

DOI 10.23946/2500-0764-2020-5-1

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство
о регистрации ПИ №ФС77-65159
от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:
федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 650056, Кемеровская
область, г. Кемерово, ул. Воро-
шилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:
650056, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова,
д. 22а,
Тел./факс: (3842) 73-48-56,
e-mail: journal_author@kemsma.ru

Адрес типографии: 650024,
Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а,
ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 29.03.2020 г.
Дата выхода в свет 30.03.2020 г.

Печать офсетная.
Тираж 950 шт.
Заказ № 459.

Решением Высшей
аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования
и науки РФ научно-практический
рецензируемый журнал «Фунда-
ментальная и клиническая меди-
цина» включен в Перечень ве-
дущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в
которых рекомендована публи-
кация основных результатов дис-
сертационных исследований на
соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук по следу-
ющим специальностям:
14.01.01 – акушерство
и гинекология,
14.01.04 – внутренние болезни,
14.01.05 – кардиология,
14.02.01 – гигиена,
14.02.02 – эпидемиология,
14.03.03 – патологическая фи-
зиология (медицинские науки).
Полная версия журнала в элек-
тронном виде доступна на сайте
Российской электронной библио-
теки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс ПЗ593
в каталоге «Почта России»,
80843 в каталоге «Роспечать».
Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор; член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ
- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ

- **Коськина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.ф.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Онищенко Александр Леонидович**, д.м.н., профессор; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, г. Новокузнецк, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по лечебной работе, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, г. Красноярск, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия.
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2020-5-1

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

Founder: Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova Street,
Kemerovo, Kemerovo Region,
650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)
ISSN 2542-0941 (Online)

Editorial/Publisher Address:

22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation
Phone: +7 (3842) 73-48-56,
e-mail:
journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation,
LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2020/03/29
Published on 2020/03/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 459.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:
14.01.01 – Obstetrics and Gynecology,
14.01.04 – Internal Medicine,
14.01.05 – Cardiology,
14.02.01 – Hygiene,
14.02.02 – Epidemiology,
14.03.03 – Pathophysiology (Medical Sciences).

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)

Subscription-based distribution.

Subscription index
P3593 (Russian Post catalogue),
80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasiliy G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)

- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Alexander L. Onishchenko**, MD, DSc; Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Deputy Chief Executive Officer, Novokuznetsk (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmina**, MD, DSc, Professor; Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Chief Executive Officer, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

с. 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Бойцова Е.Б., Моргун А.В., Осипова Е.Д., Мартынова Г.П., Салмина А.Б.

ИЗМЕНЕНИЕ РЕЦЕПЦИИ И ТРАНСПОРТА ЛАКТАТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ЭНДОТЕЛИЕМ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИНДУКТОРА ВИРУСНОГО И БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ IN VITRO (г. Красноярск, Россия)

с. 8

Чезганова Е.А., Ефимова О.С., Сахарова В.М., Ефимова А.Р., Созинов С.А., Исмагилов З.Р., Брусина Е.Б.

ОЦЕНКА РОЛИ ПЫЛИ В ФОРМИРОВАНИИ РЕЗЕРВУАРА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (г. Кемерово, Россия)

с. 15

Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Кацер А.Б., Янкова А.В., Смирнова О.А., Толмачева Ю.Г., Эйдемиллер Н.С., Соловьева И.А., Леонтьева Н.М. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (г. Красноярск, Россия)

с. 26

Беглова А.Ю., Елгина С.И.

РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (г. Кемерово, Россия)

с. 35

Лебедева Е.А., Гончаров А.Е., Рищук С.В., Душенкова Т.А., Мохов А.С., Проскурякова Т.С., Киселев А.В. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА (г. Санкт-Петербург, Россия)

с. 46

Черняева В.И., Шакирова Е.А., Карелина О.Б., Тетерина О.Д., Зотова О.А.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ ПРИ МАЛОВОДИИ В СОЧЕТАНИИ С ПЛОСКОЙ ФОРМОЙ ПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ (г. Кемерово, Россия)

с. 52

Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Новгинов Д.С.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ОЗЛОКАЧЕСТВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ. (г. Москва, Россия)

с. 57

Блох А.И., Стасенко В.Л.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ МЕЛАНОМОЙ И ДРУГИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ (г. Омск, Россия)

с. 64

Нурпейсова А.Х., Рудаков Н.В., Пневский Ю.А., Березкина Г.В., Старостина О.Ю., Зеликман С.Ю., Силаева В.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА СИТУАЦИИ ПО БРУЦЕЛЛЕЗУ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ (2008-2019) (г. Омск, Россия)

с. 71

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Кутихин А.Г.

КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ БИОНЫ: НА ПУТИ К ФОРМИРОВАНИЮ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОНЦЕПЦИИ (г. Кемерово, Россия)

с. 78

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Колесникова Н.Б., Марочко Т.Ю., Чуйкова А.С., Артымук Н.В.

ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ В РУДИМЕНТАРНЫЙ РОГ МАТКИ (г. Кемерово, Россия)

с. 94

Волков А.Н., Начева Л.В.

СЛУЧАЙ ГИПЕРТРИПЛОИДИИ У АБОРТУСА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ (г. Кемерово, Россия)

с. 99

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Elizaveta B. Boytsova, Andrey V. Morgun, Elena D. Osipova, Galina P. Martinova, Alla B. Salmina CHANGE OF RECEPTION AND LACTATE TRANSPORT BY CEREBRAL ENDOTHELIUM UNDER THE INFLUENCE OF VIRAL AND BACTERIAL INFLAMMATION IN VITRO (Krasnoyarsk, Russian Federation)	p. 8
Evgenia A. Chezganova, Olga S. Efimova, Vera M. Sakharova, Anna R. Efimova, Sergey A. Sozinov, Zinifer R. Ismagilov, Elena B. Brusina PARTICULATE MATTER AS A POSSIBLE RESERVOIR OF MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS IN SURGICAL HEALTHCARE SETTINGS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 15
Elena A. Sobko, Irina V. Demko, Angelina Yu. Kraposhina, Olga V. Kazmerchuk, Yury I. Abramov, Anna B. Kacer, Anastasia V. Yankova, Olga A. Smirnova, Yulia G. Tolmachova, Nina S. Eydemiller, Irina A. Soloveva, Nigora M. Leontieva FEATURES OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA (Krasnoyarsk, Russian Federation)	p. 26
Anzhelika Yu. Beglova, Svetlana I. Elgina DEVELOPMENT OF A COMPUTER PROGRAM FOR THE DIAGNOSIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE (Kemerovo, Russian Federation)	p. 35
Ekaterina A. Lebedeva, Artemy E. Goncharov, Sergey V. Rischuk, Tatyana A. Dushenkova, Alexey S. Mokhov, Tatyana S. Proskuryakova, Anatoliy V. Kiselev. FACTORS AFFECTING THE EFFECTIVENESS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN ST. PETERSBURG'S MEDICAL ORGANIZATIONS (St. Petersburg, Russian Federation)	p. 46
Valentina I. Chernyaeva, Elena A. Shakirova, Olga B. Karelina, Olesya D. Teterina, Olga A. Zotova THE COURSE OF PREGNANCY AND THE OUTCOMES OF LABOR IN THE COMBINATION OF OLIGOAMNION WITH A FLATTENED SHAPE OF THE FETAL BLADDER (Kemerovo, Russian Federation)	p. 52
Irina M. Ordiyants, Aida A. Kuular, Anastasia A. Yamurzina, Dmitry S. Novginov PREDICTING THE RISK OF MALIGNISATION OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN REPRODUCTIVE AGE (Moscow, Russian Federation)	p. 57
Alexey I. Blokh, Vladimir L. Stasenko SURVEILLANCE FOR MELANOMA AND OTHER SKIN CANCERS AT THE REGIONAL LEVEL. (Omsk, Russian Federation)	p. 64
Aliya H. Nurpeysova, Nikolay V. Rudakov, Yuriy A. Pnevskiy, Galina V. Berezhkina, Olga Yu. Starostina, Svetlana Ju. Zelikman, Valeria V. Silaeva EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BRUCELLOSIS IN THE OMSK REGION (2008-2019) (Omsk, Russian Federation)	p. 71
REVIEW ARTICLE	
Anton G. Kutikhin CALCIUM PHOSPHATE BIONS: TOWARDS A PATHOGENETIC CONCEPT (Kemerovo, Russian Federation)	p. 78
CASE REPORTS	
Natalia B. Kolesnikova, Tatyana Yu. Marochko, Alexandra S. Chuikova, Natalia V. Artymuk PREGNANCY IN THE RUDIMENTARY UTERINE HORN (Kemerovo, Russian Federation)	p. 94
Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva HYPERTRIPLOIDY AS A CAUSE OF EARLY EMBRYONIC ARREST (Kemerovo, Russian Federation)	p. 99

Уважаемые коллеги!

Глобальное распространение коронавирусной инфекции вновь напомнило человечеству об опасности инфекционных болезней. В этом свете опубликованные на страницах этого номера журнала результаты изучения влияния индукторов нейровоспаления вирусного и бактериального генеза на рецепцию и транспорт лактата эндотелиоцитов головного мозга приобретают особую актуальность, равно как и исследование особенностей аэрозольного механизма распространения микроорганизмов в больничной среде.

Одна из статей посвящена оценке параметров иммунного статуса при бронхиальной астме тяжелого течения в зависимости от фенотипа и эндотипа воспаления. Это исследование открывает возможность разработки прогностических персонифицированных критериев и оптимизации подходов к таргетной терапии.

Авторы обсуждают различные аспекты репродуктивного здоровья женщин: факторы, влияющие на результативность вспомогательных репродуктивных технологий при лечении бесплодия; маловодие как универсальный интегрированный ответ женского организма на неблагополучие в состоянии здоровья беременной или плода; представляют результаты разработки алгоритма расчета риска озлокачествления гиперплазии эндометрия для женщин в репродуктивном возрасте; компьютерную программу диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин раннего репродуктивного возраста.

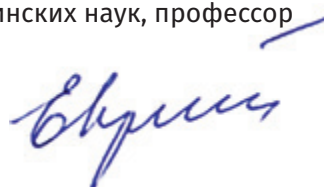
Другие исследования посвящены обоснованию предложений по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за меланомой, анализу эпидемиолого-эпизоотологической ситуации по бруцеллезу.

В обзорной статье обсуждаются патогенетические механизмы формирования кальций-фосфатных бионов и их влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор

Е.Б. Брусина



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-8-14>

ИЗМЕНЕНИЕ РЕЦЕПЦИИ И ТРАНСПОРТА ЛАКТАТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ЭНДОТЕЛИЕМ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИНДУКТОРА ВИРУСНОГО И БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ IN VITRO

БОЙЦОВА Е.Б.*, МОРГУН А.В., ОСИПОВА Е.Д., МАРТЫНОВА Г.П., САЛМИНА А.Б.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт молекулярной медицины и патобиохимии, г. Красноярск, Россия

Резюме

Лактат участвует в метаболизме, являясь энергетическим субстратом, регулирует кровоток и активность нейронов во всех отделах головного мозга, являясь предпочтительным топливом для развивающихся клеток головного мозга. Монокарбоксилатные транспортеры транспортируют лактат и связывают его с GPR81 рецепторами на поверхности клеток, вызывая его активацию и целый ряд эффектов. Повышение концентрации лактата во внеклеточной и спинномозговой жидкостях является диагностически значимой особенностью нейровоспаления бактериального и вирусного генеза. Однако роль продуцирования, транспорта и рецепции лактата в патогенезе бактериального и вирусного нейровоспаления изучена недостаточно.

