическим дерматитом и экземой, присутствуют ассоциации дерматофитов, дрожжей и малассезий. В группах обследованных пациентов по частоте встречаемости преобладали *C. albicans*, *M. sympodialis*, *C. glabrata*, *M. furfur* и *M. globosa*. По результатам статистического анализа установлено, что присутствие в соскобах кожи пациента 3 и более возбудителей связано с усилением выраженности симптомов АД и экземы, а 4 и более – с тяжелой формой течения патологического процесса.

В настоящее время в дерматологии приоритетными становятся вопросы развития резистентности к традиционной терапии и поиск путей ее преодоления. При этом особое значение придать роли инфекции в поддержании непрерывно рецидивирующего течения хронических дерматозов и формировании торпидных форм. В связи с этим актуальным является изучение предрасполагающих факторов развития осложненных форм дерматоза и возможность управления ими, верификация

возбудителей и определение их вирулентных свойств.

Таким образом, нарушения эпидермального барьера у больных АД создают благоприятные условия для поступления аллергенов трансдермально с вовлечением механизмов, приводящих к повреждению кожи, активации бактериальной и грибковой флоры, ранней сенсибилизации организма, инициации и хронизации воспаления. Одной из причин развития резистентности к стандартной терапии у больных АД является присоединение вторичной бактериальной и грибковой инфекции с формированием осложненных форм дерматоза.

Внимательное изучение клинико-анамнестических данных и результатов инструментального обследования, молекулярно-генетическая идентификация дерматофитов, дрожжей и малассезий, а также проведение бактериологического анализа являются необходимым инструментом для диагностики и выбора тактики лечения пациентов с АД и экземой.

#### Литература:

1. Атопический дерматит: руководство для врачей./ под ред. Ю. В. Сергеева. - М.: Медицина для всех, 2002. – 183 с.
2. De Benedetto A. et al Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. // J. Allergy Clin. Immunol, - 2011 - no. 127, P. 773–786.
3. Рыбальченко О.В., Гуслева О.Р., Потокин И.Л. и др. Морфофизиологическая характеристика микробиоты кожи при атопическом дерматите.//

Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2010 - №1, С. 31–33.

4. Мишанькин Б.Н., Васильева Г.И. Суперантигены - актуальная проблема современной аллергологии. Иммунология. - 1996 - №3, С. 1-10.

5. Leung, D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. // Allergology Intern. (official journal of the Japanese Society of Allergology). – 2013 - no 62, P. 151–161.

6. Пахнова Л.Р. и др. Роль мутаций гена филагрина в патогенезе атопического дерматита. // Астраханский медицинский журнал. - 2016 г - Т. 11 (1), С. 30-37.

7. Valdman-Grinshpoun Y. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: Current approaches and future perspectives. // Dermatol. Res. Pract. – 2012 – P 9231–9234.

8. Мокроносова, М.А. Аллергия на дрожжи рода *Malassezia* у больных атопическим дерматитом. // Леч. врач. -2009 - №4, С. 18–21.

9. Джавадзаде Т.З. Видовой состав микрофлоры кожи при атопическом дерматите у детей в различные возрастные периоды // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-10. – С. 2048-2051

10. Руденкова Т.В. и др. Метод определения микромицетов в соскобах кожи // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. статей. Минск - 2018 - №8, С. 158-164.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

---

**ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРОФОБЛАСТА И ВОРСИН ХОРИОНА У ПАЦИЕНТОК С ДЕФИЦИТОМ ПРИРОДНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ И ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

---

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.314](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.314)**Харкевич О.Н.**

*Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии*

**Миров А.И.**

*Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница №8», главный врач*

**Голофаст О.Е.**

*Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница №8», заведующая отделением гинекологии*

---

**HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF TROPHOBLAST AND CHORIONIC VILLI IN THE PATIENTS WITH DEFICIENCY OF NATURAL ANTICOAGULANTS AND RECURRENT PREGNANCY LOSS**

---

**Kharkevich O.N.**

*Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov», Doctor of Medical Sciences, Professor,*

*Professor of the Department and Clinic of Obstetrics and Gynecology*

**Mirov A.I.**

*Ryazan City Clinical Hospital №8, Chief Doctor*

**Golofast O.E.**

*Ryazan City Clinical Hospital №8 Head of Gynecology Department*

**РЕЗЮМЕ**

Известно, что тромбофилия может играть существенную роль в этиологии спонтанной потери беременности. Однако патогенез привычной потери беременности при наличии материнской тромбофилии не полностью изучен. Поэтому *целью* настоящего исследования явилось выявление особенностей гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов и привычной потерей беременности в I триместре, при тщательном исключении других возможных причин привычного невынашивания. *Материал и методы:* Проведено гистологическое исследование 25 образцов эмбриональной ткани, взятых у 12 пациенток с дефицитом антитромбина III, протеинов С и S и привычной потерей беременности в I триместре (основная группа). Контролем служили образцы эмбриональной ткани, взятые при искусственном аборте у 33 практически здоровых женщин, которые имели в анамнезе двое и более самопроизвольных родов без существенных осложнений. Диагностика тромбофилий и оценка состояния системы гемостаза выполнена всем пациенткам на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10). *Результаты:* Выявлены значительные различия гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у женщин основной группы, в сравнении с контролем. Доказано, что дефицит природных антикоагулянтов негативно влияет на процесс эмбриогенеза и приводит к достоверному сокращению площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации. *Заключение:* Выявленные нарушения эмбриогенеза и развития хориона, вероятно, играют существенную роль в патогенезе привычной потери беременности.

**ABSTRACT**

It is known that thrombophilia can play a significant role in the etiology of spontaneous pregnancy loss. However, the pathogenesis of recurrent pregnancy loss in the presence of maternal thrombophilia has not been fully studied. Therefore, *the study aim* was to identify the structural features of the trophoblast and chorionic villi in first trimester of pregnancy in women with a deficiency of natural anticoagulants and recurrent pregnancy loss, with careful exclusion of other possible causes of fetal loss syndrome. *Material and Methods:* Histological examination of 25 embryonic tissue samples from 12 patients with deficiency of antithrombin III, proteins C, S and recurrent pregnancy loss in the first trimester (study group) was performed. The controls were samples of fetal

tissue taken during artificial abortion in 33 healthy women who had a history of 2 or more spontaneous labor without significant complications. Thrombophilia diagnosis and hemostasis system state evaluation was performed for all patients on the basis of analysis of 30 parameters according to standard methods. Statistical processing of the obtained results was carried out with the help of computer program package STATISTICA (version 10). *Results:* Significant differences in the histological structure of trophoblast and chorionic villi in women of the study group were revealed, in comparison with the control. It is proved that the deficiency of natural anticoagulants adversely affects the process of embryogenesis and leads to a significant reduction in the trophoblast area and chorionic villus vessels in the first trimester of gestation. *Conclusion:* The revealed disorders of embryogenesis and development of the chorion probably play a significant role in the pathogenesis of the habitual loss of pregnancy.

**Ключевые слова:** тромбофилия и беременность, спонтанный аборт, привычная потеря беременности, трофобласт, ворсина хориона, дефицит природных антикоагулянтов, антитромбин III, протеин С, протеин S

**Ключевые слова:** thrombophilia and pregnancy, spontaneous abortion, recurrent pregnancy loss (fetal loss syndrome), trophoblast, chorionic villi, deficiency of natural anticoagulants, antithrombin III, protein C, protein S

Несмотря на постоянное совершенствование медицинских технологий и повышение качества оказания акушерско-гинекологической помощи, частота спонтанной потери беременности не имеет тенденции к снижению и продолжает оставаться основной причиной репродуктивных потерь, что ставит её в ряд наиболее актуальных проблем современной медицины [1, 5].

Существенная роль тромбофилии в патогенезе спонтанной потери беременности подтверждена результатами современных научных исследований [2, 3, 5, 8-10]. К таким тромбофилиям относятся: мутации генов – фактора V (Leiden) G1691A, протромбина G20210A, ингибитора активатора плазминогена SERPINE (PAI) 1; антифосфолипидный синдром (АФС); гипергомоцистеинемия; дефицит природных антикоагулянтов – протеинов С, S (PC, PS) и антитромбина (АТ) III и другие.

Известно, что наличие тромбофилии у матери может приводить к нарушению процессов обмена между кровью матери и плода [4-7]. В тоже время механизм таких нарушений не полностью изучен. Так, в научных публикациях M.R. Raspollini (2007), B.V. Rogers (2010), G. Demirel, F.A. Beeksma (2012) и их соавторов, был сделан вывод о возможной роли тромбофилии в формировании эмбриональной тромботической васкулопатии [6, 12, 13]. Однако авторы указывают, что не проводили детальное исключение других причин данной патологии, и это не позволило им сделать однозначное заключение. В обзорной публикации L. Marsden, J. Comstock (2015), посвященной данной проблеме, также сделан вывод о необходимости контролируемых проспективных исследований, с полным и тщательным исключением других возможных причин эмбриональной тромботической васкулопатии [11].

Таким образом, особенности гистологического строения плаценты на разных этапах её развития у женщин с привычной потерей беременности при тромбофилии не полностью изучены. Поэтому выяснение основных звеньев патогенеза спонтанных репродуктивных потерь при наличии материнской тромбофилии является актуальной задачей.

**Целью** настоящего исследования явилось выявление особенностей гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов и привычной потерей беременности в I триместре, при тщательном исключении других возможных причин привычного невынашивания.

#### **Материал и методы**

Для достижения поставленной цели проведено гистологическое исследование 25 образцов эмбриональной ткани, взятых у 12 пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов и привычной потерей беременности в I триместре (основная группа). Контролем служили образцы эмбриональной ткани, взятые при искусственном аборте у 33 практически здоровых женщин, которые имели в анамнезе двое и более самопроизвольных родов без существенных осложнений. Все женщины обследованы на базе городской клинической больницы №8 г. Рязани и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии включения пациенток в группы и исключения из групп представлены в табл. 1. Все возможные причины привычной потери беременности, кроме тромбофилии, были тщательно исключены.

Таблица 1

**КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК В ГРУППЫ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ГРУПП.**

Критерии	Основная группа n=12	Контроль n=33
Включения в группы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 и более спонтанных аборта или замершие беременности.</li> <li>• Дефицит природных антикоагулянтов подтверждён лабораторно.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Двое и более самостоятельных родов без существенных осложнений</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие ВПР плода подтверждено УЗИ и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона).</li> <li>• Отсутствие клинически значимой экстрагенитальной патологии и эктопической беременности в анамнезе</li> </ul>	
Исключения из групп	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие акушерских и экстрагенитальных причин невынашивания, в том числе ИЦН, эндокринных нарушений и инфекционной патологии.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие аномалий развития плода (эмбриона) в анамнезе;</li> <li>• Клинически значимые гинекологические и экстрагенитальные заболевания;</li> <li>• Повышенная концентрация в крови белков острой фазы воспаления (С-реактивный <math>\geq 8</math> мг/л, антистрептолизин-О <math>\geq 250</math> ЕД/мл, ревмофактор <math>\geq 18</math> ЕД/мл, церулоплазмин <math>&gt; 0,3</math> г/л, гаптоглобин <math>&gt; 1,2</math> г/л, фибриноген <math>&gt; 4,2</math> г/л);</li> <li>• Медикаментозная коррекция гемостаза при беременности;</li> <li>• Эктопическая беременность в анамнезе.</li> </ul>	

Показатели возраста, антропометрии и индекса массы тела (ИМТ) женщин основной и контрольной групп не имели существенных различий (табл. 2).

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ВОЗРАСТА И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ГРУППАХ.**

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, лет – M $\pm$ m – разброс (min–max)	29,4 $\pm$ 0,72 (25–33)	30,2 $\pm$ 0,85 (23–38)
Рост, см – M $\pm$ m – разброс (min–max)	164 $\pm$ 1,6 (155–171)	165 $\pm$ 0,9 (152–174)
Масса тела, кг – M $\pm$ m – разброс (min–max)	63,3 $\pm$ 3,47 (49–83)	63,1 $\pm$ 1,66 (50–95)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> – M $\pm$ m – разброс (min–max)	23,9 $\pm$ 1,04 (18,7–28,4)	23,1 $\pm$ 0,58 (19,5–33,7)

Средние показатели паритета беременностей в основной и контрольной группах существенно не отличались и составили 2,9 $\pm$ 0,23 и 2,3 $\pm$ 0,09, соответственно ( $p > 0,05$ ). Многократные потери беременности имелись у всех 12 женщин основной группы, из них 2 потери беременности в анамнезе – у 4, 3 потери беременности – у 6, 4 и более – у 2 женщин. Медикаментозную терапию по сохранению беременности с использованием производных прегнена (утрожестан) и прегнадиена (дюфастон), согласно приказу Министерства

здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н, получали все 12 (100%) пациенток основной группы. У женщин контрольной группы репродуктивные потери в анамнезе отсутствовали, медикаментозная терапия по сохранению беременности не проводилась. Медикаментозная коррекция гемостаза у пациенток обеих групп не применялась.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные,

гистологические и статистические методы исследования.

Состояние системы гемостаза оценивали на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам: D-димеры, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активность факторов протромбинового комплекса, коагиновое время, лебегоксовое время, концентрация фибриногена, гематокрит, тромбоциты периферической крови, антитромбин III (АТ III), протеин С (РС), протеин S (PS), фибринолиз, волчаночный антикоагулянт (ВА), титры антител (Ig M, Ig G) к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину 1 и протромбину, мутация гена фактора V (Leiden) – G1691A, мутация гена протромбина – G20210A, мутация ингибитора активатора плазминогена (ИАП), концентрация гомоцистеина, агрегация тромбоцитов с 4 индукторами (растворы ристомицина 7,5 мг/мл, коллагена 20,0 мкмоль/л, адреналина 5,0 мкмоль/л и АДФ 2 мкг/л), активность ф. Виллебранда. Исследование гемостаза проводили на автоматическом анализаторе ACL 7000 System производства Instrumentation Laboratory Company (США). Для определения активности АТ III, РС, PS, плазминогена использовали готовые наборы реагентов на основе хромогенных субстратов фирмы Instrumentation laboratory (Италия). Образцы крови брали из кубитальной вены на 19–21 день овуляторного менструального цикла, в предполагаемый имплантационный период. Исследование проводили дважды – через 6 и 9 месяцев после завершения последней беременности.

Изучение гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток основной группы проводилось ретроспективно, путём морфометрической оценки трофобласта в гистологических препаратах ткани, спонтанно прервавшихся или замерших ранее беременностей. В контрольной группе выполнялось проспективное гистологическое исследование ткани хориона, взятой при плановом искусственном аборте, который проводился по желанию женщины. У всех женщин беременность прерывалась хирургически – методом вакуум-аспирации или рутинного выскабливания матки. В день выполнения операции проводилось УЗИ для уточнения срока беременности на аппаратах Medison 8000 EX, либо Medison ACCUVIX V10.

Выбор гистологических методик и фиксатора определялся задачами исследования. Для гистологического исследования образцы эмбриональных тканей величиной 0,5x0,5 см фиксировали в 10% формалине. Заливку в парафин проводили по общепринятой методике. Из парафиновых блоков готовили на микротоме срезы толщиной 4-5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. Все исследования выполнены с использованием общепринятых методов [14].

В окрашенных препаратах проводили морфометрическую оценку новых поколений ворсин хориона в поперечном сечении по программе Adobe Photoshop Cs3 Extended с помощью микроскопа Olympus CX42 с цифровой фотокамерой (изображение ворсин при увеличении в 100 раз передавалось на экран компьютера). Все измерения проводили в ед./мм<sup>2</sup> площади среза. Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона представлен на рисунке 1.

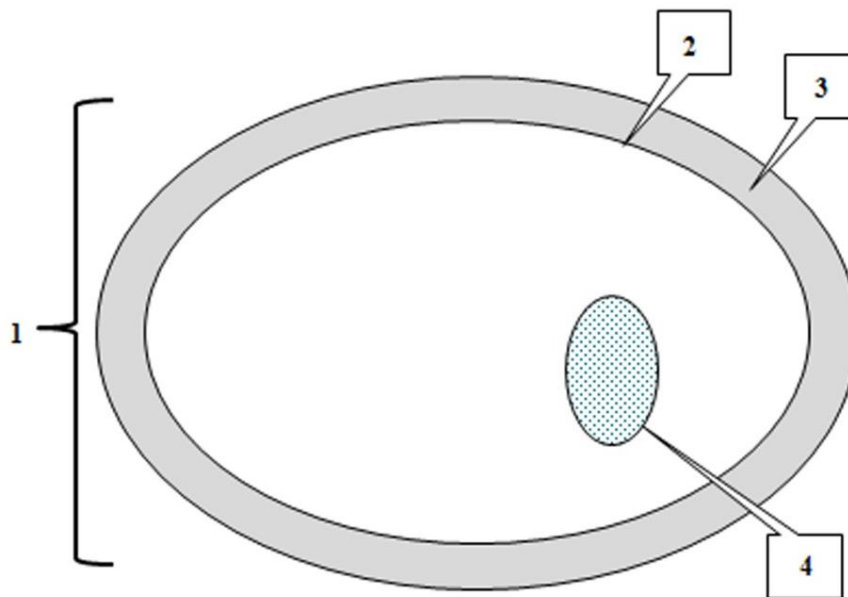


Рисунок 1. Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона, где 1 – определение площади ворсин хориона, 2 – общая площадь стромы ворсин хориона, 3 – площадь трофобластического эпителия, 4 – площадь сосудов ворсин хориона.

Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона включал следующие этапы: 1) определение их площади по внешнему контуру эпителиального покрова; 2) измерение общей площади стромы ворсин по внутреннему контуру их эпителиального покрова; 3) расчёт площади трофобластического эпителия по разнице площади ворсин и общей площади стромы; 4) измерение площади сосудов по их внешнему контуру

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Дефицит природных антикоагулянтов был лабораторно подтверждён у всех 12 (100%) пациенток основной группы, из них дефицит АТ III – у 6 (50%), дефицит протеинов С и (или) S – также у 6 (50%) женщин. В контрольной группе тромбофилии исключены результатами лабораторных исследований.

Сравнительная характеристика сроков прерывания беременности, определённых по дате последней менструации (ПМ) и по результатам УЗИ, в группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СРОКОВ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ, ПОЛНЫХ НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ

Срок прерывания беременности	Клинические группы	
	основная	контроль
По датам ПМ: – min – max – $M \pm m$ (t-test)	6 – 12 9,3±0,53*	6 – 12 9,3±0,35
По результатам УЗИ: – min – max – $M \pm m$ (t-test)	4 – 9 *♦ 6,7±0,53**	6 – 12 8,9±0,30

Примечание: Статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента ( $p_{t-test} < 0,05$ ):

\* – между сроками гестации, определёнными по дате последней менструации и результатам ультразвуковой диагностики в группе,

\*\* – между группами; Статистически значимые различия по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ): ♦ – между сроками гестации, определёнными по дате последней менструации и результатам ультразвуковой диагностики в группе, ♦ – между группами.

Гестационные сроки прерывания беременности у женщин основной и контрольной групп существенно не отличались и составили по датам ПМ – 9,3±0,53 и 9,3±0,35 недель, соответственно ( $p_{t-test} > 0,05$ ). Разброс показателя от минимальных до максимальных значений по датам ПМ был также одинаковым и составил 6–12 недель в обеих группах.

Срок прерываемой беременности по данным УЗИ в основной группе был значительно меньше, чем в контроле (6,7±0,53 и 8,9±0,39 недель,

соответственно,  $p_{t-test} < 0,01$ ) и по датам ПМ ( $p < 0,01$ ). Выявленные различия связаны с наличием замершей беременности в основной группе женщин. Так, разброс показателя от минимальных до максимальных значений в основной группе составил от 4 до 9 недель, а в контрольной – от 6 до 12 недель ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Сравнительная характеристика площади трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток основной и контрольной групп представлена в таблице 4.

Таблица 4

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛОЩАДИ ТРОФОБЛАСТА И СОСУДОВ ВОРСИН ХОРИОНА У ПАЦИЕНТОК ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП, ЕД./ММ<sup>2</sup>

Группы женщин (функции статистики)	Площадь гистологических структур, ед./мм <sup>2</sup>	
	Трофобласт	Сосуды ворсин хориона
Основная: • min – max • $M \pm m$ (t-test)	182 – 1717 869,2±61,20*	0 – 18** 4,3±0,63*
Контрольная: • min – max • $M \pm m$ (t-test)	602 – 1426 1062,3±51,49	46 – 180 97,1±7,90

Примечание: min–max – разброс показателя от минимального до максимального значения;

\* – статистически значимые различия между группами по критерию соответствия Стьюдента ( $t$ -test),  $p_{t-test} < 0,05$ ;

\*\* – статистически значимые различия между группами по критерию соответствия  $\chi^2$  ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

Среднее значение площади трофобласта в основной группе было статистически значимо меньше, чем в контрольной ( $731,3 \pm 157,37$  и  $1062,3 \pm 51,49$  ед./мм<sup>2</sup>, соответственно,  $p_{t-test} < 0,05$ ). Средняя площадь сосудов ворсин хориона в основной группе была значительно меньше контрольных значений ( $9,5 \pm 1,1, 13$  и  $97,1 \pm 7,90$  ед./мм<sup>2</sup>, соответственно,  $p_{t-test} < 0,01$ ). Максимальное

значение показателя площади сосудов ворсин хориона у женщин основной группы было в 3,1 раза меньше минимального значения в контроле (15 и 46 ед./мм<sup>2</sup>, соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

На рисунках 2 и 3 представлено характерное гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток основной и контрольной групп в сроках гестации 6 и 10 недель.

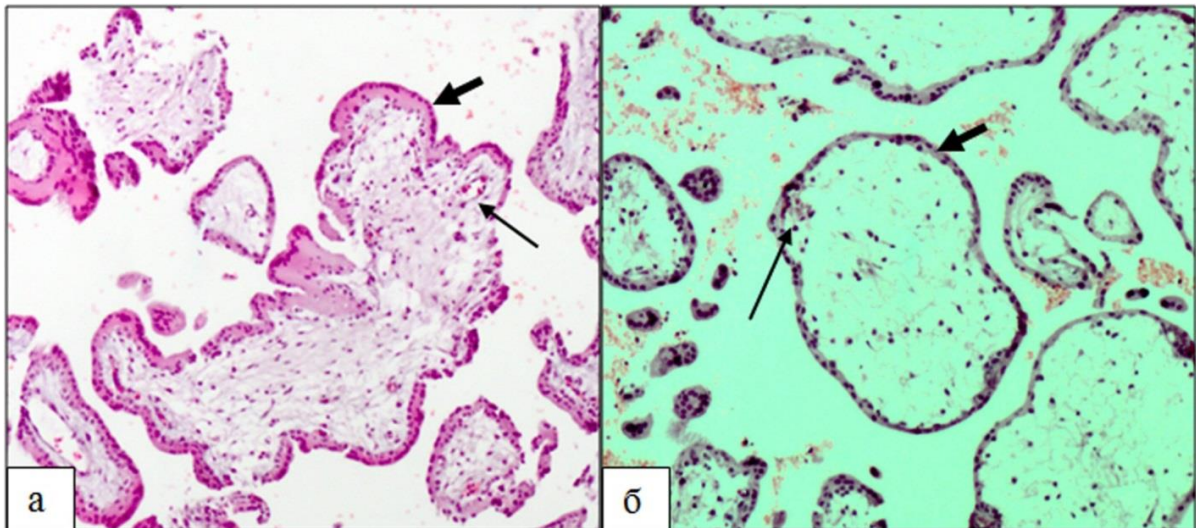


Рисунок 2. Гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток контрольной (а) и основной (б) групп в сроке гестации 6 недель: толстые стрелки – цитотрофобласт, тонкие стрелки – сосуды ворсин хориона. Окраска гематоксилином-эозином,  $\times 100$

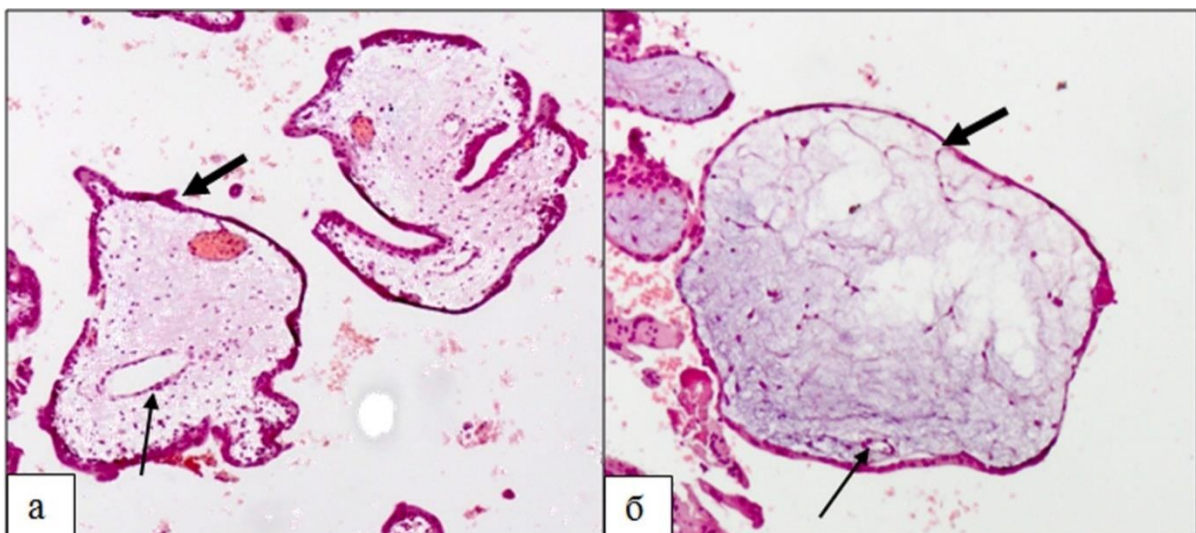


Рисунок 3. Гистологическое строение трофобласта и сосудов ворсин хориона у пациенток контрольной (а) и основной (б) групп в сроке гестации 10 недель: толстые стрелки – цитотрофобласт, тонкие стрелки – сосуды ворсин хориона. Окраска гематоксилином-эозином,  $\times 100$ .

Гистологическая картина трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 6 недель имела следующие характерные отличия в группах. В контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками, а также растущие сосуды с умеренно расширенным просветом

(рисунок 2а). Для основной группы был характерен однорядный гипопластического вида трофобласт и единичные гипопластического вида сосуды со спавшимся просветом (рисунок 2б).