Цель исследования. Изучить влияние индукторов нейровоспаления вирусного и бактериального генеза на рецепцию и транспорт лактата эндотелиоцитов головного мозга *in vitro*.

Материалы и методы. В исследовании мы использовали методику выделения и культивирования церебральных эндотелиоцитов с последующей инкубацией с индукторами бактериального (липополисахарид, E.Coli) различных концентраций, а также индуктором вирусного воспаления (PolyI:C). После воздействия оценивали особенности пролиферативной активности эндотелиальных клеток, изменение трансэндотелиального электрического сопротивления, а также измеряли концентрацию внеклеточного лактата. Иммуноцитохимическим методом регистрировали изменения количества эндоте-

лиоцитов, экспрессирующих целевые молекулы GPR81, MCT-1, IL-1 β , TLR3, ZO1.

Результаты. В результате воздействия индукторов вирусного и бактериального воспаления произошло снижение величины трансэндотелиального электрического сопротивления и пролиферативной активности в опытных группах с одновременным увеличением числа IL-1 β – иммунопозитивных эндотелиоцитов и уменьшением ZO1 иммунопозитивных клеток. Под влиянием индуктора вирусного воспаления произошло увеличение TLR3 иммунопозитивных клеток в отличие от воздействия липополисахарида. Зафиксировано снижение рецепторов и транспорта лактата на поверхности церебральных эндотелиоцитов и повышение концентрации внеклеточного лактата под воздействием липополисахарида и PolyI:C.

Заключение. Нарушение транспорта и рецепции лактата может способствовать изменению структурной и функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, вызванными воздействием бактериального и вирусного воспаления.

Ключевые слова: липополисахарид, нейровоспаление, гематоэнцефалический барьер, лактат, PolyI:C

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке внутривузовского гранта для молодых ученых/обучающихся КрасГМУ от 10 октября 2018 года.

Для цитирования:

Бойцова Е.Б., Моргунов А.В., Осипова Е.Д., Мартынова Г.П., Салмина А.Б. Изменение рецепции и транспорта лактата церебральным эндотелием под воздействием индуктора вирусного и бактериального воспаления *in vitro*. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-8-14>

*Корреспонденцию адресовать:

Бойцова Елизавета Борисовна, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк 1, E-mail: elizaveta.boicova@mail.ru

© Бойцова Е.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CHANGE OF RECEPTION AND LACTATE TRANSPORT BY CEREBRAL ENDOTHELIUM UNDER THE INFLUENCE OF VIRAL AND BACTERIAL INFLAMMATION IN VITRO

ELIZAVETA B. BOYTSOVA**, ANDREY V. MORGUN, ELENA D. OSIPOVA, GALINA P. MARTINOVA, ALLA B. SALMINA

Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of neuroinflammation inducers of viral and bacterial origin on the reception and transport of lactate in endothelial cells of the brain in vitro.

Materials and Methods. In the study, we incubated endothelial cells with bacterial inducers (lipopolysaccharide, *E. coli*) of various concentrations and inducer of viral inflammation (Poly I:C). After the exposure, we evaluated the proliferative activity of endothelial cells, change in transendothelial electrical resistance, and the concentration of extracellular lactate. We then performed an immunocytochemistry investigation to record changes in the number of endothelial cells expressing

the target molecules GPR81, MCT-1, IL-1 β , TLR3 and ZO1.

Conclusions. Disturbance of the transport and reception of lactate can contribute to the changes in structural and functional integrity of the blood-brain barrier caused by bacterial and viral inflammation.

Keywords: Lipopolysaccharide, Neuroinflammation, Blood-brain barrier, Lactate, PolyI:C

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The reported study was funded by Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University Grant for Junior Researchers, October 10, 2018.

 English

For citation:

Elizaveta B. Boytsova, Andrey V. Morgun, Elena D. Osipova, Galina P. Martinova, Alla B. Salmina. Change of reception and lactate transport by cerebral endothelium under the influence of viral and bacterial inflammation in vitro. *Fundamental and clinical medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-8-14>

**Corresponding author:

Dr. Elizaveta B. Boytsova, 1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: elizaveta.boicova@mail.ru
© Dr. Elizaveta B. Boytsova et al.

Введение

Церебральные эндотелиоциты играют важную роль в патогенезе инфекционных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Эндотелиальная дисфункция считается одним из ранних событий в нарушении целостности гематоэнцефалического барьера при различных патологических состояниях [1], в частности при воспалении бактериального и вирусного генеза. Моделирование нейровоспаления *in vitro* позволяет изучить механизмы патогенеза эндотелиальной дисфункции и определить роль церебральных эндотелиоцитов в патогенезе повреждения гематоэнцефалического барьера.

Липополисахариды (ЛПС) – это известные эндотоксины клеточной стенки грамотрицательных бактерий, вызывающие классические признаки системного воспаления и нейровоспаления в головном мозге [2]. PolyI:C представ-

ляет собой синтетическую двухцепочечную РНК, которая используется в качестве имитатора вирусной РНК для моделирования вирусного воспаления [3].

Воздействие индукторов бактериального и вирусного воспаления характеризуется выработкой провоспалительных медиаторов иммунной системой, таких как интерлейкины, фактор некроза опухоли и др [4].

PolyI:C является «естественным» стимулятором TLR3, что было использовано нами с целью дифференцировки бактериального и вирусного воспаления [5].

Воспаление при бактериальном менингите сопровождается значительным увеличением концентрации лактата в спинномозговой жидкости и может использоваться в качестве надежного критерия для дифференциальной диагностики бактериального и асептического менингитов и / или вирусного менингита [6].

Монокарбоксилатные транспортеры (МСТ) осуществляют перенос лактата через гематоэнцефалический барьер и способствуют эффективному метаболическому сопряжению клеток нейроваскулярной единицы [7]. Однако имеется убедительная информация о том, что ингибирование активности МСТ-1 приводит к подавлению ангиогенеза [8]. Рецепторы лактата – GPR81 экспрессируются на цитоплазматической мембране и действуют как метаболические сенсоры. Как мы продемонстрировали ранее, повышение уровня внеклеточного лактата или активация GPR81 стимулируют митохондриальный биогенез и поддерживают ангиогенные свойства в клеточной модели ГЭБ *in vitro* [9,10]. Однако роль GPR81 или МСТ-1 в патогенезе нарушения эндотелиальной дисфункции при бактериальном и вирусном нейровоспалении изучена недостаточно. В нашем исследовании мы проанализировали влияние ЛПС и PolyI:C *in vitro* на экспрессию GPR81 и МСТ-1 в церебральных эндотелиоцитах.

Материалы и методы

Выделение эндотелиоцитов. Эндотелиоциты получали из головного мозга крыс по модифицированному протоколу Liu et al., 2013 [11]. После анестезии на льду 10-дневных крыс в стерильных условиях производили забор головного мозга с удалением мозговых оболочек и крупных церебральных сосудов (методом ролинга на асептической фильтровальной бумаге). Диссоциация двух полушарий проводилась в холодном растворе Хенкса. Нарезка серого вещества – на кусочки объемом 1 мм³. Центрифугирование осуществляли в 15 мл конических пробирках при 150 g 3 минуты при температуре 4°C. К осадку добавляли 25% FBS в 2-кратном объеме от его объема и перемешивали 25 раз 5 мл пипеткой. Центрифугировали гомогенат при 600 g 10 минут при температуре 4°C. Удаляли супернатант и собирали пеллет микрососудов в новую 15 мл коническую пробирку. К пеллету добавляли двукратный объем 0,1% коллагеназы II и инкубировали в течение 35 минут при +37°C с периодическим перемешиванием. После инкубации центрифугировали осадок при 150 g 5 минут при температуре 4°C. К полученному осадку добавляли культуральную среду и засеивали в культуральные флаконы, покрытые желатином (10⁵кл/мл). Культивирование осуществляли при +37°C, 5% CO₂ в инкубаторе (Binder, Германия). Смена сре-

ды проводилась каждые 48 часов. При достижении конfluence, равной 90-95%, среду удаляли и культуру клеток во флаконе промывали раствором Хенкса, после чего обрабатывали трипсином для открепления. Высеивали клетки на покрытые желатином чашки или флаконы для проведения основного эксперимента. С помощью фазово-контрастной микроскопии каждый день оценивали морфологию.

Моделирование бактериального воспаления *in vitro*. Использовали липополисахарид (ЛПС) от *Escherichia coli* (E.Coli, 0111:B4 L4391-1MG) в концентрациях 50 и 100 нг/мл. Клетки инкубировались с ЛПС в течение 24 часов [12].

Моделирование вирусного воздействия *in vitro*. Для моделирования вирусного воспаления эндотелиоциты культивировали в 24-луночных планшетах в присутствии PolyI:C, 20 мкг/мл, в течение 24 часов, в бессывороточной среде (Pan, 2012)[13].

Контрольной группой являлись клетки, которые культивировали в стандартных условиях, без добавления ЛПС и PolyI:C, в бессывороточной среде.

Таким образом было сформировано 4 группы: контроль, ЛПС50, ЛПС100, PolyI:C.

Регистрация величины трансэндотелиального электрического сопротивления

Для измерения трансэндотелиального электрического сопротивления (ТЭС) эндотелиоциты культивировали в культуральных вставках для 24-луночных планшет (Transwell 3493, Costar, США) в количестве 5×10⁴ клеток на каждую вставку.

Непосредственное измерение ТЭС производили вольтметром EVOM2 с использованием электрода STX2 (World Precision Instruments, США).

Иммуногистохимические исследования.

Оценку экспрессии антигенов эндотелиальными клетками ГЭБ *in vitro* проводили по стандартной методике последовательного комбинированного окрашивания препарата. Первичные антитела в рабочем разведении (1:100) добавляли к ко-культуре клеток и инкубировали в течение 12 часов при температуре +4°C во влажной камере. Целевыми молекулами являлись: GPR81, МСТ-1, IL-1_β, TLR3, ZO1. После отмывки, в темноте вносили вторичные антитела в рабочем разведении (1:200) и осуществляли часовую инкубацию при +37°C во влажной камере.

Первичные антитела: антитела к ZO1 (Santa-Cruz, США), антитела к MCT1 (Abcam, США), TLR3 (Abcam, США), GPR81 (Santa-Cruz, США), IL-1 β (Abcam, США).

В качестве вторичных антител использовали моноклональные антитела Alexa Fluor 488 (Abcam, США), Alexa Fluor 555 (Abcam, США), Alexa Fluor 647 (Abcam, США).

Измерение концентрации лактата в среде. Концентрацию лактата в культуральной среде определяли флуориметрическим методом при помощи набора Lactate Assay Kit (Sigma, MAK064). На спектрофлуориметре «Solar CM2203» при длине $\lambda_{ex} = 535$, $\lambda_{em} = 587$ (ЗАО «Солар», Беларусь).

Регистрация пролиферативной активности. Исследование проводили с помощью аппарата регистрации пролиферативной активности в режиме реального времени xCelligence System (Roche, США). Регистрация проводилась каждые 15 минут в течение трех суток.

Флуоресцентная микроскопия проводилась с использованием микроскопа ZOE Fluorescent Cell Imager (Bio-Rad Laboratoris, США).

Математико-статистическая обработка результатов

Математико-статистическая обработка полученных результатов осуществлена с применением программного обеспечения Prism 8 (GraphPad Software, США), Microsoft Excel 9.0 (Microsoft, США).

Использовались методы описательной статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Использовались методы непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений, имеющих непрерывное распределение, применяли критерий Краскела – Уоллиса с последующим парным сравнением групп с использованием критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Мы провели регистрацию и оценили величину ТЭС в исследуемых группах. Выявлено, что в результате воздействия патологических агентов (PolyI:C и ЛПС) происходит статистически значимое уменьшение величины ТЭС в опытных группах PolyI:C, ЛПС50 и ЛПС100 по сравнению с контролем ($140 \pm 2,5$ Ом*см²). Так, через 24 часа в группе PolyI:C величина ТЭС снизилась до $99 \pm 3,1$ Ом*см², в группе ЛПС50

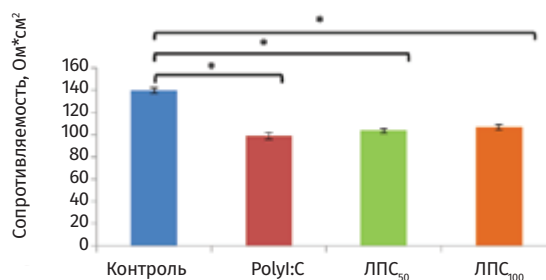


Рисунок 1.

Показатели транс-эндотелиального сопротивления церебральных эндотелиоцитов при инкубации с PolyI:C, ЛПС₅₀, ЛПС₁₀₀ в течение 24 часов.

Figure 1.

Measurements of transendothelial resistance of cerebral endothelial cells during the incubation with Poly I:C, LPS₅₀ and LPS₁₀₀ within 24 hours.

*статистически значимые различия $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса) по сравнению опытных групп к контрольной.

*statistically significant differences $p < 0,05$ (Kruskal – Wallis test).

до 104 ± 2 Ом*см² и в группе ЛПС100 – $107 \pm 2,5$ Ом*см² ($p < 0,01$). При этом статистически значимой разницы между опытными группами не выявлено (рисунок 1).

Принимая во внимание, что образование провоспалительных цитокинов характерно как для бактериального, так и для вирусного воспаления, маркером воспаления был выбран IL-1 β . Нами выявлено значительное увеличение числа эндотелиоцитов, экспрессирующих IL-1 β , в опытных группах по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом разницы между опытными группами не наблюдалось (рисунок 2А).

Для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального воспаления был выбран маркер вирусного воспаления TLR3. В результате обнаружено статистически значимое увеличение числа эндотелиоцитов, экспрессирующих TLR3 в группе PolyI:C ($76,6 \pm 1,5\%$) по сравнению с группой контроля ($16,4 \pm 1,1\%$) и группами ЛПС50 ($20,1 \pm 1,4$), ЛПС100 ($22,3 \pm 2$) ($p < 0,05$) (рисунок 2В).

Проведена оценка изменения эндотелиальных белков плотных контактов, обеспечивающих целостность эндотелиального слоя и регулирующих проницаемость. Установлено, что произошло статистически значимое уменьшение числа ZO1-иммунопозитивных клеток в группах, подвергшихся воздействию ЛПС и PolyI:C, по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$). При этом отличия между группами ЛПС50, ЛПС100 и PolyI:C не обнаружены (рисунок 2С).

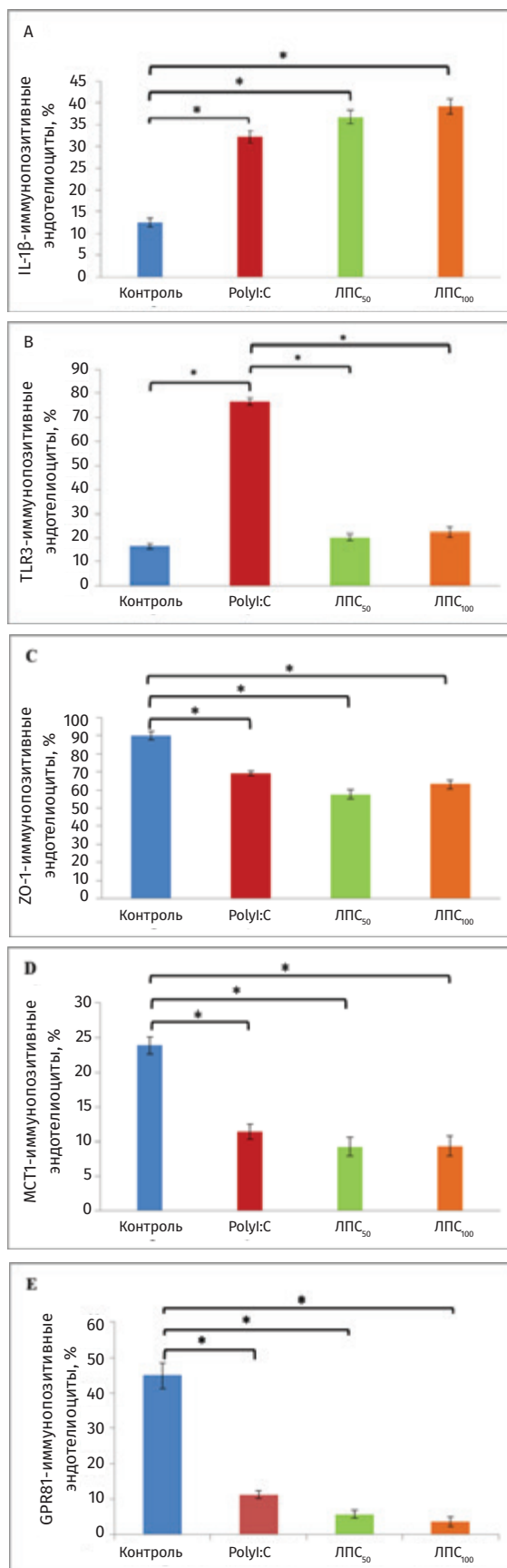
Для подтверждения изменения количества пролиферирующих клеток в ответ на возникновение нейровоспаления, проводили регистрацию пролиферативной активности эндотелиоцитов в режиме реального времени. В ходе эксперимента выявлено, что через 48 часов от-

Рисунок 2.

Уровень экспрессии IL-1 β (2A), TLR3(2B), ZO-1(2C), MCT1 (2D), GPR81 (2E) в церебральных эндотелиоцитах *in vitro*.

Figure 2.

IL-1 β (2A), TLR3(2B), ZO-1(2C), MCT1 (2D), and GPR81 (2E) expression level in cerebral endothelial cells *in vitro*.



*статистически значимые различия $p < 0,05$ (критерий Краскела — Уоллиса) по сравнению опытных групп к контрольной.

* $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis test).

мечается статистически значимая разница пролиферативной активности клеток, которые подверглись воздействиям индукторов воспаления (ЛПС). При этом различия между ЛПС50 и ЛПС100 не установлено.

В ходе исследования нами выявлено, что влияние индукторов воспаления вызывает уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих монокарбоксилатный транспортер-1 (рисунок 2D) и рецептор лактата (GPR81) (рисунок 2E). Произошло снижение числа MCT-1-иммунопозитивных эндотелиоцитов более чем в 2 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом между группами PolyI:C, ЛПС50 и ЛПС100 статистически значимых отличий не выявлено. Одновременно с этим произошло четырехкратное снижение GPR81-иммунопозитивных эндотелиоцитов по сравнению с контрольной группой с $44,9 \pm 3,6\%$ до $10,4 \pm 4,6\%$ (ЛПС50) и $10,5 \pm 3\%$ (ЛПС100) ($p < 0,05$), также не обнаружено статистически значимой разницы между опытными группами.

Поскольку мы обнаружили изменение MCT-1 и GPR81 позитивных клеток при воздействии ЛПС, было принято решение определить концентрацию лактата в культуральной среде (рисунок 3). При этом мы установили, что при моделировании нейровоспаления *in vitro* в культуральной среде увеличивается концентрация лактата в группах ЛПС50 ($34,7 \pm 1,8$ нг/мкл) и ЛПС100 ($35,5 \pm 2$ нг/мкл) по сравнению с $26,5 \pm 1,5$ нг/мкл в группе контроля и $27,4 \pm 2$ нг/мкл PolyI:C ($p < 0,05$).

Обсуждение

Ранее нами были выявлены подобные изменения рецепции и транспорта лактата в модели бактериального воспаления гематоэнцефалического барьера *in vitro* [14].

Недавно обнаружено, что стимуляция рецепторов GPR81 в эндотелиальных клетках микрососудов мозга приводит к стимуляции биогенеза митохондрий, что является предпосылкой для пролиферации клеток и высококонтролируемой проницаемости слоя эндотелиальных клеток. Таким образом, снижение экспрессии переносчиков лактата и GPR81 в церебральных эндотелиоцитах, подвергнутых воздействию медиаторов бактериального и вирусного воспаления, может препятствовать воздействию лактата на митохондриальную динамику, что приводит к подавлению эндотелиального метаболизма. При моде-

лировании нейровоспаления *in vitro* происходит уменьшение количества эндотелиальных клеток, которые экспрессируют монокарбоксилатный транспортер-1, а также рецептор лактата, что сопровождается увеличением концентрации лактата в среде. Помимо этого, обнаруженное нами увеличение содержания лактата в межклеточной среде можно объяснить несколькими возможными механизмами. Например, при повышении концентрации лактата во внеклеточной среде за счет продукции эндотелиоцитами, когда при нейровоспалении уменьшается количество транспортеров лактата, отвечающих за доставку молочной кислоты внутрь клеток. То же самое можно представить в отношении рецептора GPR81, лигандом которого и является лактат, когда утилизация лактата меньше, чем его продукция. Учитывая, что эндотелиальные клетки могут использовать внеклеточный МСТ-1-переносимый лактат в качестве «топлива» для дыхания митохондрий, мы можем предположить, что снижение экспрессии МСТ-1 в эндотелиоцитах при воздействии ЛПС в модели *in vitro* отрицательно повлияло на их митохондриальный биогенез. Последнее может привести к ухудшению плотных контактов и барьерной функции церебральных эндотелиоцитов. Таким образом, повышенная продукция лактата из-за наличия бактериального и вирусного воспаления связана с уменьшением транспорта и приема молочной кислоты эндотелиальными клетками, нарушением механизма лактатного клиренса и потерей структурной целостности эндотелиального монослоя.