Гистологическая картина трофобласта и сосудов ворсин хориона в сроке гестации 10 недель также имела характерные различия между

группами. В контроле регистрировалось наличие двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками и хорошо сформированные полнокровные сосуды (рисунок 3а). В основной группе гистологическая картина существенно не отличалась от таковой в сроке гестации 6 недель (рисунки 3б и 2б).

Таким образом, выявлены значительные различия гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у женщин с дефицитом природных антикоагулянтов и рецидивирующей потерей беременности, в сравнении с контролем.

#### **Заключение:**

Результаты исследования позволяют заключить следующее:

1) Дефицит природных антикоагулянтов (АТ III, ПС и ПIS) у матери негативно влияет на процесс эмбриогенеза – приводит к достоверному сокращению площади трофобласта и сосудов ворсин хориона в I триместре гестации.

2) Выявлены характерные отличия гистологической картины трофобласта и ворсин хориона у женщин основной и контрольной групп в I триместре беременности. В норме гистологическая картина характеризуется наличием двухрядного цитотрофобласта с формирующимися синцитиальными почками, а также наличием растущих, хорошо выраженных, полнокровных сосудов ворсин хориона. Для основной группы характерно наличие однорядного гипопластического вида трофобласта и единичных гипопластического вида сосудов хориона со сжавшимся просветом, а также отсутствие динамики гистологической картины в 6 и 10 недель гестации.

3) Выявленные особенности гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у пациенток с дефицитом природных антикоагулянтов, вероятно, играют существенную роль в патогенезе привычной потери беременности.

#### **Литература:**

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1200 с.

2. Бицадзе В.О. Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения. / О.В. Бицадзе, С.В. Акиншина, А.Д. Макацария и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — № 1. — С. 49-59.

3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5: 22-29.

4. Beekma F. A., Erwich J., Khong T. Y. Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia // Pathology. — 2012. — Т. 44. — №. 1. — С. 24-28.

5. Cunningham F.G. Williams Obstetrics. / F.G. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom et al. — McGraw-Hill Education // Medical; 24 edition (April

28, 2014). — 2994 p.

6. Demirel, G., Celik, I. H., Zengeroglu, S., Erdeve, O., & Dilmen, U. Neonatal outcome of the pregnancies associated with placental villous thrombosis—thrombophilic status of the mothers and the infants. // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2012. — Т. 25. — №. 11. — С. 2225-2229.

7. Gogia N, Machin GA. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol.* 2008; 11(6):424.

8. Grand BE, Voto LS. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. In: Kurjak A, Chervenak FA, editors. *Textbook of Perinatal Medicine: third edition.* New Delhi, London, Philadelphia, Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. p. 1738-1743.

9. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138 / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — September 2013. — Vol. 122(3). — P. 706–717.

10. Lund, M. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. / M. Lund, H.S. Nielsen, T.V. Hviid [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — N 12. — Vol. 25. — P. 2978–2984.

11. Marsden L., Comstock J. Fetal Thrombotic Vasculopathy // *Journal of Fetal Medicine.* — 2015. — Т. 2. — №. 3. — С.

12. Raspollini M. R., Oliva E., Roberts D. J. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* — 2007. — Т. 20. — №. 2. — С. 113-123.

13. Rogers, B. B., Momirova, V., Dizon-Townson, D., Wenstrom, K., Samuels, P., Sibai, B. Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation // *Pediatric and Developmental Pathology.* — 2010. — Т. 13. — №. 5. — С. 341-347.

14. Sills A., Steigman C., Ounpraseuth S.T. Pathologic examination of the placenta: recommended versus observed practice in a university hospital. *J Womens Health.* 2013; 5: 309–312.

#### **References:**

1. Obstetrics: national leadership / ed. E.K. Ailamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Saveleva. - M.: GEOTAR-Media, 2014, 1200 p. (in Russian).

2. Bicadze V.O., Akin'shina S.V., Makacarija A.D., Andreeva M.D. Auxiliary reproductive technologies and iatrogenic thrombotic complications. // *Zhurnal Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* — 2014. — № 1. — С. 49-59 (in Russian).

3. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.H. et al. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications (In Russian). *Practical medicine.* 2012; 5: 22-29.

4. Beekma F. A., Erwich J., Khong T. Y. Placental fetal vascular thrombosis lesions and maternal thrombophilia // *Pathology.* — 2012. — Т. 44. —

№. 1. – С. 24-28.

5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL [et al.]. *Williams Obstetrics*. McGraw-Hill Education // Medical; 24 edition (April 28, 2014). – 2994 p.

6. Demirel, G., Celik, I. H., Zergeroglu, S., Erdeve, O., & Dilmen, U. Neonatal outcome of the pregnancies associated with placental villous thrombosis–thrombophilic status of the mothers and the infants. // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2012. – Т. 25. – №. 11. – С. 2225-2229.

7. Gogia N, Machin GA. Maternal thrombophilias are associated with specific placental lesions. *Pediatr Dev Pathol*. 2008; 11(6):424.

8. Grand BE, Voto LS. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. In: Kurjak A, Chervenak FA, editors. *Textbook of Perinatal Medicine: third edition*. New Delhi, London, Philadelphia, Panama: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. p. 1738-1743.

9. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No. 138. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am. J. Obstet. Gynecol.* September 2013; Vol. 122(3): 706–717.

10. Lund M, Nielsen HS, Hviid TV [et al.]. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss:

a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum. Reprod.* 2010; N 12, Vol. 25: 2978–2984.

11. Marsden L., Comstock J. Fetal Thrombotic Vasculopathy // *Journal of Fetal Medicine*. – 2015. – Т. 2. – №. 3. – С. 121-125. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40556-015-0054-y>

12. Raspollini M. R., Oliva E., Roberts D. J. Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2007. – Т. 20. – №. 2. – С. 113-123.

13. Rogers, B. B., Momirova, V., Dizon-Townson, D., Wenstrom, K., Samuels, P., Sibai, B. Avascular villi, increased syncytial knots, and hypervascular villi are associated with pregnancies complicated by factor V Leiden mutation // *Pediatric and Developmental Pathology*. – 2010. – Т. 13. – №. 5. – С. 341-347.

14. Sills A., Steigman C., Ounpraseuth S.T. Pathologic examination of the placenta: recommended versus observed practice in a university hospital. *J Womens Health*. 2013; 5: 309–312.

# ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ЗОЛЬ-ГЕЛЬ МЕТОД ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАЛЛОКСИДНЫХ ГАЗОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПЛЕНОК НА ИНЕРТНОЙ ПОДЛОЖКЕ

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.316](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.316)*Абдурахманов И.Э.**Бегматов Р.**Абдурахманов Э.**Самаркандский госуниверситет,**г. Самарканд.*

### АННОТАЦИЯ

В результате проведенных исследований влияния состава и соотношения компонентов пленкообразующих растворов на кинетику процесса гелеобразования исходного золя подобраны оптимальные параметры, обеспечивающие высокую устойчивость исходного раствора. Установлено, что наибольшей устойчивостью (от 18 до 18,5 суток) обладают растворы, полученные при соотношении исходных компонентов ТЭОС:Н<sub>2</sub>О:спирт: НС1=1:20:30:0,05.

### ANNOTATION

As a result of studies of the influence of the composition and ratio of the components of the film-forming solutions on the kinetics of the gel formation process of the initial sol, optimal parameters are selected that provide high stability of the initial solution. It was established that the most stable (from 18 to 18,5 days) are the solutions obtained at a ratio of the initial components of TEOS: H<sub>2</sub>O: alcohol: HC1 = 1: 20: 30: 0.05.

**Ключевые слова:** золь-гель, тетраэтоксисилан, гидролиз, этанол, газочувствительный пленок, сенсор, конденсация, нанокompозит, оптимальная условия, полупроводник.

**Keywords:** sol-gel, tetraethoxysilane, hydrolysis, ethanol, gas-sensitive films, sensor, condensation, nanocomposite, optimal conditions, semiconductor.

**Введение.** В настоящее время полупроводниковые материалы находят все более широкое применение в качестве чувствительных элементов газовых сенсоров [1]. В зависимости от решаемой задачи, для получения полупроводниковых тонких пленок с воспроизводимыми и стабильными характеристиками используются различные методы. Из них получение газочувствительных пленок методом золь-гель технологии, является наиболее перспективным [2,3]. Этот метод в сочетании с последующей термообработкой продуктов реакции широко применяется для получения всевозможных оксидных нанокompозиционных плёнок.

В работе нами изучено влияние соотношение компонентов исходного раствора на кинетику созревания плёнкообразующего золя.

### Материалы и методы исследования.

В работе в качестве прикурора – алкоксисоединения, использован этиловый эфир ортокремневой кислоты - тетраэтоксисилан.

Определяющими параметрами перехода пленкообразующего раствора золя в гель является вязкость, электропроводность и устойчивость исходного раствора. Поэтому в опытах для контроля кинетику золь-гель процесса использованы вискозиметрические, кондуктометрические и газохроматографические методы анализа.

### Результаты и обсуждение

В ходе экспериментов изучено влияние состава и соотношения компонентов исходного раствора на кинетику созревания золя. При этом молярные соотношения исходных компонентов варьировались в следующих интервалах: Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>:H<sub>2</sub>O: ROH:HX = (1-4):(1-40):(1-45):(0,01-0,3), где ROH – простые спирты, HX – кислота.

Для выяснение механизма процесса пленкообразования и получения селективных газочувствительных пленок изучено влияние соотношения

ТЭОС:спирта в растворе от 1:1 до 1:45.

В результате проведенных исследований установлена возможность использования алифатических спиртов в качестве растворителя в процессе синтеза полупроводниковых газочувствительных пленок. В связи с учетом устойчивости раствора и растворимости компонентов гидролизата в качестве растворителя процесса синтеза газочувствительных пленок был выбран этанол. При этом оптимальное соотношение ТЭОС:этанол=1:30, обеспечивает наиболее высокую растворимость компонентов и устойчивость раствора.

Исследование влияния воды на устойчивость, электропроводность, плотность и вязкость золя в процессе синтеза газочувствительных пленок проводили на этанольном растворе при молярном соотношении ТЭОС:Н<sub>2</sub>О от 1:1 до 1:40. Результаты экспериментов приведены в таблице 2.



Таблица 4.

**ЗАВИСИМОСТЬ СВОЙСТВ РАСТВОРА ОТ СОДЕРЖАНИЯ HCl В СМЕСИ: ТЭОС:H<sub>2</sub>O:  
СПИРТ:HCl (СОДЕРЖАНИЕ В ИСХОДНОМ ГИДРОЛИЗАТЕ ТЭОС-1МОЛЬ,  
H<sub>2</sub>O-20 МОЛЬ, СПИРТ-30 МОЛЬ).**

№ п/п	Состав раствора					Свойства раствора				
	ТЭОС, моль	H <sub>2</sub> O, моль	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH, моль	HCl в молях на 1 моль ТЭОС	HCl в молях на 1 л раствора	Плотность, г/см <sup>3</sup>	Вязкость, сПа	Устойчивость, сутки	Степень гидролиза, %	Степень конденсации, %
1	1	20	30	0,01	0,0029	0,8544	2,4	17,5	96	100
2	1	20	30	0,05	0,0146	0,8571	2,4	20,5	96	100
3	1	20	30	0,10	0,0293	0,8601	2,5	8,0	98	97
4	1	20	30	0,20	0,0586	0,8642	2,5	7,0	97	82
5	1	20	30	0,30	0,0878	0,8671	2,6	6,0	98	72

В изученном диапазоне концентраций с повышением концентрации кислоты в растворе увеличивается его плотность от 0,8544 до 0,8671 г/см<sup>3</sup>. Аналогично изменяется вязкости раствора. В интервале соотношения ТЭОС: HCl от 1:0,01 до 1:0,30 моль вязкость раствора увеличивается на от 2,4 до 2,6 сПа).

Из результатов опытов следует, что с увеличением концентрации кислоты в растворе уменьшается устойчивость раствора. Данная зависимость особенно заметна при значениях ТЭОС:HCl ≥ 0,1. При ТЭОС:HCl = 1:0,30 срок стабильности раствора всего 96 часов.