Влияние ЛПС и PolyI:C вызывает уменьшение числа эндотелиоцитов, экспрессирующих белки плотных контактов (ZO-1), подавляет пролиферативную активность клеток. При инкубации клеток с индукторами бактериального и вирусного воспаления происходит снижение величины трансэндотелиального сопротивления. В целом эти изменения вполне четко могут объяснить увеличение проницаемости эндотелиального монослоя при нейровоспалении.

Выводы

В ходе исследования мы установили, что под воздействием индукторов нейровоспаления бактериального и вирусного генеза церебральные эндотелиоциты подвержены снижению рецепции и транспорта лактата в сочетании с изменением экспрессии белков плотных контактов, что приводит к эндотелиальной дисфункции и повышению проницаемости для бактериальных и вирусных патогенов. Повышение концентрации лактата в среде может быть связано с нарушением секреции и транспорта лактата, которое характеризуется уменьшением экспрессии транспортера лактата (МСТ1) и рецептора лактата (GPR81). Учитывая, что исследование проведено на изолированной монокультуре церебральных эндотелиоцитов, обнаруженные изменения в составе комплекса нейроваскулярной единицы/ ГЭБ, а также других клеток (астроциты, нейроны, перициты) могут носить отличительные особенности, что требует дальнейшего исследования.

Литература / References:

1. Wang D, Duan H, Feng J, Xiang J, Feng L, Liu D, Chen X, Jing L, Liu Z, Zhang D, Hao H, Yan X. Soluble CD146, a cerebrospinal fluid marker for neuroinflammation, promotes blood-brain barrier dysfunction. *Theranostics*. 2020;10(1):231-246. <https://doi.org/10.7150/thno.37142>
2. Lopes PC. LPS and neuroinflammation: a matter of timing. *Inflammopharmacology*. 2016;24(5):291-293. DOI: 10.1007/s10787-016-0283-2
3. Fortier ME, Kent S, Ashdown H, Poole S, Boksa P, Luheshi GN. The viral mimic, polyinosinic:polycytidylic acid, induces fever in rats via an interleukin-1-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(4):R759-766. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00293.2004>
4. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun*. 2004;18(5):407-413. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.01.004>
5. Nakamura A, Osonoi T, Terauchi Y. Relationship between urinary sodium excretion and pioglitazone-induced edema. *J Diabetes Investig*. 2010;1(5):208-211. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00046.x>
6. Giulieri S, Chapuis-Taillard C, Jaton K, Cometta A, Chuard C, Hugli O, Du Pasquier R, Bille J, Meylan P, Manuel O, Marchetti O. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(10):2049-2055. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2450-6>
7. Lottes RG, Newton DA, Spyropoulos DD, Baatz JE. Lactate as substrate for mitochondrial respiration in alveolar epithelial type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(9):L953-961. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00335.2014>
8. Végran F, Boidot R, Michiels C, Sonveaux P, Feron O. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF- κ B/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2011;71(7):2550-2560. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2828>
9. Salmina AB, Kuvacheva NV, Morgun AV, Komleva YK, Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Gorina YV, Taranushenko TE, Petrova LL. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;64:174-184. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.04.005>

10. Хилажева Е.Д., Писарева Н.В., Моргунов А.В., Бойцова Е.Б., Таранушенко Т.Е., Фролова О.В., Салмина А.Б. Активация лактатных рецепторов gpr81 стимулирует митохондриальный биогенез в клетках эндотелия церебральных микрососудов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):34-39 [Khilazheva ED, Pisareva NV, Morgun AV, Boitsova EB, Taranushenko TE, Frolova OV, Salmina AB. Activation of GPR81 lactate receptors stimulates mitochondrial biogenesis in cerebral microvessel endothelial cells. *Ann Clin Exp Neurol*. 2017;11(1):34-39. (In Russ.).]
11. Liu Y, Xue Q, Tang Q, Hou M, Qi H, Chen G, Chen W, Zhang J, Chen Y, Xu X. A simple method for isolating and culturing the rat brain microvascular endothelial cells. *Microvasc Res*. 2013;90:199-205. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.08.004>
12. Coisne C, Dehouck L, Faveeuw C, Delplace Y, Miller F, Landry C, Morissette C, Fenart L, Cecchelli R, Tremblay P, Dehouck B. Mouse syngenic in vitro blood-brain barrier model: a new tool to examine inflammatory events in cerebral endothelium. *Lab Invest*. 2005;85(6):734-746. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700281>
13. Pan LN, Zhu W, Li C, Xu XL, Guo LJ, Lu Q. Toll-like receptor 3 agonist Poly I:C protects against simulated cerebral ischemia in vitro and in vivo. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012;33(10):1246-1253. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.122>
14. Boitsova EB, Morgun AV, Osipova ED, Pozhilenkova EA, Martinova GP, Frolova OV, Olovannikova RY, Tohidpour A, Gorina YV, Panina YA, Salmina AB. The inhibitory effect of LPS on the expression of GPR81 lactate receptor in blood-brain barrier model in vitro. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1233-2>

Сведения об авторах

Бойцова Елизавета Борисовна, младший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: экспериментальные работы, статистический анализ, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0003-1292-3526

Моргунов Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: экспериментальные работы, статистический анализ, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0003-1292-3526

Осипова Елена Дмитриевна, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: экспериментальные работы, написание текста статьи, анализ литературы.

ORCID: 0000-0002-9718-1260

Мартынова Галина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: анализ литературы, редакция текста статьи.

ORCID: 0000-0002-2014-0698

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: выдвижение общей концепции, постановка задач, редакция текста статьи.

ORCID: 0000-0003-4012-6348

Authors

Mrs. Elizaveta B. Boytsova, MD, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: experimental work, statistical analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1292-3526

Dr. Andrey V. Morgun, MD, DSc, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: experimental work, statistical analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9644-5500

Mrs. Elena D. Osipova, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: experimental work, wrote the manuscript, literature review.

ORCID: 0000-0002-9718-1260

Prof. Galina P. Martinova, MD, DSc, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, literature review.

ORCID: 0000-0002-2014-0698

Prof. Alla B. Salmina, MD, DSc, Senior Researcher and Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Head of the Department of Biological Chemistry, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: general concept, setting goals, editing the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4012-6348

Статья поступила: 11.02.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 11.02.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-15-25>

ОЦЕНКА РОЛИ ПЫЛИ В ФОРМИРОВАНИИ РЕЗЕРВУАРА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ЧЕЗГАНОВА Е.А.^{1*}, ЕФИМОВА О.С.², САХАРОВА В.М.³, ЕФИМОВА А.Р.⁴, СОЗИНОВ С.А.², ИСМАГИЛОВ З.Р.², БРУСИНА Е.Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

⁴ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучение микробного состава и органического компонента пыли в отделениях хирургического профиля для оценки риска воздушно-пылевого пути передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы. Отбор проб пыли ($n=41$) осуществлялся в стерильные емкости стерильной перчаткой с внутренней стороны вентиляционных решеток и непосредственно прилежащих к ним частей воздуховодов вытяжных вентиляционных систем в различных медицинских организациях. Форма и размерность пылевых частиц изучена методами сканирующей электронной микроскопии и динамического рассеяния света. Элементный анализ (CHNSO-анализ) проведен посредством высокотемпературного каталитического окисления. Бактериальный состав пыли изучен с помощью биохимического анализатора VITEK®2 Compact (Франция), присутствие вирусов подтверждалось полимеразной цепной реакцией.

Результаты. Выявлены два морфологических типа образцов пыли: с глобулярными частица-

ми и микроразмерными волокнами. Независимо от профиля отделений преобладали образцы пыли с глобулярными частицами. Установлено наличие наночастиц во всех исследованных образцах пыли со средним первым пиком $85,6 \pm 12,6$ нм и средним вторым пиком $307,1 \pm 76,2$ нм. Пыль, отобранная в отделениях нехирургического профиля, содержала больший весовой процент азота, чем пыль отделений хирургического профиля ($p < 0,001$). По другим элементам (водород, сера, углерод) различия не выявлены. Пыль, отобранная в медицинских организациях разных городов, различалась по содержанию азота ($p < 0,033$). По другим элементам (водород, сера, углерод) различия не установлены. Выявлено широкое микробное разнообразие микроорганизмов в образцах пыли и высокая частота ее контаминации (46,34% исследованных образцов). В отделениях хирургического профиля преобладала контаминация пыли мультирезистентными штаммами бактерий (28,57%) с высоким эпидемическим потенциалом, в то время как в отделениях нехирургического профиля – вирусами (23,3%).

Заключение. Пыль, образующаяся в отделениях хирургического профиля, содержит на-

Для цитирования:

Чезганова Е.А., Ефимова А.Р., Сахарова В.М., Ефимова А.Р., Созинов С.А., Исмагилов З.Р., Бруси́на Е.Б. Оценка роли пыли в формировании резервуара мультирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов в отделениях хирургического профиля. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-15-25>

*Корреспонденцию адресовать:

Чезганова Евгения Андреевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; E-mail: echezganova1994@mail.ru

©Чезганова Е.А. и др.

норазмерные частицы, контаминирована мультирезистентными микроорганизмами, имеет органический субстрат, определяющий возможность накопления и размножения в ней возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с последующим воздушно-пылевым путем передачи.

Ключевые слова: хирургические отделения, пыль, наночастицы, госпитальный штамм, резервуар возбудителей, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, воздушно-пылевой путь передачи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 20-415-420004 р_а «Оценка роли пыли угольной промышленности в формировании резервуара мультирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов в больничной среде».

Благодарности

Результаты получены с использованием оборудования Кемеровского центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук.

ORIGINAL RESEARCH

PARTICULATE MATTER AS A POSSIBLE RESERVOIR OF MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS IN SURGICAL HEALTHCARE SETTINGS

Evgenia A. Chezganova^{1**}, Olga S. Efimova², Vera M. Sakharova³, Anna R. Efimova⁴, Sergey A. Sozinov², Zinfer R. Ismagilov², Elena B. Brusina¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Institute of Coal Chemistry and Material Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

⁴Kemerovo Regional Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study the microbial diversity and dust organic component in surgical healthcare settings and to assess the risk of dust-mediated transmission of healthcare-associated infections.

Materials and Methods. Dust sampling (n = 41) was carried out using sterile gloves and containers from ventilation grilles and adjacent air ducts of the exhaust ventilation systems in various healthcare settings. Size and shape of dust particles were studied by means of scanning electron microscopy and dynamic light scattering. Elemental analysis (CHNSO) was conducted employing high temperature catalytic oxidation. Bacterial compo-

sition of the dust was investigated using a VITEK 2 Compact biochemical analyzer while viral diversity was screened by polymerase chain reaction.