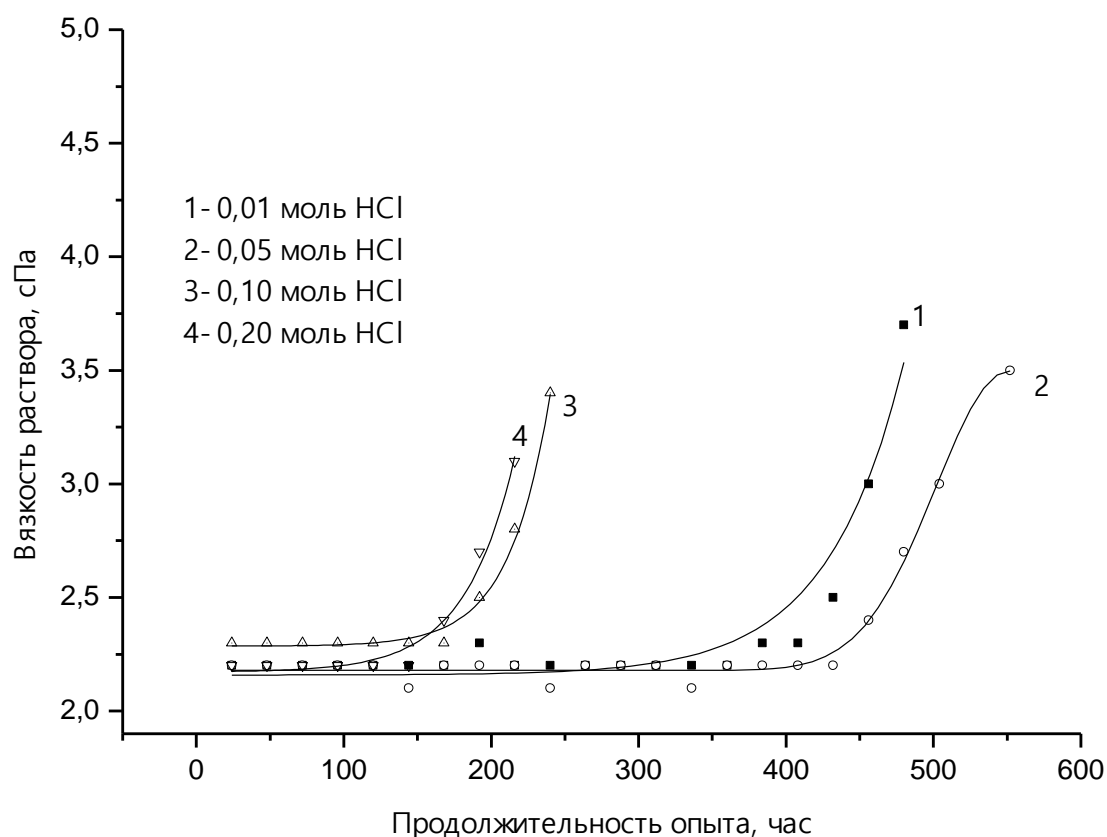


рис. 6. График зависимости вязкости от продолжительности опыта при различных содержаниях HCl в растворе: ТЭОС:H<sub>2</sub>O:этанол:HCl.  
(Содержание в растворе: ТЭОС-1 H<sub>2</sub>O-20 моль; этанол-30 моль).

Наиболее оптимальным для получения газочувствительных пленок является соотношение

ТЭОС:НС1=0,05 (см. график 2, рисунка 6.) при котором обеспечивается 450 часовая устойчивость раствора.

Таким образом, наиболее важным параметром золь-гель синтеза газочувствительных пленок, является рН среды. При значениях ТЭОС/НС1 $\geq$ 20,0 гидролиз разбавленных растворов ТЭОС в спиртовой среде при комнатной температуре (20 °С) протекает долго. Следовательно, устойчивые золи легче всего получать при низких концентрациях НС1 и в разбавленных растворах, так как в таких системах малы скорость образования частиц и их рост (из-за небольших степеней пресыщения и из-за медленной диффузии фазообразующего вещества к поверхности зародыша).

#### **Заключение.**

Таким образом, в результате проведенных исследований влияния состава и соотношения компонентов пленкообразующих растворов на кинетику процесса гелеобразования исходного золя подобраны оптимальные параметры, обеспечивающие высокую устойчивость исходного

раствора. Установлено, что наибольшей устойчивостью обладают растворы, полученные при соотношении исходных компонентов ТЭОС:Н<sub>2</sub>О:спирт:НС1=1:20:30:0,05. Раствор, полученный при оптимальных условиях, устойчив от 18 до 18,5 суток.

#### **Список использованной литературы:**

1. Мясников И.А., Сухарев В.Я., Куприянов Л.Ю., Завьялов С.А. Полупроводниковые сенсоры в физико-химических исследованиях // М.: Наука, 1991. - 327с.
2. Бубнов Ю.З., Шилова О.А. Наноразмерные стекловидные пленки многофункционального назначения в технологии изготовления полупроводниковых газовых сенсоров // Технологии приборостроения. 2003. №3 (7). С. 60-71.
3. Абдурахманов И.Э. Создание селективных газовых сенсоров аммиака на основе наноматериалов. LAP LAMBERT Academic Publishing. Beau Bassin (Германия) 2018. P.121.

УДК: 743.565.83

---

### **СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПАРА – ОКСИБЕНЗОАТА Yb(III).**

---

***Касумова Самира Али кызы.**  
Докторант Гянджинского филиала  
Национальная АН Азербайдана*

### **SYNTHESIS OF MOLECULAR AND CRYSTALLINE STRUCTURE OF PARA-HYDROXYBENZOATE Yb (III).**

***Kasımova Samira Ali kızı**  
Doctoral student of the Ganja branch of the  
National Academy of Sciences of the Republic of Azerbaijan*

#### **АННОТАЦИЯ**

Синтезировано новые комплекс пара-оксibenзойной кислоты с Yb (III), - получена монокристаллы для рентгенструктурного анализа и расшифрована молекулярная и кристаллического структура нового комплекса. Установлено что, металл координируется килородами карбоксильной группы монодентадно, бидентатно и бидентатно-мостикова типа.

#### **ABSTRACT**

New para-oxybenzoic acid complex with Yb (III) was synthesized, single crystals were obtained for X-ray diffraction analysis and the molecular and crystalline structure of the new complex was deciphered. It has been established that the metal is coordinated by the carboxyl group kilorods monodentadno, bidentate and bidentate-bridge type.

**Ключевые слова:** пара-оксibenзойной кислота, рентгенструктурный анализ, комплекс Yb (III), монодентадный, бидентатный, бидентатно-мостиковые связи.

**Key words:** para-oxybenzoic acid, X-ray analiz, complex Yb (III), monodentadno, bidentate and bidentate-bridge.

Пара – оксibenзойная кислота -4 –НО-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>СООН встречается в почвах [1], в морской воде[2] и различных органах растений: листьях и ягодах винограда [3], сахарной свекле [4], томатах [5]. Биологическая активность пара – оксibenзойной кислоты изучено достаточно:

синтез стероидов в ткани головного мозга, стимулирует реакции секреции кислоты желудка на тетрачастрин и повышает базальную секрецию [6].

Строение пара – оксibenзойной кислоты установлено при расшифровке структуры [7]. Монокристаллы п –НО-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>СООН моноклинные:

$$a = 17,752(9), b = 6,442(2), c = 6,731(3) \text{ \AA}, \beta = 105,48^\circ, Z = 4, \text{ пр. гр. } P_{21}/a$$

Комплексы металлов п-оксибензойной кислоты изучены хорошо. Расшифровано кристаллические структуры пара-оксибензоатов Ag(I) [8], Mg(II), Ca(II) [9], Pb(II) [10].

#### Экспериментальная часть.

Синтезировано нами новый комплекс в составе  $(4 \text{ -HO-C}_6\text{H}_4\text{COOH})_3\text{Yb(III)} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  и расшифровано кристаллическая структура. Для синтеза монокристаллов трис-аква-трис-(п-оксибензоата) иттрия (III) – Yb (п-НО-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COO)<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O. Использовали обменные

реакции между  $\text{Yb}_2(\text{SO}_4)_3$  и п-оксибензоатом натрия в водной среде при 25-30°C. Чтобы избежать выпадения мелкокристаллического осадка комплекса, были взяты очень разбавленные растворы указанных солей в стехиометрическом соотношении. Через 4-5 дней после смешения растворов выпадали пластинчатые кристаллы.

Параметры триклинной ячейки определены и уточнены на кристалле размером 0,16x0,29x0,22 мм<sup>3</sup> на четырехкружном автоматическом дифрактометре БРУКЕР АПЕКС ССД

$$(\lambda \text{ Mo - K}\alpha, \text{ графитовый монохроматор}): a = 11,968(15), b = 14,606(20), c = 14,109(14) \text{ \AA}, \alpha = 92,155(9), \beta = 106,011(10), \gamma = 102,818(9)^\circ, \text{ пр. гр. } P\bar{1}, Z=4, R = 0,076.$$

Кристаллическая структура Yb (п-НО-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COO)<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O состоит из линейных тетрамерных молекул рис. 1. Соседствующие в линейном тетрамере атомы иттрия объединяются с помощью двух карбоксильных лигандов бидентатно-мостикового типа.

Формулу тетрамерной молекулы можно записать в виде  $[\text{Yb}_4(\text{p-NO-C}_6\text{H}_4\text{COO})_{12} \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$ . На рис.1 приведена проекция кристаллической структуры  $[\text{Yb}_4(\text{p-NO-C}_6\text{H}_4\text{COO})_{12} \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$  на плоскость (010).

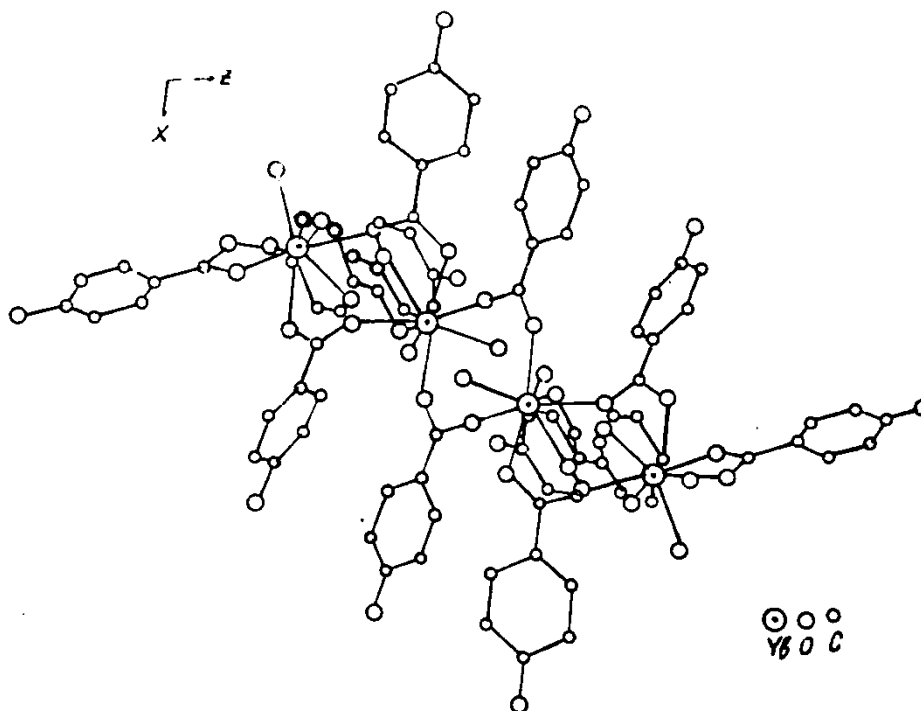


Рис. 1. Кристаллическая и молекулярная структура пара-оксибензоата Yb (III).

Все атомы иттрия восьми координационные, однако состав координационной сферы симметрически независимых атомов металла разный. Полиэдр, образуемый атомом Yb(I) состоит из двух атомов кислорода O (7) и O (14) мостиковых карбоксильных групп, которые имеют син-антиконфигурацию (Yb(I) -O<sub>мост.</sub> 2,31 Å ср.), четырех атомов O (4), O (5), O (16) и O(17) двух бидентатно-циклических групп (Yb(I) -O<sub>цикл.</sub> 2,41Å) и двух молекул воды (Yb(I) -OH<sub>2</sub> 2,38Å ср.).

В координацию Yb(2) входят четыре атома кислорода O(8), O(10), O(11), O(14) от четырех

карбоксильных групп (Yb(2) -O<sub>мост.</sub> 2,39 Å ср.), два атома кислорода O(1) и O(2) от одного бидентатно-циклического карбоксила (Yb(2) - O<sub>цикл.</sub> 2,49Å ср.) и две молекулы воды (Yb -OH<sub>2</sub> 2,44 Å ср.). Расстояние между атомами металла Yb(I) - Yb(2) 4,511 Å, а между Yb(2) - Yb(2) 4,851Å.

Сопоставление средних значений расстояний Me -O<sub>мост.</sub> и Me -O<sub>цикл.</sub> показывает, что так же, как и в некоторых других карбоксилатах атомы кислорода лигандов мостикового типа значительно ближе к атомам металла, чем кислородные атомы хелатирующих лигандов.

Связи С – О карбоксильных групп всех лигандов почти эквиваленты (1,27 Å ср.).

Среднее значение расстояний  $S_{\text{карб}} - S_{\text{фен}}$  1,48 Å и совпадает с соответствующим значением в структуре пара- оксibenзойной кислоты с другими металлами. Длина связи С-ОН меняется в пределах 1,36 -1,41 Å (1,39 Å ср.). Межатомные расстояния и валентные углы в лигандах [8,9,10,11], в целом практически те же, что и в аналогичных фрагментах других близких по строению лигандов. Среднее значение ОСО для мостиковых лигандов 120,28°, а для хелатных естественно меньше (116,15°).

Все фенильные кольца в пределах погрешностей плоские; отклонение оксигруппы от плоскости соответствующего кольца во всех

лигандах не превышает 0,05 Å. Однако молекулы лигандов в целом неплоские; карбоксильные группы, в зависимости от выполняемой функции, имеют различную степень наклона к плоскости фенильного кольца. В случае циклических групп этот наклон изменяется в небольших пределах от 1,8 до 9,8°. Мостиковые группы, соединяющие Yb(1) и Yb(2) и имеющие конфигурацию син –анти, существенно плоские ( углы отклонения 17,35 и 24,89° соответственно). В случае же группы, соединяющей Yb(2) и Yb(2') и имеющей син –син – конфигурацию, угол отклонения незначительный и составляет всего 6,6°.

Между линейными тетрамерами осуществляются водородные связи.

Таблица 1

## ДЛИНЫ СВЯЗЕЙ

Связь	d, Å	Связь	d, Å	Связь	d, Å
Yb(1)–O(4)	2.40(1)	C(15)–C(16)	1.47(2)	C(27)–C(28)	1.47(6)
Yb(1)–O(5)	2.41(1)	C(16)–C(17)	1.38(2)	C(28)–C(23)	1.34(7) 1.42
Yb(1)–O(7)	2.35(1)	C(7)–C(18)	1.42(3)	C(22)–C(23)	1.54(6)
Yb(1)–O(13)	2.37(1)	C(18)–C(19)	1.40(3)	C(22)–O(13)	1.26(5)
Yb(1)–O(16)	2.42(1)	C(19)–C(20)	1.40(3)	C(22)–O(14)	1.28(5)
Yb(1)–O(17)	2.42(1)	C(20)–C(21)	1.40(3)	C(30)–C(31)	1.43(4)
Yb(1)–O(19)	2.41(1)	C(21)–C(16)	1.40(3)	C(31)–C(32)	1.41(4)
Yb(1)–O(23)	2.36(1)	среднее	1.40	C(32)–C(33)	1.39(6)
Yb(2)–O(1)	2.42(1)	C(22)–C(23)	1.50(2)	C(33)–C(34)	1.42(6)
Yb(2)–O(2)	2.57(1)	C(23)–C(24)	1.40(2)	C(34)–C(35)	1.44(6)
Yb(2)–O(8)	2.38(1)	C(24)–C(25)	1.42(2)	C(35)–C(30)	1.40(6)
Yb(2)–O(10)	2.27(1)	C(25)–C(26)	1.39(2)	среднее	1.43
Yb(2)–O(11)	2.27(1)	C(26)–C(27)	1.38(2)	C(29)–C(30)	1.55(6)
Yb(2)–O(14)	2.37(1)	C(27)–C(28)	1.40(3)	C(29)–O(17)	1.23(5)
Yb(2)–O(20)	2.42(1)	C(28)–C(23)	1.40(2)	C(29)–O(18)	1.32(5)
Yb(2)–O(21)	2.45(1)	среднее	1.40	C(37)–C(38)	1.43(4)
O(1)–C(1)	1.24(2)	C(29)–C(30)	1.47(3)	C(38)–C(39)	1.52(5)
O(2)–C(1)	1.30(2)	C(30)–C(31)	1.37(2)	C(39)–C(40)	1.37(6)
O(4)–C(6)	1.27(2)	C(31)–C(32)	1.43(3)	C(40)–C(41)	1.34(6)
O(5)–C(6)	1.27(2)	C(32)–C(33)	1.41(2)	C(41)–C(42)	1.47(6)
O(7)–C(15)	1.25(2)	C(33)–C(34)	1.36(2)	C(42)–C(37)	1.37(6) 1.42
O(8)–C(15)	1.27(2)	C(34)–C(35)	1.43(3)	C(36)–C(37)	1.52(6)
O(10)–C(22)	1.28(2)	C(35)–C(30)	1.40(2)	C(36)–O(21)	1.30(4)
O(11)–C(22)	1.25(2)	среднее	1.40	C(36)–O(22)	1.28(4)
O(13)–C(29)	1.26(2)	C(36)–C(37)	1.52(2)	N(1)–C(5)	1.74(6)
O(14)–C(29)	1.29(2)	C(37)–C(38)	1.39(2)	N(1)–O(3)	1.16(4)
O(16)–C(36)	1.28(2)	C(38)–C(39)	1.41(3)	N(1)–O(4)	1.08(6)
O(17)–C(36)	1.25(2)	C(39)–C(40)	1.41(3)	N(2)–C(12)	1.48(3)
C(1)–C(2)	1.48(2)	C(40)–C(41)	1.37(3)	N(2)–O(7)	1.21(5)
C(2)–C(3)	1.44(2)	C(41)–C(42)	1.41(3)	N(2)–O(8)	1.18(5)
C(3)–C(4)	1.41(2)	C(42)–C(37)	1.41(3)	N(3)–C(19)	1.56(5)
C(4)–C(5)	1.40(3)	среднее	1.40	N(3)–O(11)	1.16(5)
C(5)–C(6)	1.41(3)	C(5)–O(3)	1.38(2)	N(3)–O(12)	1.29(5)
C(6)–C(7)	1.35(2)	C(12)–O(6)	1.40(2)	N(4)–C(26)	1.54(6)
C(7)–C(2)	1.37(2)	C(19)–C(9)	1.39(2)	N(4)–O(15)	1.16(5)
среднее	1.40	C(26)–O(12)	1.41(2)	N(4)–O(16)	1.23(5)
C(8)–C(9)	1.46(2)	C(33)–O(15)	1.41(2)	N(5)–C(33)	1.52(6)
C(9)–C(10)	1.46(3)	C(40)–O(18)	1.38(2)	N(5)–O(19)	1.20(5)
C(10)–C(11)	1.40(2)	C(15)–O(9)	1.24(4)	N(5)–O(20)	1.21(5)
C(11)–C(12)	1.39(3)	C(15)–O(10)	1.22(4)	N(6)–C(40)	1.58(6)

C(12)–C(13)	1.42(3)	C(23)–C(24)	1.44(6)	N(6)–O(23)	1.23(5)
C(13)–C(14)	1.40(2)	C(24)–C(25)	1.43(6)	N(6)–O(24)	1.19(5)
C(14)–C(9)	1.37(2)	C(25)–C(26)	1.42(6)		
среднее	1.41	C(26)–C(27)	1.39(7)		

Таблица 2

## ВАЛЕНТНЫЕ УГЛЫ

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
O(5)–Yb(1)–O(4)	53.3(4)	O(1)–Yb(2)–O(21)	140.7(4)
O(5)–Yb(1)–O(7)	77.1(4)	O(2)–Yb(2)–O(8)	72.0(4)
O(5)–Yb(1)–O(8)	81.9(3)	O(2)–Yb(2)–O(10)	126.0(4)
O(5)–Yb(1)–O(9)	147.7(3)	O(2)–Yb(2)–O(11)	78.1(4)
O(5)–Yb(1)–O(13)	78.5(4)	O(2)–Yb(2)–O(14)	83.6(4)
O(5)–Yb(1)–O(16)	135.6(4)	O(2)–Yb(2)–O(20)	145.4(3)
O(5)–Yb(1)–O(17)	87.1(4)	O(2)–Yb(2)–O(21)	135.7(3)
O(4)–Yb(1)–O(7)	124.4(4)	O(8)–Yb(2)–O(10)	82.0(4)
O(4)–Yb(1)–O(8)	131.0(3)	O(8)–Yb(2)–O(11)	147.4(4)
O(4)–Yb(1)–O(9)	155.4(3)	O(8)–Yb(2)–O(14)	105.8(4)
O(4)–Yb(1)–O(13)	82.6(4)	O(8)–Yb(2)–O(20)	141.6(4)
O(4)–Yb(1)–O(16)	123.8(4)	O(8)–Yb(2)–O(21)	73.7(4)
O(4)–Yb(1)–O(17)	78.9(4)	O(10)–Yb(2)–O(11)	106.0(4)
O(7)–Yb(1)–O(8)	47.2(3)	O(10)–Yb(2)–O(14)	150.0(4)
O(7)–Yb(1)–O(9)	70.8(3)	O(10)–Yb(2)–O(20)	77.5(4)
O(7)–Yb(1)–O(13)	113.2(4)	O(10)–Yb(2)–O(21)	75.0(4)
O(7)–Yb(1)–O(16)	73.9(4)	O(11)–Yb(2)–O(14)	83.3(4)
O(7)–Yb(1)–O(17)	74.8(4)	O(11)–Yb(2)–O(20)	70.4(4)
O(8)–Yb(1)–O(9)	73.6(3)	O(11)–Yb(2)–O(21)	138.8(4)
O(8)–Yb(1)–O(13)	68.4(4)	O(14)–Yb(2)–O(20)	79.1(4)
O(8)–Yb(1)–O(16)	101.3(3)	O(14)–Yb(2)–O(21)	79.5(4)
O(8)–Yb(1)–O(17)	122.0(3)	O(20)–Yb(2)–O(21)	69.7(4)
O(9)–Yb(1)–O(13)	110.5(3)	C(2)–C(3)–C(4)	117.9(15)
O(9)–Yb(1)–O(16)	36.3(3)	C(3)–C(4)–C(5)	118.7(16)
O(9)–Yb(1)–O(17)	88.4(3)	C(4)–C(5)–C(6)	122.7(16)
O(13)–Yb(1)–O(16)	144.3(4)	C(5)–C(6)–C(7)	117.5(15)
O(13)–Yb(1)–O(17)	161.0(4)	C(6)–C(7)–C(2)	123.2(15)
O(16)–Yb(1)–O(17)	53.4(4)	среднее	120.0
O(1)–Yb(2)–O(2)	52.3(3)	C(4)–C(8)–C(5)	116.3(15)
O(1)–Yb(2)–O(8)	76.3(4)	C(4)–C(8)–C(9)	120.9(15)
O(1)–Yb(2)–O(10)	76.2(4)	C(6)–C(8)–C(9)	122.7(15)
O(1)–Yb(2)–O(11)	75.1(4)	среднее	119.9
O(1)–Yb(2)–O(14)	133.6(4)	C(8)–C(9)–C(14)	122.4(16)
O(1)–Yb(2)–O(20)	128.2(4)	C(8)–C(9)–C(10)	117.6(15)
C(10)–C(9)–C(14)	120.0(16)	C(21)–C(16)–C(17)	121.1(15)
C(9)–C(10)–C(11)	119.3(16)	C(16)–C(17)–C(18)	121.8(16)
C(10)–C(11)–C(12)	118.0(16)	C(17)–C(18)–C(19)	116.1(16)
C(11)–C(12)–C(13)	124.4(16)	C(18)–C(19)–C(20)	122.1(16)
C(12)–C(13)–C(14)	116.3(15)	C(19)–C(20)–C(21)	120.1(17)
C(13)–C(14)–C(9)	122.1(16)	C(20)–C(21)–C(16)	118.1(17)
среднее	120.0	среднее	119.9
O(7)–C(15)–O(8)	120.2(15)	O(10)–C(22)–O(11)	121.8(15)
C(7)–C(15)–C(16)	119.7(15)	O(10)–C(22)–C(23)	117.5(14)
C(8)–C(1)–C(16)	120.1(15)	O(11)–C(22)–C(23)	120.7(14)
среднее	120.0	среднее	120.0
C(8)–C(15)–C(16)	118.5(15)	C(22)–C(23)–C(24)	116.8(14)
O(13)–C(29)–O(14)	119.8(14)	C(22)–C(23)–C(28)	121.0(14)
O(1)–C(1)–O(2)	119.7(14)	C(28)–C(23)–C(24)	122.3(15)
O(1)–C(1)–C(2)	120.5(14)	C(23)–C(24)–C(25)	118.5(15)
среднее	120.0	C(24)–C(25)–C(26)	117.7(15)
C(1)–C(2)–C(3)	118.6(14)	C(25)–C(26)–C(27)	124.3(16)
C(1)–C(2)–C(7)	121.4(14)	C(26)–C(27)–C(28)	118.1(16)

C(3)–C(2)–C(7)	120.(15)	C(27)–C(28)–C(23)	119.0(15)
C(15)–C(16)–C(17)	120.7(15)	среднее	119.9
C(15)–C(16)–C(21)	118.1(15)	O(16)–C(36)–O(17)	118.5(15)
O(13)–C(29)–C(30)	121.9(15)	O(16)–C(36)–C(37)	118.9(15)
O(14)–C(29)–C(30)	119.4(15)	O(17)–C(36)–C(37)	122.6(15)
среднее	119.9	среднее	120.0
C(29)–C(30)–C(31)	123.2(15)	C(36)–C(37)–C(38)	118.0(15)
C(29)–C(30)–C(35)	115.2(15)	C(36)–C(37)–C(42)	118.5(15)
C(31)–C(30)–C(35)	121.7(16)	C(42)–C(37)–C(38)	123.5(16)
C(30)–C(31)–C(32)	120.7(16)	C(37)–C(38)–C(39)	117.2(16)
C(31)–C(32)–C(33)	115.9(16)	C(38)–C(39)–C(40)	119.1(16)
C(32)–C(33)–C(34)	124.6(16)	C(39)–C(40)–C(41)	123.3(17)
C(33)–C(34)–C(35)	118.2(16)	C(40)–C(41)–C(42)	118.5(17)
C(34)–C(35)–C(30)	119.0(15)	C(41)–C(42)–C(37)	118.4(16)
среднее	120.0	среднее	120.0

### ЛИТЕРАТУРА

- Царева Р.И., Семенова Т. А. Идентификации и количественное определение пара – оксибензойной кислоты в торфяной почве. В книге плетидный аппарат и жизнедеятельность растений Минск 2011, 213 стр.
- Dgens E. T., Renter Y. H., Shaw K.H. Biochemical compounds of offshore California Sediments and sea water. *Geochim Com. Chim. Acta*, 1998, V. 54, № 1, p.45-66/
- Rapp A., Zieqler A. Bestimmung der phenolcarbonsauren – Hidrobenzol sauren und Hydroxyzinrt sauren –in Rebblattern, Weinrauben und Wein mittels Micro –Pojiqminq – Dunschi thermoqraphic. *Vitea*, 1973, V.12, p. 226-236.
- Obala Y., Senla P., Koshika M. Detection of phenolic compound by chromotoqraphy in beet sugar molasses. *Agr. Boil. Chem. ( Tokyo)*, 1983, V.27, p. 340-341.
- Relations polyphenols – croissance chez lycopersicum escultum mill. *C. r. Acad. Sci*, 1976, v 283, p. 239 -243.
- Colapietro M., Domenicano A., Marciante C. Structure studies of benzene derivatives. VI. Refinement of the crystal structure of p –hydrobenzoic acid. *Acta Cryst.* 1979, V 35, p. 2177- 2180.
- Thijsson H.H. p-Оxybeu'nzoic acid derivatives as inhibitors of the cell free H<sub>2</sub>-pteroate synthesizing system of. *E. Coli. J. Med. Chem*, 1977, V20, № 2, p. 233-236.
- Усубалиев В. Т., Мамедов Х. С., Мовсумов Э. М. Кристаллическая и молекулярная структура п - оксибензоата Ag(I). *Журнал Структ. Химии* 1981, т. 22, с. 98-108.
- Шнулин А. П., Наджафов Г. Н., Усубалиев Б. Т. Ионные структуры пара – оксибензоатов Со (II), Mg (II). *Ж. Координ. Химия*, 1981, т. 7, с. 1409-1416.
- Джафаров Н. А., Мамедов Х. С., Мовсумов Э. М. Кристаллическая и молекулярная структура моногидрата бис – п –оксибензоата Pb(II). *Журнал структур. Химии*, 1981, 22, с. 125-129.
- Касумова С. А., Гасанова С. С., Мовсумов Э. М. Синтез и физико – химические исследование новых комплексов металлов Nd (III), Tb (III), Er (III), Tm (III) с 5-нитро, 2-ацетамидо-бензойной кислоты. *Miedzynarodowe czasopismo naukowe, Colloquium-journal, chemical sciences, the Polish international journal of scientific publications, ISSN 2520-6990 № 5, (16), 2018, p. 63-66.*

## ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ РЕАКЦИИ НА ПРОЦЕСС ГАЗОФАЗНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ БУТАДИЕНА В ПРИСУТСТВИИ ГЕТЕРОГЕНИЗИРОВАННЫХ КОБАЛЬТДИТИОФОСФАТНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.315](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.66.315)

Салманов С.С.