Results. Dust in healthcare units consisted of globular particles and/or micro-sized fibers. Regardless of the healthcare setting, globular particles prevailed in the dust structure. Dust nanoparticles were characterized by an average first size peak of 85.6 ± 12.6 nm and an average second peak of 307.1 ± 76.2 nm. Dust collected in non-surgical units contained a higher nitrogen content than surgical settings ($p < 0.001$). Proportions of hydrogen, carbon, and sulfur did not differ between non-surgical and surgical units. The dust collected from healthcare settings in

For citation:

Evgenia A. Chezganova, Olga S. Efimova, Vera M. Sakharova, Anna R. Efimova, Sergey A. Sozinov, Zinfer R. Ismagilov, Elena B. Brusina. Particulate matter as a possible reservoir of multidrug-resistant microorganisms in surgical healthcare settings. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-15-25>

**Corresponding author:

Dr. Evgenia A. Chezganova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. E-mail: echezganova1994@mail.ru

©Dr Evgenia A. Chezganova et al.

different cities also varied in nitrogen content ($p = 0.033$). A wide microbial diversity was detected in dust samples and a high frequency (46.34%) of its contamination was found. In surgical departments, dust contamination was notable for multidrug-resistant bacteria (28.57%), while viruses prevailed in non-surgical departments (23.3%).

Conclusions. Dust generated in surgical departments contains nanosized particulate matter, multidrug-resistant microorganisms, and a prominent organic component all defining it as a possible reservoir of multidrug-resistant microorganisms which may potentially cause healthcare-associated infections via airborne transmission.

Keywords: surgical units, dust, nanoparticles, hospital strain, reservoir of pathogens, health-

care-associated infections, airborne transmission.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research and Kemerovo Region «Coal-derived particulate matter as a possible reservoir of multidrug-resistant microorganisms in a hospital environment», project number № 20-415-420004.

Acknowledgements

The results were obtained using the equipment of the Kemerovo Center for Collective Use of the Federal Research Center for Coal Chemistry and Material Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Введение

Микрочастицы пыли и содержащиеся в ней токсические вещества – широко распространенный загрязнитель атмосферного воздуха, представляющий серьезную угрозу для здоровья человека и экосистем [1]. Антропогенные выбросы содержат в основном твердые частицы размерами от 0,5 до 200 мкм [1]. В угледобывающем регионе одним из факторов, способствующих развитию генотоксических эффектов, является присутствие в атмосферном воздухе угольной пыли, образующейся на всех этапах угледобычи. Наибольшую опасность представляют мелкодисперсная пыль и наноразмерные частицы. Наночастица – твердый объект размером до 1 мкм, имеющий сравнительно малый объем при большой площади поверхности, магнитные особенности, часто содержащий полость [2]. Эти характеристики определяют особые свойства наночастиц. В литературе рассмотрены различные аспекты влияния пылевых наночастиц на здоровье человека. Убедительно доказано, что мелкодисперсные частицы являются фактором риска развития заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, подробно описан патогенез повреждающего действия клеток наночастицами с последующим развитием системных реакций [2, 3].

Вместе с тем отсутствуют фундаментальные исследования о роли пылевых частиц в механизме формирования резервуаров госпитальных клонов микроорганизмов, закономерностях и зависимости распространения пылевых частиц от ряда факторов больничной среды, их вкладе в заболеваемость инфекциями, в том

числе, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [4]. Образование и свойства пыли в медицинской организации зависят как от загрязнений атмосферного воздуха, так и от характера применяемых медицинских технологий и материалов [5].

Особый интерес с позиций вклада воздушно-пылевого пути передачи в эпидемический процесс ИСМП и распространения мультирезистентных клонов микроорганизмов представляют отделения хирургического профиля [6, 7].

Цель исследования

Изучение микробного состава и органического компонента пыли в отделениях хирургического профиля для оценки риска воздушно-пылевого пути передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы

Отбор проб пыли ($n=41$) осуществлялся в стерильные емкости стерильной перчаткой с внутренней стороны вентиляционных решеток и непосредственно прилежащих к ним частей воздуховодов вытяжных вентиляционных систем в различных медицинских организациях. Все образцы были дифференцированы на образцы из отделений хирургического профиля ($n=11$) и отделений нехирургического профиля ($n=30$).

Исследование формы, размерности и элементного состава частиц пыли для отделений хирургического профиля ($n = 9$) и для отделений нехирургического профиля ($n = 11$) про-

водили при помощи сканирующей электронной микроскопии на микроскопе JEOL JSM-6390 LA (JEOL, Япония). Частицы исследуемых объектов были нанесены на двусторонний углеродный скотч, приклеенный на алюминиевый предметный столик. Микрофотографии были получены в режиме регистрации вторичных электронов. Определение содержания элементов (C, H, N, S) в составе органической массы было проведено методом высокотемпературного каталитического окисления (CHNSO-анализ) с использованием элементного анализатора Flash 2000 (ThermoScientific, США). Средний размер и распределение размерности частиц пыли в растворе ($n = 15$) были определены методом динамического рассеяния света на лазерном анализаторе ZetasizerNano ZS (MalvernInstruments, Великобритания). Перед проведением съемки исследуемые частицы были ресуспендированы в фильтрованной (220 нм) стерильной бидистиллированной воде и обработаны ультразвуком в течение 20 минут до получения устойчивых дисперсных систем. Далее было проведено удаление крупных частиц фильтрованием через бумажный фильтр и фильтрующие насадки с диаметром пор 450 и 220 нм. Для каждого образца было выполнено от 10 до 50 измерений, осуществлявшихся до получения не менее 5 сходящихся результатов. Температура при проведении измерения составила 25°C (с предварительным 20-минутным термостатированием). Результаты получены с использованием оборудования Кемеровского центра коллективного пользования института углей и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углей Сибирского отделения Российской академии наук.

Выявление и дифференцирование РНК ротавирусов группы А (Rotavirus A), астровирусов (Astrovirus) и норовирусов 2 генотипа (Norovirus 2 генотип) во всех пробах ($n = 41$) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией при помощи тест-системы АмплиСенсRotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва). Аналогичным образом была выполнена идентификация РНК энтеровирусов (Enterovirus) ($n = 41$, тест-система АмплиСенсEnterovirus-FL), РНК вируса гепатита А ($n = 41$, тест-система АмплиСенс HAV-FL), а также ДНК *Shigella spp.*, энтероинвазивных *E. coli*, *Salmonella spp.*

и термофильных *Campylobacter spp.* ($n = 41$, АмплиСенс *Shigella spp.* и EIEC/*Salmonella spp.*/Campylobacter spp.-FL).

Для изучения бактериального состава пробы пыли ($n = 41$) засеивали в 1% сахарный бульон и далее инкубировали при 37°C в течение 24 часов. Затем культуры пересевали на кровяной агар, агар Candida, агар Orientation с последующей инкубацией аналогичной температуры и времени. Для выделения чистой культуры возбудителя осуществляли пересев на среду Клигlera с дальнейшим выращиванием в термостате по вышеуказанному протоколу. Определение видовой принадлежности бактерий проводили на биохимическом автоматическом анализаторе VITEK®2 Compact (BioMerieux, Франция) с использованием карт VITEK®2GN, предназначенных для идентификации клинически значимых ферментирующих и неферментирующих грамотрицательных палочек и включающих 47 индивидуальных биохимических тестов, а также карт VITEK®2GP, позволяющих идентифицировать 120 грамположительных микроорганизмов. Для заполнения соответствующих карт прибора из полученных культур готовили суспензию с оптической плотностью в 0,5-0,63 стандарта МакФарланда согласно инструкции производителя (BioMerieux, Франция). Время получения результата составляло 5-10 часов. На каждую исследуемую культуру был получен протокол идентификации микроорганизма с подробной информацией об его биохимической активности. Рассчитывалась относительная вероятность, отражающая степень соответствия биохимической активности каждого вида из базы данных анализатора. Система делала единственный выбор при относительной вероятности 85-99%. Чувствительность к антимикробным препаратам определялась на анализаторе VITEK®2 Compact (Франция). Статистическая обработка результатов осуществлялась в программе GraphPad Prism7 (GraphPad Software). Две независимые группы сравнивались по U-критерию Манна-Уитни. Статистические различия считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты

Морфологическая характеристика поверхности образцов пыли. Методом сканирующей электронной микроскопии выявлены два морфологических типа образцов пыли: с глобуляр-

ными частицами и микроразмерными волокнами. Независимо от профиля отделений преобладали образцы пыли с глобулярными частицами (рисунки 1, 2).

Размерность частиц пыли

Интерес представляли наличие и размерность микрочастиц пыли, поскольку микроорганизмы могут длительное время находиться на пылевых частицах и в зависимости от их ха-

рактеристик проникать в нижние отделы дыхательных путей, контаминировать раневые поверхности [4]. Исследование распределения размерности частиц пыли в растворе методом динамического рассеяния, отобранных в отделениях хирургического профиля, выявило наноразмерную фракцию пыли со средним первым пиком $85,6 \pm 12,6$ нм и средним вторым пиком $302,5 \pm 75,6$ нм (таблица 1).

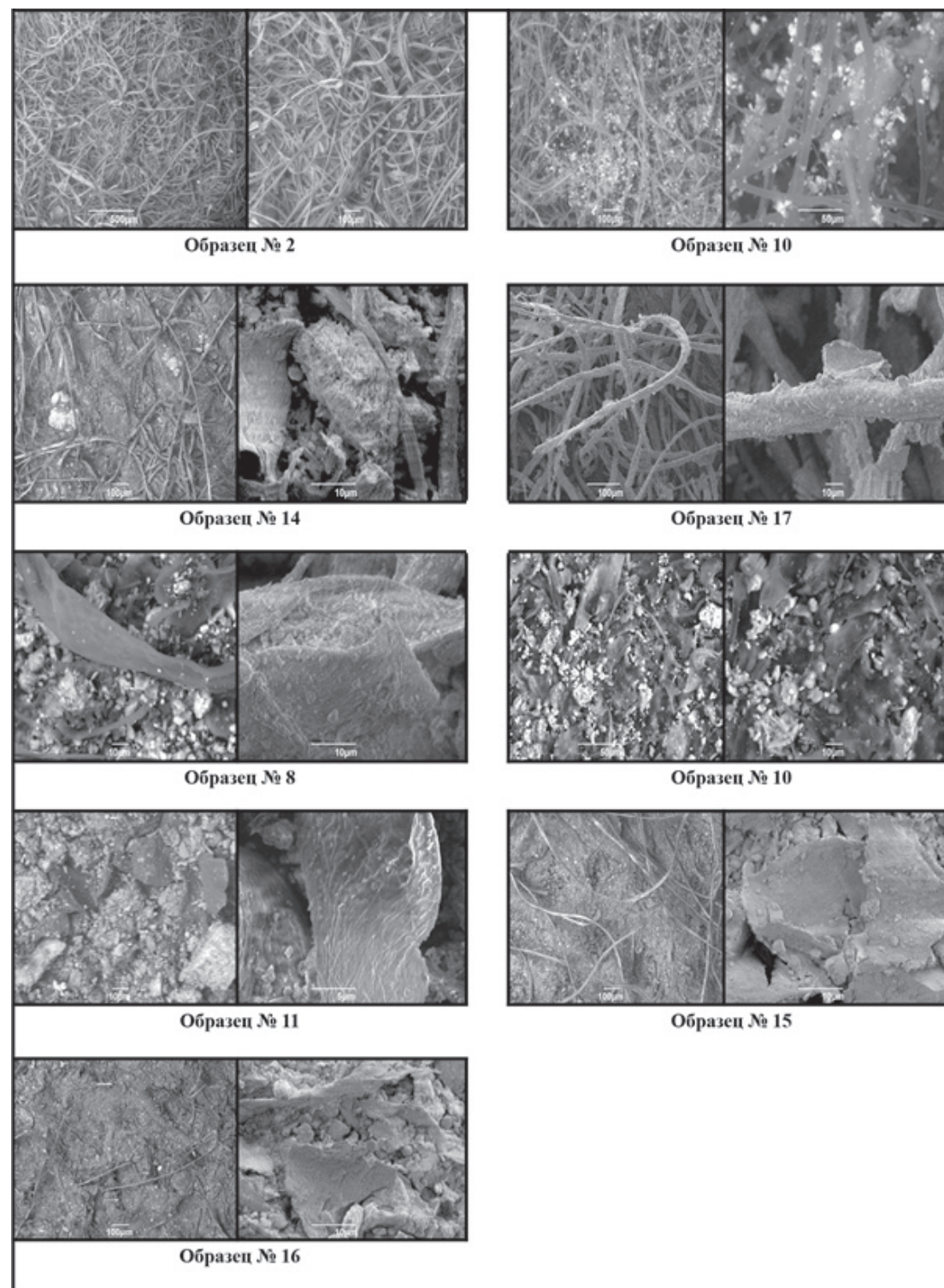


Рисунок 1.

Морфологическая характеристика образцов пыли хирургических отделений

Figure 1.

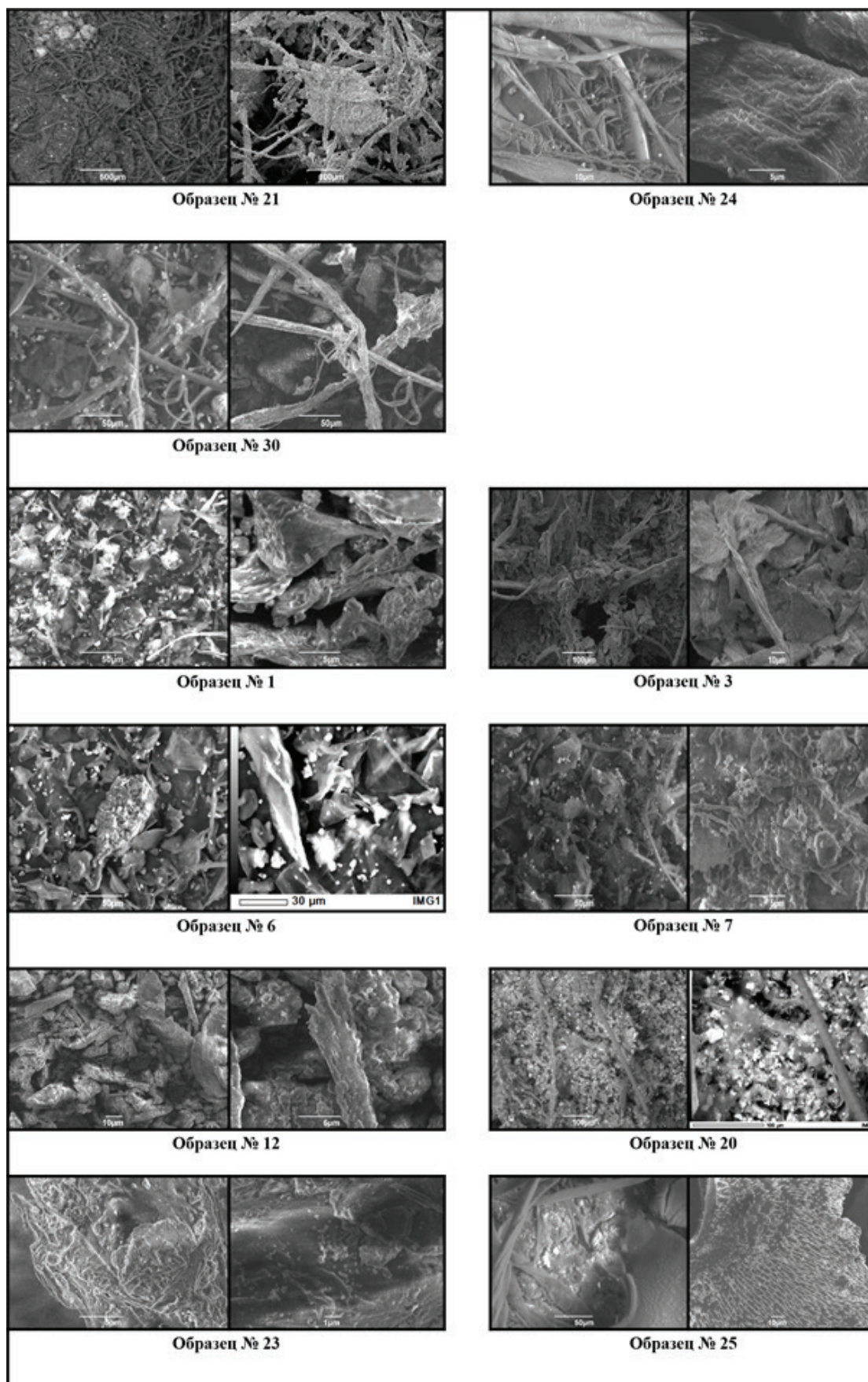
Morphological characteristics of dust samples in surgical units

Рисунок 2.

Морфологическая характеристика образцов пыли отделений нехирургического профиля

Figure 2.

Morphological characteristics of dust samples of non-surgical units



Номер Образца Sample number	Пик 1, нм Peak 1, nm	Пик 2, нм Peak 2, nm
10	58,6 ± 12,5	322,4 ± 138,6
11	125,5 ± 16,5	370,4 ± 63,2
13	47,9 ± 7,5	235,5 ± 51,4
14	77,8 ± 9,6 133,3 ± 23,1	317,7 ± 87,1
15	106,6 ± 14,1	298,9 ± 58,4
16	96,9 ± 15,4	269,9 ± 54,7

Таблица 1.

Распределение пиков наноразмерной фракции частиц пыли, отобранной в отделениях хирургического профиля

Table 1.

Particle-size distribution of nanoscale particulate matter in surgical healthcare settings

Номер образца Sample number	Пик 1, нм Peak 1, nm	Пик 2, нм Peak 2, nm
1	77,2 ± 14,0	419,4 ± 112,4
6	140,0 ± 27,8	402,5 ± 78,1
7	80,7 ± 7,1	302,1 ± 42,9
12	136,0 ± 15,7	393,7 ± 68,3
20	40,3 ± 4,7	164,1 ± 32,3
23	67,1 ± 6,2	241,3 ± 61,2
24	119,3 ± 18,9	319,5 ± 71,9
25	73,8 ± 13,4	253,4 ± 64,2
30	102,4 ± 17,5	267,9 ± 60,1

Таблица 2.

Распределение пиков наноразмерной фракции частиц пыли, отобранной в отделениях нехирургического профиля

Table 2.

Particle-size distribution of nanoscale particulate matter in non-surgical healthcare settings

При этом наноразмерная фракция пыли, отобранной в отделениях нехирургического профиля, имела средний первый пик $92,9 \pm 13,9$ нм и средний второй пик $307,1 \pm 76,2$ нм (таблица 2). Таким образом, установлено наличие наночастиц во всех исследованных образцах пыли.

Органический компонент пыли

Ранее нами был исследован элементный состав образцов пыли, который выявил наличие органического (белкового) субстрата, необходимого для накопления и размножения микроорганизмов [4].

Далее при исследовании органического компонента образцов пыли CHNSO-анализом с использованием высокотемпературного каталитического окисления было установлено, что пыль, отобранная в отделениях нехирургического профиля, содержала больший весовой процент азота, чем пыль отделений хирургического профиля ($p < 0,001$). По другим элементам (водород, сера, углерод) различия не выявлены (рисунок 3).

Вместе с тем установлено, что пыль, отобранная в медицинских организациях города Прокопьевска, содержала больший весовой процент азота, чем пыль, отобранная в медицинских организациях города Кемерово ($p < 0,033$). По другим элементам (водород, сера, углерод) различия не выявлены (рисунок 4).

Контаминация пыли

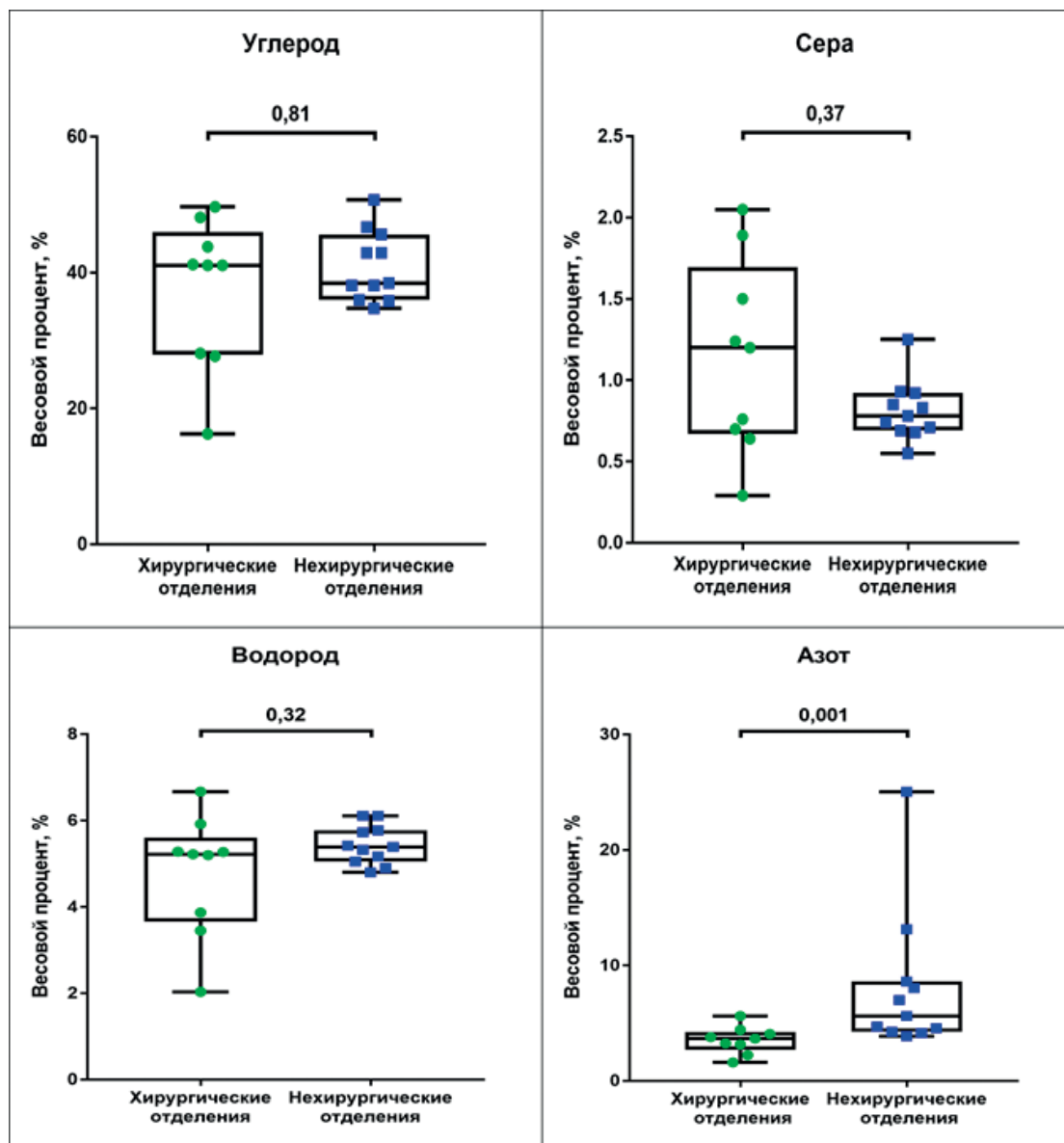
При исследовании 41 пробы пыли установлено, что в 19 пробах (46,34%) обнаружены различные микроорганизмы. При исследовании пыли, отобранной в отделениях хирургического профиля, из 11 проб (26,83%) бактерии обнаружены в 7 пробах (63, 64 %), в 1 пробе (9,09%) была обнаружена РНК Rotavirus A. При этом выделен оксациллинрезистентный штамм *Staphylococcus pseudintermedius*, мультирезистентный штамм *Raoultella ornithinolytica* и штамм *Klebsiella pneumoniae*, карбапенемрезистент-

Рисунок 3.