Институт Нефтехимических Процессов  
Национальной Академии Наук Азербайджана,  
г.Баку, Азербайджан, пр.Ходжалы, 30

### АННОТАЦИЯ

Бифункциональные кобальтсодержащие каталитические дитиосистемы гетерогенизированы на силикагеле методом ковалентного связывания с предварительным алюминированием. Изучено влияние различных факторов (природы соединений кобальта и алюминия, типа растворителя, концентрации соединения кобальта и соотношении Al:Co при гетерогенизации, условий полимеризации: количество катализатора, давление бутадиена, температура и время реакции, на основные показатели (производительность катализатора, молекулярную массу и ММР полибутадиена) процесса газофазной полимеризации бутадиена в присутствии гетерогенизированных кобальтдитиофосфатных катализаторов.

**Ключевые слова:** бутадиен, кобальт, бифункциональные каталитические дитиосистемы, силикагель, гетерогенизация, газофазная полимеризация.

**Keywords:** butadiene, cobalt, bifunctional catalytic dithosystems, silicagel, heterogenization, gas phase polymerization.

### 1. Введение

Стереорегулярные полидиены (в частности, полибутадиены и полиизопрены) получают в промышленности с применением гомогенных катализаторов типа Циглера-Натта в среде органических растворителей (жидкофазная полимеризация). Использование в процессе полимеризации растворителей приводят к определенным экономическим и экологическим проблемам, связанным с очисткой и сушкой растворителя, необходимостью наличия стадий отмывки полимера от остатков катализатора, дегазации и усреднения полимеризата.

В последние годы большое внимание уделяется гетерогенизации гомогенных каталитических систем, а также проведению процесса полимеризации диенов в газовой фазе с применением гетерогенизированных катализаторов. Процесс полимеризации в газовой фазе обладает некоторыми преимуществами над жидкофазной полимеризацией при участии растворителя. Полученные полимерные частицы напоминают частицы катализатора, и это дает возможность управлять их формой. Кроме того, освобожденные из реактора полимерные частицы могут быть упакованы как готовый продукт. Наоборот, в жидкофазной полимеризации частицы полимера плохо формируются, и возникает необходимость в их дополнительном гранулировании.

В газофазной полимеризации растворитель не используется, поэтому не появляются основные проблемы жидкофазной полимеризации – растворение и вязкость. Методом полимеризации в газовой фазе можно получить полимеры с различным удельным весом, молекулярной массой, микроструктурой и другими качествами.

В области газофазной полимеризации бутадиена первые работы проводились начиная с 1994 года в Берлинском Техническом Университете (Германия) по заказу компании

Байер[1-4]. В дальнейшем аналогичные работы стали проводится учеными КНР [5-8]. Но, при гетерогенизации существующих кобальтовых и лантаноидных гомогенных катализаторов сталкивались со многими трудностями. Остатки этих катализаторов также могут приводить к ухудшению основных качественных показателей полимера.

Бифункциональные кобальтсодержащие дитиосистемы, разработанные в ИНХП НАНА, наряду с высокой каталитической активностью и стереоселективностью, обладают также и высоким стабилизирующим эффектом против термо- и фотоокислительного старения полимеров при хранении и эксплуатации. Поэтому, при применении этих дитиосистем отсутствуют вышеуказанные недостатки.

В связи с этим, разработка процесса полимеризации бутадиена в газовой фазе с применением гетерогенизированных бифункциональных кобальтсодержащих каталитических дитиосистем, являясь актуальной задачей, обладает также важными научным и практическим значениями.

### 2. Экспериментальная часть

#### 2.1. Мономер, компоненты катализатора, растворители, носители

Мономер - бутадиен (чистота 99,8%, мас.), алюминийорганические сокатализаторы (чистота 85,0-90,0% масс. в бензольном растворе) были получены от Sigma-Aldrich. Органические дитиопроизводные (дитиофосфаты, дитиокарбаматы и алкилксантогенаты) кобальта синтезированы в соответствии с [9]. Некоторые характеристики синтезированных дитиопроизводных кобальта приведены в табл.1.

В качестве наиболее распространенного носителя был использован обычный силикагель, что обусловлено его низкой стоимостью и простотой функционализации. Поверхность силикагеля содержит активные гидроксильные и

силоксановые функциональные группы, которые имеют особое значение при модификации поверхности и иммобилизации катализатора.

## 2.2. Типичные методы иммобилизации

Существует множество способов иммобилизации металлокомплексных катализаторов на носителях, и мы использовали три основных метода для иммобилизации металлокомплексных катализаторов [10, 11]:

1) Метод «прямой адсорбции» (или пропитки). Это процесс физической адсорбции комплекса, такого как координационное соединение металла, на поверхности носителя. Это наиболее удобный метод иммобилизации металлокомплексных катализаторов.

2) Метод иммобилизации «предварительным алюминированием». Это процесс, в котором материал носителя контактирует с сокатализатором (метилалюмоксаном или алкилалюминийгалогенидами) перед импрегнированием соединения металлокомплекса. В одном процессе силикагель перемешивают с раствором сокатализатора (МАО) и затем фильтруют. Твердую часть промывают и сушат в вакууме, получая МАО-модифицированный силикагель.

3) Метод «ковалентного связывания». Этот метод иммобилизации гомогенного металлокомплексного катализатора на силикагеле близок к методу предварительного алюминирования. В этом методе гомогенный металлокомплексный катализатор получают взаимодействием раствора кобальтового соединения металлокомплекса и МАО (или алкилалюминийгалогенидов) в присутствии молекул мономера, а затем к раствору добавляют «предварительно алюминированный» силикагель. Суспензию перемешивают и сушат с образованием нанесенного катализатора.

Характеристики гетерогенизированных катализаторов приведены в табл. 2 и 3.

## 2.2. Определение молекулярной массы и структуры полибутадиена

Молекулярная масса высокомолекулярного 1,4-цис-полибутадиена и 1,4-цис+1,2-полибутадиена, соответственно, была определена методом вискозиметрии, согласно уравнениям:  $[\eta]_{30} = 3,05 \cdot 10^{-4} \cdot M^{0,725}$ ;  $[\eta]_{30} = 15,6 \cdot 10^{-5} \cdot M^{0,75}$

Микроструктуру полибутадиена определяли методом ИК-спектроскопии (ИК-спектрофотометр Бекмана). 1,4-цис-, 1,4-транс- и 1,2-полибутадиены различаются по наблюдаемым пикам в волновых числах между 600 см<sup>-1</sup> и 1100 см<sup>-1</sup> (длина волны между 9 и 16 микрометрами), однако расположение единиц были сдвинуты: 1,4-цис - 740 см<sup>-1</sup>; 1,2 - 912 см<sup>-1</sup> и 1,4-транс - 960-970 см<sup>-1</sup>.

1) 3. Результаты исследования и обсуждение.

Для сравнения активностей катализаторов в зависимости от лигандного окружения Со-ДТП и типа АОС в таблицах 4 и 5 приведены результаты растворной полимеризации бутадиена в присутствии гомогенных бифункциональных

кобальтсодержащих каталитических дитиосистем, проведенной согласно условиям работ [16], а в табл.6 и на рис.1-6 - результаты исследований с гетерогенизированными катализаторами с этими же дитиопроизводными кобальта.

Как видно из табл. 4, в присутствии кобальтдитиофосфатных каталитических систем получается высокомолекулярный 1,4-цис полибутадиен (содержание 1,4-цис-звеньев 91-98%) с молекулярной массой 250000-438000, с ММР 2,2-3,0 и производительностью катализатора 44-97 кг ПБД/г Со·час.

Кобальтдитиокарбаматная каталитическая система приводит к образованию 1,4-цис+1,2-полибутадиена (содержание 1,4-цис звеньев 58 %, 1,2-звеньев 34 %), молекулярной массой 290000, ММР 2,5 и производительностью 44 кг ПБД/ г Со·час.

Кобальтксантогенатная каталитическая система с алкилалюминийгалогенидными сокатализаторами позволяет получать высокомолекулярный 1,4-цис полибутадиен с содержанием 1,4-цис звеньев 95%, молекулярной массой 255000, ММР 2,2 и производительностью катализатора 65 кг ПБД/ г Со·час. При применении в качестве сокатализатора ТЭА образуется высокомолекулярный, высококристаллический синдиотактический 1,2-полибутадиен с содержанием 1,2-звеньев 99%, молекулярной массой 250000, ММР 1,8 и производительностью 100 кг ПБД/ г Со·час.

Для сравнения в табл. 4 приведены результаты с применением известной каталитической системы Со(нафт.)<sub>2</sub>+ДЭАХ. В присутствии этого катализатора образуется высокомолекулярный 1,4-цис полибутадиен с содержанием 1,4-цис-звеньев 90 %, молекулярной массой 176000, ММР 2,8 и с очень низкой производительностью 12 кг ПБД/ г Со·час.

В таблице 5 приведены результаты исследования типа алюминийорганического сокатализатора на выход, молекулярную массу и микроструктуру полибутадиена в присутствии гомогенных кобальтсодержащих каталитических дитиосистем Со-ДТП+ АОС при условиях полимеризации: [М] = 3,0 моль/л, АI:Ме = 100:1, t = 25°C, растворитель-толуол. Как видно из табл. 5, в присутствии кобальтдитиофосфатной каталитической системы (Со-НГДФ и Со-КТФ) тип алюминийорганического соединения не влияет на микроструктуру полимера и образуется 1,4-цис полибутадиен с содержанием 90-95%. При этом получается высокомолекулярный полимер с молекулярной массой 345000-630000 и ММР 2,2-3,3 с выходом 80-98%.

В присутствии кобальтдитиокарбаматной каталитической системы (Со-ДЭДТК) в микроструктуре 1,4-цис полибутадиена наблюдается изменение содержания 1,2-звеньев от 16-17% (ЭАДХ и ЭАСХ) до 30% (ДЭАХ).

При использовании кобальтксантогенатной каталитической системы (Со-БКс) совместно с ДЭАХ и ЭАСХ образуется 1,4-цис полибутадиен с

содержанием 1,4-цис звеньев 95-96%. А, с использованием в качестве со-катализатора ТЭА стереоспецифичность резко меняется и образуется высокомолекулярный, кристаллический, синдиотактический 1,2-полибутадиен с содержанием 1,2-звеньев 98%.

В таблице 4 показаны также данные по газофазной полимеризации бутадиена с использованием гетерогенизированной неодимсодержащей каталитической системы Берлинского Технического Университета (БТУ) [1]. Как видно, при этом достигаются производительность катализатора 500 кг ПБД/моль Кат·час, выход полимера 80%, молекулярная масса полимера 1500000, ММР 2,3 и содержание 1,4-цис звеньев 97%

2) 3.1. Влияние типа, методов обработки носителя и условий гетерогенизации

Тип, метод обработки носителя и условия гетерогенизации оказывают существенное влияние на активность и стереоселективность гетерогенизированных нами катализаторов в процессе газофазной полимеризации бутадиена. Результаты исследования сведены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, в случае силикагеля термообработанного при 600°C и без модификации с АОС (СГ<sub>600</sub>-0), после гетерогенизации Со-Х по методу «прямой пропитки» (Кат-1), получается высокомолекулярный полибутадиен с содержанием 1,4-цис-звеньев 92%, молекулярной массой 466000 и производительностью катализатора 225 кг ПБД/г Со·час.

Силикагель, термообработанный при 600°C и без модификации с АОС (СГ<sub>600</sub>-0), после гетерогенизации металлокомплекса Со-ДФДТФ+ДЭАХ+БД по методу «ковалентного связывания» (Кат-2) образует полибутадиен с содержанием 1,4-цис-звеньев 94%, молекулярной массой 310000 и производительностью катализатора 375 кг ПБД/г Со·час, соответственно, что подтверждает эффективность метода «ковалентного связывания» (табл. 6).

Силикагель, модифицированный «предварительным алюминированием» с ТЭА, после гетерогенизации методом «ковалентного связывания» металлокомплекса Со-КТФ+ДИБАХ+БД (Кат-3) дает возможность синтезировать ПБД с показателями 96%, 490000 и 475 кг ПБД/г Со·час, соответственно. Полученные результаты показывают на эффективность катализатора со силикагелем, термообработанным при 600°C и гетерогенизированными по методу «ковалентного связывания с предварительным алюминированием» (табл. 6).

### 3.2. Влияние лигандного окружения соединения кобальта и природы алюминийорганического со-катализатора

В гетерогенизированных катализаторах, так же как и в их гомогенных аналогах, лигандное окружение кобальта имеет существенное влияние на эффективность катализатора и на тип полученных полимеров. Так, как видно из табл. 6, кобальтдитиофосфатные каталитические системы

(Кат-1 – Кат-3) приводят к образованию высокомолекулярных 1,4-цис-полибутадиенов с содержанием 1,4-цис-звеньев 92-96%, молекулярной массой 310000-490000 и производительностью катализатора 225-470 кг ПБД/г Со·час.

В тех же условиях кобальтдитиокарбаматная каталитическая система с диалкилалюминиймонохлоридными со-катализаторами (Кат-4) позволяет получить высокомолекулярный 1,4-цис+1,2-полибутадиен, содержащий 55% 1,4-цис-звеньев, 40% 1,2-звеньев, имеющий молекулярную массу 220000 и производительность 275 кг ПБД/г Со·час (табл. 6). Здесь необходимо особо подчеркнуть влияние природы АОС на эффективность процесса полимеризации. Так, в аналогичных условиях, но при использовании в качестве АОС алкилалюминийдихлорида или алкилалюминийсесквихлорида получается высокоразветвленный высокомолекулярный 1,4-цис+1,2-полибутадиен.

Гетерогенизированная кобальтксантогенатная каталитическая дитиосистема с алкилалюминийгалогенидом (Кат-5) дает высокомолекулярный 1,4-цис-полибутадиен с содержанием 1,4-цис-звеньев 95%, молекулярной массой 420000 и производительностью 450 кг ПБД/г Со·час. Но, при использовании в качестве АОС триалкилалюминия (Кат-6) получается высокомолекулярный кристаллический синдиотактический 1,2-полибутадиен с содержанием 1,2-звеньев 97%, молекулярной массой 270000 и производительностью 500 кг ПБД/г Со·час, что указывает на существенную роль природы АОС (табл. 6).

Учитывая полученные лучшие показатели как по процессу полимеризации, так и по свойствам полученного 1,4-цис-полибутадиена, нами выбраны: Со-КТФ - в качестве оптимального соединения кобальта; АОС: при модификации силикагеля – ТЭА, а при полимеризации – ДИБАХ, в качестве оптимальных со-катализаторов.

### 3.3. Влияние концентрации Со-ДТП на носителе

Влияние концентрации Со-ДТП на носителе изучили для силикагеля, обработанного нагреванием при 600°C и предварительно модифицированного с ТЭА ковалентным связыванием металлокомплексного катализатора Со-КТФ+ДИБАХ+БД и при постоянных значениях: Al:Co=100:1; P<sub>БД</sub>=1,0 МПа; T = 60°C; τ = 90 мин (рис.1, а). В этих условиях при увеличении [Со] в интервале (1,0-10,0)·10<sup>-6</sup> моль/г наблюдается снижение производительности катализатора в интервале от 810 до 500 кг ПБД/г Со·час и молекулярной массы полибутадиена в интервале от 470000 до 180000 с одновременным увеличением ММР от 1,5 до 2,6. В обоих случаях снижается содержание 1,4-цис звеньев в интервалах 96-92% и 98-95%, соответственно (Кат-8/0, Кат-8/1, Кат-8/2, Кат-8/3).

С учетом полученных удовлетворительных результатов и экономии расхода количества катализатора оптимальным значением

концентрации Со-КТФ на носителе для дальнейших исследований нами выбран  $[Co]=1,0 \cdot 10^{-6}$  моль/г.

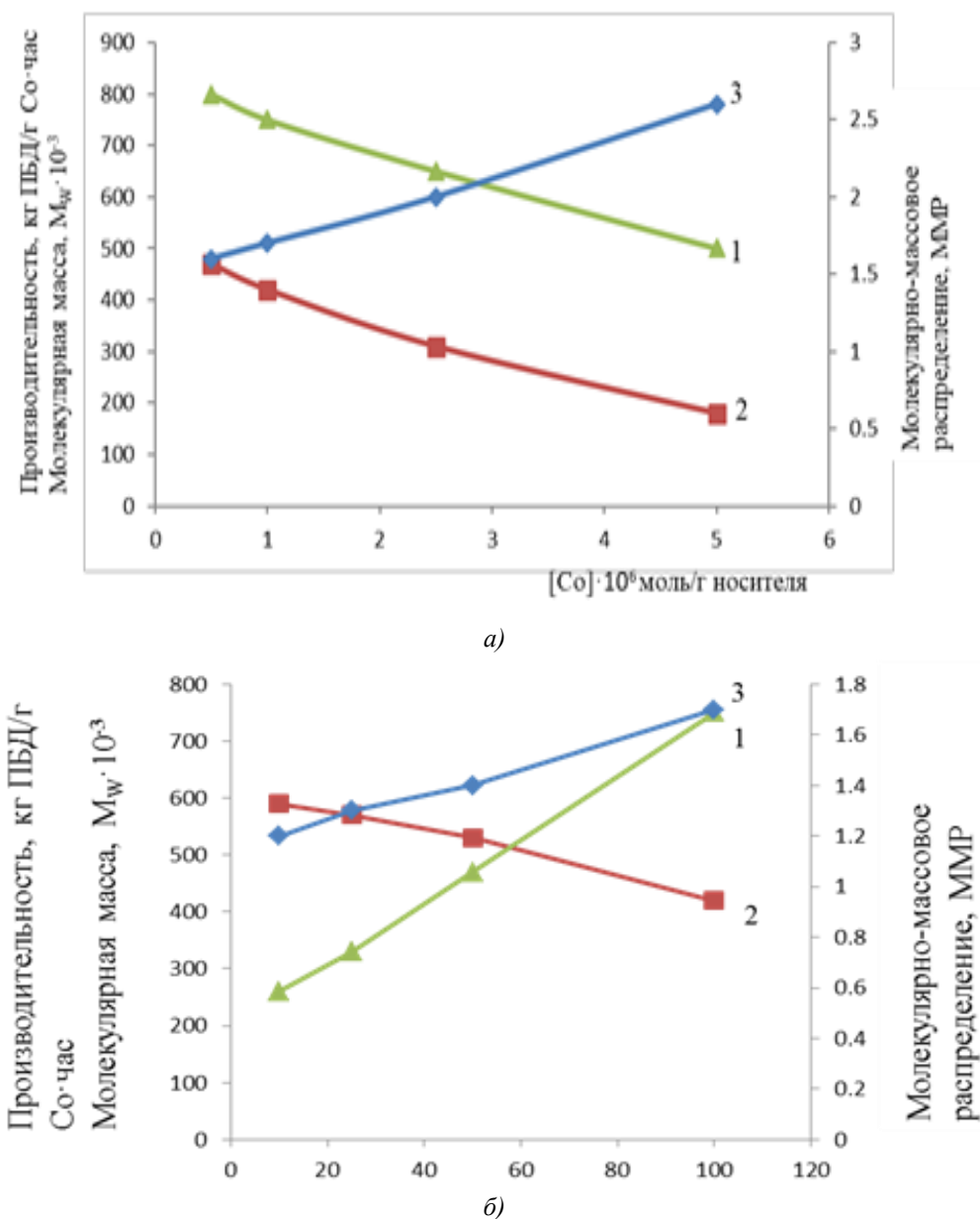


Рис. 1. Влияние концентрации Со-ДТП на носителе (а) и соотношения Al:Со при гетерогенизации (б) на производительность катализатора (1), молекулярную массу (2) и молекулярно-массовое распределение полибутадиена.

### 3.4. Влияние соотношения Al:Со при гетерогенизации

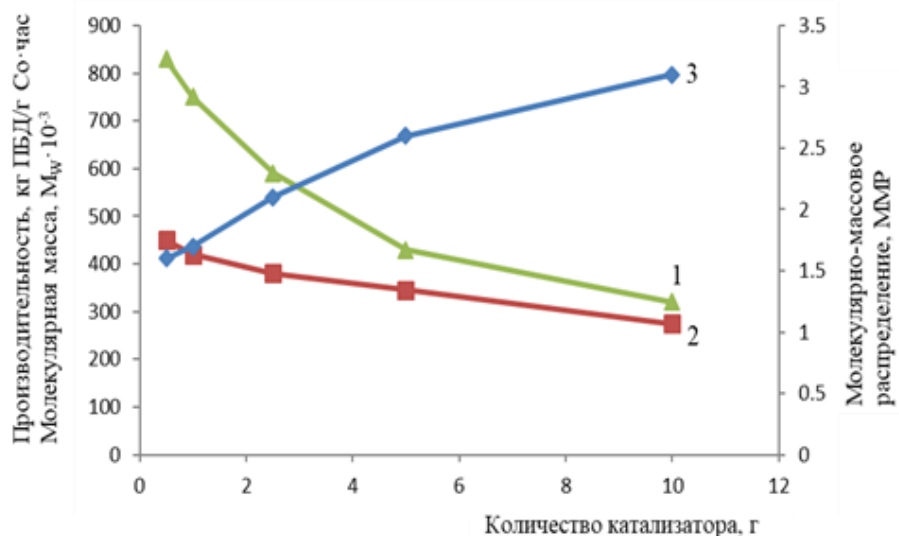
Влияние соотношения Al:Со при гетерогенизации изучено в интервале (10-100):1. При увеличении Al:Со в этом интервале увеличиваются производительность катализатора от 260 до 750 кг ПБД/г Со·час и ММР от 1,2 до 1,7, с одновременным снижением молекулярной массы от 590000 до 420000. В этом случае содержание 1,4-цис звеньев почти не меняется (95-96%) (Кат-8/0, Кат-8/4, Кат-8/5 и Кат-8/6) (рис.1, б). Соотношение Al:Со при гетерогенизации, равное 100:1, нами выбрано как оптимальное значение.

### 3.5. Влияние количества катализатора на носителе

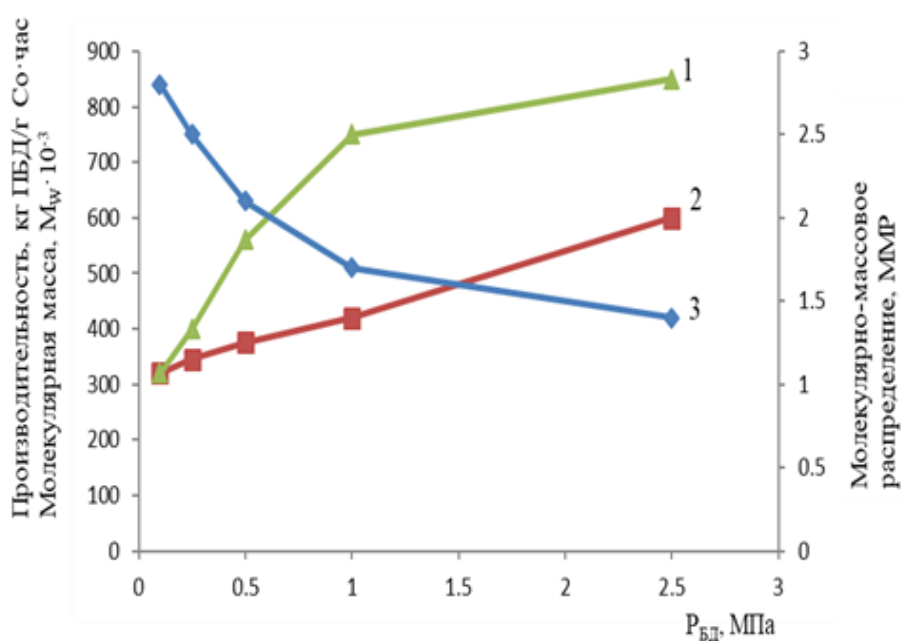
Влияние количества гетерогенного катализатора на активность и селективность гетерогенизированных бифункциональных каталитических дитиосистем в процессе газофазной полимеризации бутадиена изучено в интервале 0,5-10,0 г на каждую загрузку. Результаты приведены на рис.2, а. С увеличением количества гетерогенного катализатора в указанном интервале снижаются производительность катализатора от 830 до 320 кг ПБД/г Со·час, молекулярная масса полимера от 450000 до 270000 и содержание 1,4-цис-звеньев от

97 до 92%. При этом значение ММР увеличивается от 1,6 до 3,1 (Кат-8/0).

Оптимальным количеством катализатора для всех опытов выбран 1,0 г.



а)



б)

Рис.2. Влияние количества катализатора (а) и давления бутадиена (б) на производительность катализатора (1), молекулярную массу (2) и молекулярно-массовое распределение полибутадиена.