Содержание углерода, азота, серы, водорода (весовые проценты) в пыли отделений хирургического и нехирургического профиля

Figure 3.

Proportions (weight percent) of carbon, nitrogen, sulfur, and hydrogen in the dust collected in surgical and non-surgical units



ные бактерии рода *Pantoea*, азтреонам- и колистин-резистентный штамм *Shewanella putrefaciens*, азтреонам-резистентный штамм *Sphingomonas paucimobilis* и чувствительные к антибиотикам *Pasteurella canis*, *Aeromonas sobria*, *Chromobacterium violaceum*, *Enterococcus faecium*.

При исследовании пыли отделений нехирургического профиля из 30 проб (40,0%) бактерии обнаружены в 10 (33,33%), в 7 пробах (23,3%) была обнаружена РНК *Rotavirus A*. Бактерии представлены *Salmonella spp.*, термофильными *Campylobacter spp.*, *Cronobacter dublinensis*, ванкомицин- и фторхинолонрезистентным штаммом *Enterococcus faecium*, ампициллин- и фосфомицин резистентным штаммом *Kluyvera intermedia*, резистентными к цефалоспорином III и IV поколений штаммами *Sphin-*

gomonas paucimobilis, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, азтреонам- и колистин-резистентным штаммом *Moraxella lacunata*.

Выявлены различия микроорганизмов, контаминирующих пыль, в зависимости от профиля отделений. В отделениях хирургического профиля преобладала контаминация пыли мультирезистентными штаммами бактерий (28,57%) с высоким эпидемическим потенциалом, в то время как в отделениях нехирургического профиля – вирусами (23,3%).

Обсуждение

Пылевые частицы, осажденные на вентиляционных решетках вытяжных вентиляционных систем и прилежащих к ним частях воздухово-

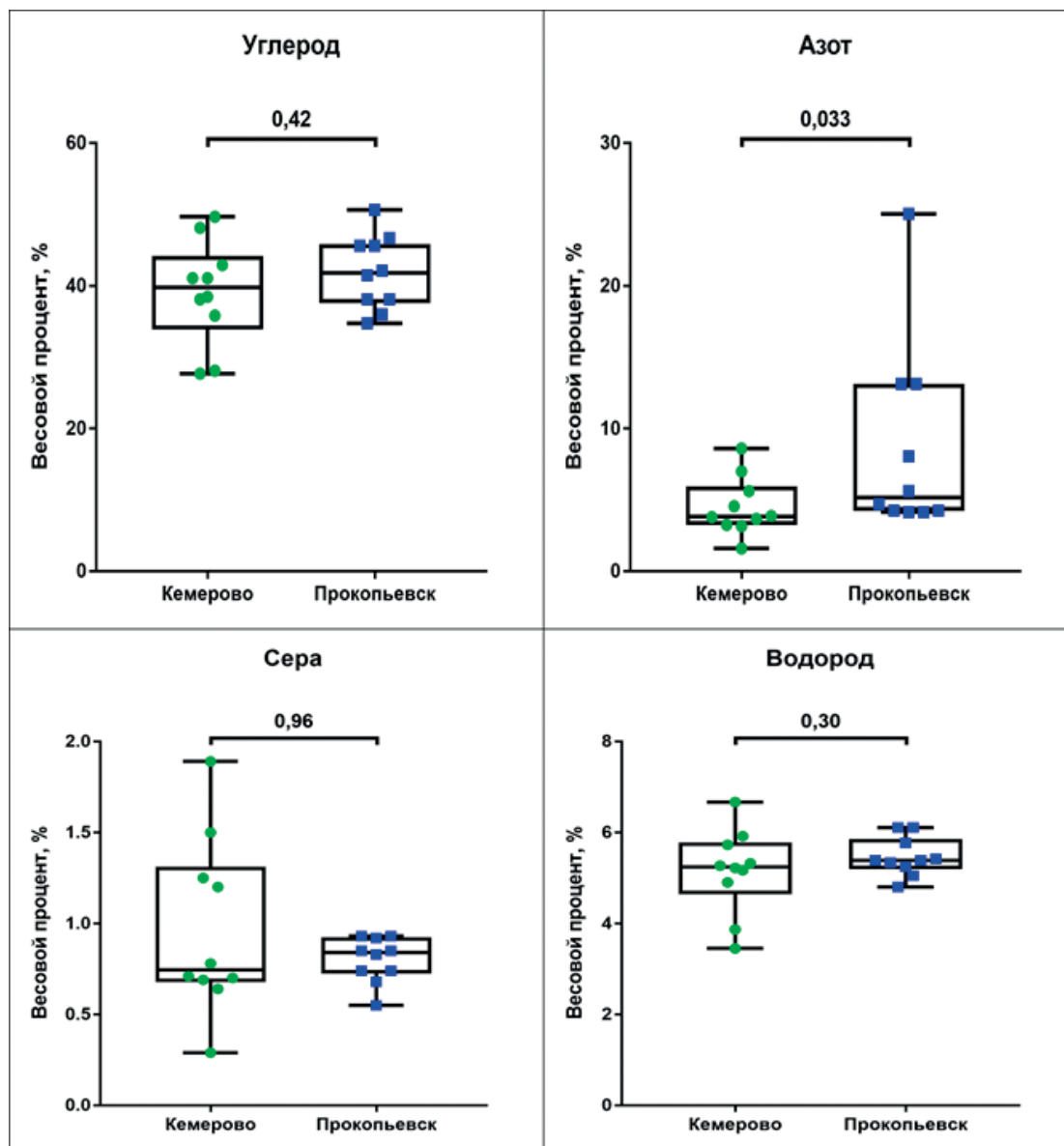


Рисунок 4.

Содержание углерода, азота, серы, водорода (весовые проценты) в пыли в медицинских организациях городов Кемерово и Прокопьевска

Figure 4.

Proportions (weight percent) of carbon, nitrogen, sulfur, and hydrogen in the dust collected in healthcare units in Kemerovo and Prokopyevsk

дов, могут служить дополнительным резервуаром мультирезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов.

В публикациях имеются данные, подтверждающие реализацию воздушно-пылевого пути передачи таких возбудителей, как *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium tuberculosis* [8].

Можно предположить, что вероятность формирования резервуара госпитальных клонов микроорганизмов может зависеть от наличия в пыли органических веществ, необходимых для роста и размножения микроорганизмов, от ее структуры, неорганического элементного состава, морфологии поверхности пылевых частиц [4].

Кроме того, от размера частиц зависит их способность к длительной циркуляции во внешней среде медицинских организаций и пе-

ремещение воздушными потоками в горизонтальной и вертикальной плоскостях, что представляет эпидемиологическую опасность как для пациентов, так и для персонала в связи с возможностью проникновения микроразмерных частиц в нижние отделы дыхательных путей [6].

В литературе риск развития заболеваний, ассоциированных с наноразмерными частицами, достаточно подробно освещен [9]. Однако их возможная связь с мультирезистентными микроорганизмами ранее не обсуждалась.

Современные медицинские технологии и условия медицинских организаций существенно изменились за последнее десятилетие [10]. Это определяет необходимость изучения характеристик пыли, риска реализации воздушно-пы-

левого пути передачи возбудителей в отделениях хирургического профиля, отличающихся по инвазивным технологиям, материалам и условиям от других отделений [11].

По результатам настоящего исследования было выявлено два типа образцов пыли: с глобулярными частицами и микроразмерными волокнами. Однако не было установлено различий в структуре пылевых частиц в отделениях хирургического и нехирургического профиля.

Пыль хирургических отделений содержала меньше азота в сравнении с отделениями нехирургического профиля, однако присутствие органических веществ определяет вероятность возможного сохранения и размножения микроорганизмов.

Содержание углерода в пыли медицинских организаций существенно меньше, чем в угольной пыли, однако это не исключает присутствие ее как одного из компонентов пыли медицинских организаций, проникающей из атмосферного воздуха. Присутствие угольной пыли может увеличивать сорбционные свойства пыли и риск ее контаминации микроорганизмами.

Выявленное в нашем исследовании наличие наноразмерных частиц пыли в отделениях различного профиля, подтверждает опасность длительной циркуляции и проникновения частиц в нижние отделы дыхательных путей [12].

Установлена высокая частота контаминации пыли микроорганизмами. При этом выявлены чувствительные и мультирезистентные формы бактерий как в отделениях хирургического, так и нехирургического профиля [13]. В отделениях нехирургического профиля преобладала частота контаминации вирусами, в отделениях хирургического профиля – бактериями.

Заключение

Пыль, образующаяся в условиях медицинских организаций, а именно в отделениях хирургического профиля, содержит наноразмерные частицы, контаминирована мультирезистентными микроорганизмами, имеет органический субстрат, определяющий возможность накопления и размножения в ней возбудителей ИСМП с последующим воздушно-пылевым путем передачи.