### 3.6. Влияние давления бутадиена

Увеличение давления бутадиена от 0,1 до 2,5 МПа приводит к увеличению как производительности катализатора от 320 до 850 кг ПБД/г Со·час, так и молекулярной массы полибутадиена от 320000 до 600000 (при снижении значения ММР от 2,8 до 1,4) и содержания 1,4-цис звеньев от 93 до 96% (Кат-8/0) (рис.2,б).

Из-за высоких показателей процесса и свойств полученного полимера, а также удобства работы нами в качестве оптимального выбрано давление бутадиена 1,0 МПа.

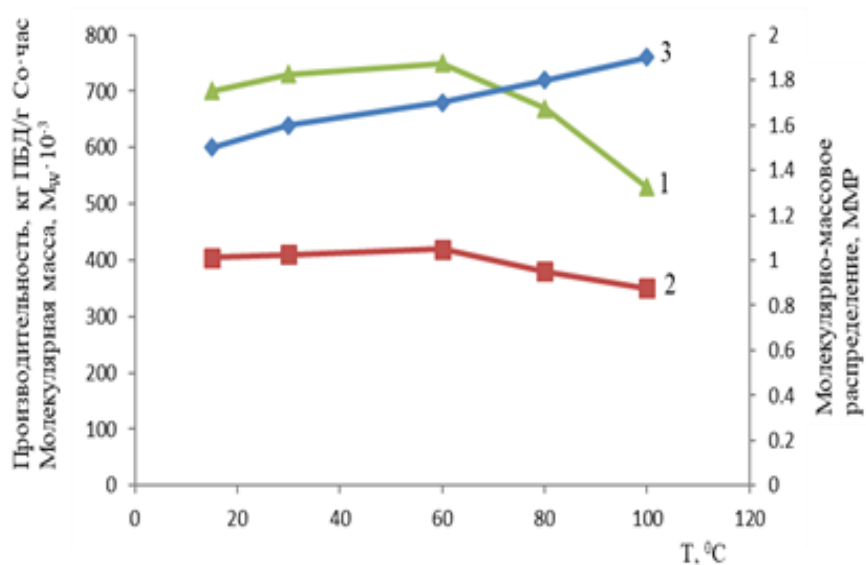
### 3.7. Влияние температуры реакции

Влияние температуры реакции изучили в интервале 15-100°C. Как видно из рис.5, в присутствии Кат-8/0 при повышении температуры в интервале от 15 до 60°C незначительно увеличиваются как производительность катализатора от 700 до 750 кг ПБД/г Со·час, так и молекулярная масса полимера от 405000 до 420000. Дальнейшее повышение температуры до 100°C приводит к снижению как производительности катализатора до 530 кг ПБД/г, так и молекулярной массы полибутадиена до 350000. В интервале температуры 15-100°C значения ММР

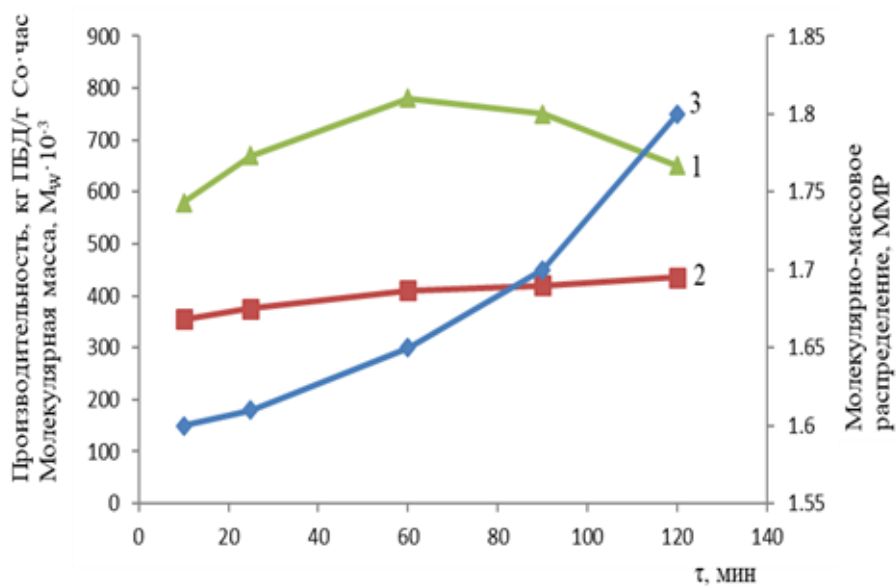
увеличивается от 1,5 до 1,9, а содержание 1,4-цис-звеньев практически не меняется (93-95%) (рис.3, а).

С учетом наилучших показателей процесса, после которой активность гетерогенизированного

катализатора снижается из-за возможной дезактивации, нами выбрана оптимальная температура реакции 60°C.



а)



б)

Рис.3. Влияние температуры реакции (а) и времени реакции (б) на производительность катализатора (1), молекулярную массу (2) и молекулярно-массовое распределение полибутадиена.

### 3.8. Влияние времени полимеризации

Время полимеризации имеет особое значение на показателях процесса газофазной полимеризации бутадиена, как с экономической точки зрения, так и по свойствам полученного полибутадиена. При увеличении времени полимеризации от 10 до 60 мин в присутствии Кат-8/0 резко увеличивается производительность катализатора от 550 до 800 кг ПБД/г Со·час, которое снижается до 650 кг ПБД/г Со·час при дальнейшем увеличении времени полимеризации до 120 мин. В интервале времени 10-120 мин. молекулярная масса полученного полимера увеличивается от 355000 до 435000, а ММР и содержание 1,4-цис звеньев меняются незначительно – 1,6-1,8 и 94-96%, соответственно (рис.3,б).

Учитывая относительно высокую производительность и лучшие показатели по свойствам полученного полимера мы выбрали оптимальным значением для времени полимеризации 90 мин.

В результате проведенных исследований нами выбраны:

- Термообработанный нагреванием при 600°С силикагель как оптимальный носитель;
- ТЭА или МАО в качестве оптимального со-катализатора при модифицировании силикагеля (для «предварительного алюминирования»);
- $[Co]=2,5 \cdot 10^{-6}$  моль/г как оптимальная концентрация Со-ДТП при гетерогенизации;
- Al:Co=100:1 как оптимальное соотношение при гетерогенизации;
- Со-КТФ+ДИБАХ+БД (раствор в толуоле, бензоле, гексане, хлорбензоле) в качестве оптимального гомогенного каталитического комплекса для гетерогенизации;
- гетерогенизация «ковалентным связыванием с предварительным алюминированием» как оптимальный метод гетерогенизации;
- $[Co]=1,0 \cdot 10^{-6}$  моль/г; Al:Co=100:1;  $P_{БД}=1,0$  МПа;  $T=60^{\circ}C$ ;  $\tau=90$  мин. как оптимальное условие для газофазной полимеризации бутадиена.

В указанных условиях с использованием оптимального катализатора Кат-8/0 получается высокомолекулярный 1,4-цис-полибутадиен с производительностью катализатора 750 кг ПБД/г Со·час, молекулярной массой 420000, значениями ММР 1,7 и содержанием 1,4-цис-звеньев 96%.

Эти оптимальные параметры в дальнейшем нами использованы при испытании процесса газофазной полимеризации бутадиена на непрерывнодействующей укрупненной лабораторной установке.

### 4. Выводы

1. Методами «физической адсорбции», «предварительного алюминирования» и «ковалентного связывания» на различных носителях гетерогенированы гомогенные бифункциональные кобальтсодержащие каталитические дитиосистемы;

2. На периодической укрупненной лабораторной установке по газофазной полимеризации бутадиена изучено влияние

природы соединений кобальта и алюминия, а также типа растворителя, концентрации соединения кобальта и соотношении Al:Со при гетерогенизации, условий полимеризации (количество катализатора, давление бутадиена, температура и время реакции) на производительность катализатора, молекулярную массу и ММР полибутадиена;

3. Определен оптимальный катализатор газофазной полимеризации бутадиена: Со-КТФ+ДИБАХ+ВД на силикагеле, термообработанного при температуре 600°С и гетерогенизированного методом «ковалентного связывания с предварительным алюминированием»;

4. С использованием оптимального гетерогенного катализатора установлены оптимальные условия газофазной полимеризации бутадиена:  $[Co]=1,0 \cdot 10^{-6}$  моль/г носителя; Al:Co=100:1 при гетерогенизации и  $P_{БД}=1,0$  МПа;  $T=60^{\circ}C$ ;  $\tau=90$  мин. при полимеризации;

5. При оптимальных условиях получен высокомолекулярный 1,4-цис-полибутадиен с производительностью катализатора 750 кг ПБД/г Со·час, молекулярной массой 420000, значениями ММР 1,7 и содержанием 1,4-цис-звеньев 96%;

6. Предлагаемые в работе способы создания новых катализаторов дают возможность получать высокоактивные и высокоселективные гетерогенизированные металлокомплексные каталитические системы, которые могут быть использованы в газофазных процессах олигомеризации и полимеризации олефиновых и диеновых углеводородов для синтеза макромолекулярных соединений.

### Список использованной литературы

1. Zoellner K., Reichert K.-H. Experimentelle untersuchungen der gasphasen polymerisation von butadiene im laborreactor. Chemie Ingenieur Technik, 2000, v.72, p. 396-400.
2. Bartke M., Wartmann A., Reichert K.-H. Gas phase polymerization of butadiene. Data acquisition using minireactor technology and particle modeling. Journal of Applied Polymer Science, 2002, v.87, p.270-279.
3. Zoellner K., Reichert K.-H. Gas phase polymerization of butadiene – kinetics, particle size distribution, modeling. Chemical Engineering Science, 2001, v.56, p.4099-4106.
4. Ni X., Junfei Li, Zhang Y., Shen Z. Gas Phase Polymerization of 1,3-Butadiene with Supported Neodymium-Based Catalyst: Investigation of Molecular weight. Journal of Applied Polymer Science, 2004, Vol. 92, 1945–1949.
5. Zhao J.Z., Sun J.Z., Zhou Q.Y. Modeling of particle growth and morphology in the gas phase polymerization of butadiene. II. Simulation and discussion. J.Appl.Polym.Sci., 2001, 81, 719, 730-741.
6. Zhiguan S., Weishi L., Yifeng Z. Kinetic model of gas phase polymerization of 1,3-butadiene catalyzed by supported rare earth coordination system. Science in China, 2000, 43, No 5, 477-484.

7. Nasirov F.A. Organicheskie ditioproizvodnie metallov – komponenti i modifikatori katalizatorov neftekhimicheskikh protsessov (Obzor). Neftekhimiya, 2001, т. 41, № 6, с. 403-416.

8. Hlatky G.G. Heterogeneous single-site catalysts for olefin polymerization. Chem. Rev., 2000, 100, 1347-1376.

9. Smit M. Heterogenization on Silica of Metallocene Catalysts for Olefin Polymerization. Ph.D. Thesis, Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven, 2005, 141 p.

10. McKittrick M.W. Single-site olefin polymerization catalysts via the molecular design of porous silica, PhD in Chemical and Biomolecular Engineering, Georgia Institute of Technology, 2005, 195 p.

11. Nasirov F.A. Katalizatori-stabilizatori–novoe nauchnoe napravlenie v metallokompleksnom katalize katalize protsessa polimerizatsii dienov. Protsessy neftekhimii i neftepererabotki, Baku, 2002, № 1 (8), с. 33-43

# ЕВРАЗИЙСКИЙ СОЮЗ УЧЕНЫХ (ЕСУ)

Ежемесячный научный журнал

№ 9 (66)/ 2019

4 часть

Редакционная коллегия:

д.п.н., профессор Аркулин Т.В. (Москва, РФ)

Члены редакционной коллегии:

- Артафонов Вячеслав Борисович, кандидат юридических наук, доцент кафедры экологического и природоресурсного права (Москва, РФ);
- Игнатьева Ирина Евгеньевна, кандидат экономических, преподаватель кафедры менеджмента (Москва, РФ);
- Кажемаев Александр Викторович, кандидат психологических, доцент кафедры финансового права (Саратов, РФ);
- Кортун Аркадий Владимирович, доктор педагогических, профессор кафедры теории государства и права (Нижний Новгород, РФ);
- Ровенская Елена Рафаиловна, доктор юридических наук, профессор, заведующий кафедрой судебных экспертиз, директор Института судебных экспертиз (Москва, Россия);
- Селиктарова Ксения Николаевна (Москва, Россия);
- Сорновская Наталья Александровна, доктор социологических наук, профессор кафедры социологии и политологии;
- Свистун Алексей Александрович, кандидат филологических наук, доцент, советник при ректорате (Москва, Россия);
- Тюменев Дмитрий Александрович, кандидат юридических наук (Киев, Украина)
- Варкумова Елена Евгеньевна, кандидат филологических, доцент кафедры филологии (Астана, Казахстан);
- Каверин Владимир Владимирович, научный сотрудник архитектурного факультета, доцент (Минск, Белоруссия)
- Чукмаев Александр Иванович, доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права (Астана, Казахстан)

Ответственный редактор

д.п.н., профессор Каркушин Дмитрий Петрович (Москва, Россия)

Художник: Косыгин В.Т

Верстка: Зарубина К.Л.

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

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.

Адрес редакции:

г.Москва, Лужнецкая набережная 2/4, офис №17, 119270 Россия

E-mail: [info@euroasia-science.ru](mailto:info@euroasia-science.ru) ; [www.euroasia-science.ru](http://www.euroasia-science.ru)

Учредитель и издатель Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии г.Москва, Лужнецкая набережная 2/4, офис №17, 119270 Россия