Литература / References:

1. Калаева С.З., Чистяков Я.В., Муратова К.М., Чеботарев П.В. Влияние мелкодисперсной пыли на биосферу и человека. *Известия ТулГУ. Науки о Земле*. 2016; 3: 40-63 [Kalaeva S.Z., Chistyakov Y.V., Muratova K.M., Chebotarev P.V. Influencing fine-dispersed dust upon biosphere and human. *Bulletin of Tula State University. Earth Sciences*. 2016; 3: 40-63 (In Russ.).]
2. Mannucci PM, Harari S, Martinelli I, Franchini M. Effects on health of air pollution: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2015;10(6):657-662. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1276-7>
3. Кутихин А.Г., Ефимова О.С., Исмагилов З.Р., Барбараш О.Л. Влияние пылевого загрязнения от угольной и углехимической промышленности на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Химия в интересах устойчивого развития*. [Kutikhin A.G., Efimova O.S., Ismagilov Z.R., Barbarash O.L. Air pollution from coal mines and coal chemistry: impact on cardiovascular diseases. *Chemistry and Sustainable Development*. 2018; 26(6): 647-655. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15372/KhUR20180612>.
4. Чезганова Е.А., Ефимова О.С., Созинов С.А. и др. Больничная пыль как потенциальный резервуар госпитальных штаммов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (3): 82–92 [Chezganova E.A., Efimova O.S., Sozinov S.A. et al. Particulate Matter in a Hospital Environment: as Potential Reservoir for Hospital Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18(4):82-92. (In Russ.).] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-82-92>
5. Baurès E, Blanchard O, Mercier Fetal. Indoor air quality in two French hospitals: Measurement of chemical and microbiological contaminants. *Sci Total Environ*. 2018; 642: 168-179. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.047>
6. Шестопалов Н.В., Скопин А.Ю., Федорова Л.С. Гололобова Т.В. Совершенствование методических подходов к управлению риском распространения инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя. *Анализ риска здоровью*. 2019. (1): 84-92. [Shestopalov NV, Skopin AY, Fedorova LS, Gololobova TV. Improving methodological approaches to managing the risk of spreading infections with an aerosol pathogen transmission mechanism. *Health Risk Analysis*. 2019. (1): 84-92. (In Russ.).]
7. Noguchi C, Koseki H, Horiuchi H et al. Factors contributing to airborne particle dispersal in the operating room. *BMC Surg*. 2017; 17(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0275-1>.
8. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. М.: Издательство РАМН; 2002; 136. [Akimkin VG, Pokrovsky VI. Nosocomial salmonellosis in adults. *Publishing House of Russian Academy of Medical Sciences*. 2002; 136 (In Russ.).]
9. Kim KH, Kabir E, Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ Int*. 2015; 74: 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005>
10. Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Цигельник А.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017; 16(4):73-80. [Brusina E.B., Kovalishena O.V., Tsigelnik A.M. Healthcare-Associated Infections: Trends and Prevention Prospectives. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16(4): 73-80. (In Russ.).] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80>
11. Spagnolo AM, Ottria G, Amicizia D et al. Operating theatre

quality and prevention of surgical site infections. *J Prev Med Hyg.* 2013;54(3):131–137

12. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Кашинцева Л.В., Волков А.В. Оценки риска загрязнения приземной атмосферы как угрозы устойчивому развитию территорий индустриального природопользования. *Известия Самарского научного центра РАН.* 2016; 2-3 [Khadartsev A.A., Khrupachev A.G., Kashintseva L.V., Volkov A.V. Risk assessments of ground atmosphere pollution as

threats to sustainable development of the territories of industrial nature management. *Bulletin of Samara Research Center of the Russian Academy of Sciences.* 2016; 2-3 (In Russ.).]

13. Solomon FB, Wadilo FW, Arota AA, Abraham YL. Antibiotic resistant airborne bacteria and their multidrug resistance pattern at University teaching referral Hospital in South Ethiopia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017; 12; 16(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0204-2>

Сведения об авторах

Чезганова Евгения Андреевна, аспирант кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

Вклад в статью: сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0770-0993

Ефимова Ольга Сергеевна, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории высокотемпературных углеродных материалов Института углехимии и химического материаловедения Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (650099, г. Кемерово, пр. Советский, 18.)

Вклад в статью: исследование распределения частиц по размерам методом динамического рассеяния света, элементный анализ пылевых частиц.

ORCID: 0000-0003-4495-0983

Сахарова Вера Михайловна, врач-бактериолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: микробиологическое исследование образцов пыли.

ORCID: 0000-0002-7458-0621

Ефимова Анна Роняевна, кандидат медицинских наук, врач-вирусолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области» (650002, Россия, г. Кемерово, пр. Шахтеров, 20).

Вклад в статью: микробиологическое исследование образцов пыли.

ORCID: 0000-0002-9319-3053

Созинов Сергей Анатольевич, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Института углехимии и химического материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (650099, Россия, г. Кемерово, пр. Советский, 18).

Вклад в статью: сканирующая электронная микроскопия.

ORCID: 0000-0002-2833-1536

Исмагилов Зинфер Ришатович, доктор химических наук, профессор, академик Российской академии наук, директор Института углехимии и химического материаловедения Института углехимии и химического материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (650099, Россия, г. Кемерово, пр. Советский, 18).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, координация проведения исследований по изучению физико-химических свойств пылевых частиц, анализ результатов.

ORCID: 0000-0002-1520-9216

Брусина Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения работы, анализ результатов.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Authors

Dr. Evgenia A. Chezganova, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0770-0993

Dr. Olga S. Efimova, PhD, Researcher, Institute of Coal Chemistry and Material Science, Kemerovo, (18, Sovetskiy Avenue, Kemerovo, 650099, Russian Federation)

Contribution: performed a dynamic light scattering and elemental analysis of the particulate matter.

ORCID: 0000-0003-4495-0983

Dr. Vera M. Sakharova, MD, Bacteriologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed a microbiological analysis.

ORCID: 0000-0002-7458-0621

Dr. Anna R. Efimova, MD, PhD, Virologist, Kemerovo Regional Center of Hygiene and Epidemiology, (20, Shakhтеров Avenue, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed a microbiological analysis.

ORCID: 0000-0002-9319-3053

Dr. Sergey A. Sozinov, PhD, Leading Researcher, Institute of Coal Chemistry and Material Science (18, Sovetskiy Avenue, Kemerovo, 650099, Russian Federation).

Contribution: performed scanning electron microscopy analysis.

ORCID: 0000-0002-2833-1536

Prof. Zinfer R. Ismagilov, DSc, Professor, Chief Executive Officer, Institute of Coal Chemistry and Material Science (18, Sovetskiy Avenue, Kemerovo, 650099, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-1520-9216

Prof. Elena B. Brusina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Статья поступила: 05.02.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 05.02.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-5-1-26-31>

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

СОБКО Е.А.^{1,2}, ДЕМКО И.В.^{1,2}, КРАПОШИНА А.Ю.^{1,2*}, КАЗМЕРЧУК О.В.¹, АБРАМОВ Ю.И.¹, КАЦЕР А.Б.¹, ЯНКОВА А.В.¹, СМЕРНОВА О.А.², ТОЛМАЧЕВА Ю.Г.², ЭЙДЕМИЛЛЕР Н.С.², СОЛОВЬЕВА И.А.^{1,2}, ЛЕОНТЬЕВА Н.М.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, Россия

Резюме

Цель. Оценка иммунологических показателей при бронхиальной астме тяжелого течения в зависимости от фенотипа и эндотипа воспаления.

Материалы и методы. Обследовано 57 человек: 40 пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (БА) и 17 практически здоровых добровольцев. В зависимости от выделенных фенотипов пациенты с астмой были распределены на 2 группы: аллергическая бронхиальная астма и астма с фиксированной обструкцией. Клиническое обследование пациента заключалось в опросе (сбор жалоб, анамнеза); физикальное обследование (осмотр, аускультация). Степень бронхиальной обструкции оценивалась по количеству дневных и ночных приступов удушья, количеству ингаляций в сутки β₂ – агонистов. Данные по функции внешнего дыхания оценивались на аппарате общей плетизмографии «ErichEger» (Германия). На проточном цитофлуориметре Navios flow cytometer с использованием конъюгатомноклональных антител (МКАТ) к соответствующим антигенам определяли количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD4+, CD3+, CD19+, CD8+, CD3+HLADR+CD45RA+CD4+, CD3+CD16+CD56+. Определение концентрации цитокинов IL-4, IL-5 в периферической крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (eBioscience, USA).

Результаты. У пациентов с БА тяжелого течения отмечалось повышение содержания наивных Т-лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих поздние маркеры активации (HLA-

DR), в сравнении с контролем. В обеих группах наблюдалось повышение содержания IL-4 и общего IgE в сыворотке крови, тогда как уровень IL-5 был сопоставим с показателями практически здоровых. У пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения с содержанием эозинофилов в периферической крови более 300 клеток в 1 мкл отмечалось увеличение содержания CD4+ лимфоцитов, повышение соотношения CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов и NK (CD16+CD56+) клеток.

Заключение. Изучение иммунного статуса при тяжелой бронхиальной астме с эозинофильным типом воспаления выявило увеличение содержания NK-клеток в плазме периферической крови. Полученные результаты требуют продолжения научного исследования, в частности, изучение роли NK-клеток в воспалительном процессе и их ассоциации с эозинофилами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, астма с фиксированной обструкцией, эндотип, эозинофильное воспаление, натуральные киллеры, иммунология.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90030 «Молекулярные механизмы формирования различных фенотипов бронхиальной астмы».

Для цитирования:

Собко Е. А., Демко И. В., Крапошина А. Ю., Казмерчук О. В., Абрамов Ю. И., Кацер А. Б., Янкова А. В., Смирнова О. А., Толмачева Ю. Г., Эйдемиллер Н. С., Соловьева И. А., Леонтьева Н. М. Особенности иммунного статуса при различных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-26-31>

*Корреспонденцию адресовать:

Крапошина Ангелина Юрьевна, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, E-mail: angelina-maria@inbox.ru
© Собко Е.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

FEATURES OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

ELENA A. SOBKO^{1,2}, IRINA V. DEMKO^{1,2}, ANGELINA YU. KRAPOSHINA^{1,2**}, OLGA V. KAZMERCHUK¹, YURIY I. ABRAMOV¹, ANNA B. KACER¹, ANASTASIA V. YANKOVA¹, OLGA A. SMIRNOVA², YULIA G. TOLMACHOVA², NINA S. EYDEMILLER², IRINA A. SOLOVEVA^{1,2}, NIGORA M. LEONTIEVA^{1,2}

¹Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To determine the level of IgA and IgG to estradiol, progesterone, and benzo[a]pyrene in women with or without preterm labor and to assess whether the administration of progestagens affect these parameters.

Aim. To assess the immunological parameters in severe bronchial asthma in relation to the phenotype and endotype of inflammation.

Materials and Methods. We examined 40 patients with severe bronchial asthma, further stratified by phenotype (allergic asthma and fixed airflow obstruction asthma) and 17 healthy volunteers. Bronchial obstruction was clinically estimated by the day/night asthma attack count or number of β_2 -agonists inhalations per day. The number of CD4⁺, CD3⁺, CD19⁺, CD8⁺, CD3⁺, HLADR⁺, CD45RA⁺, CD4⁺, CD3⁺, CD16⁺, and CD56⁺ lymphocytes was determined using flow cytometry. Measurement of serum IL-4 and IL-5 was performed by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Patients with severe bronchial asthma showed an increase in naive T-lymphocytes

and HLA-DR⁺ lymphocytes in comparison with healthy blood donors. In addition, an increase in serum of IL-4 and total IgE was found in patients with asthma. Patients with severe bronchial asthma and > 300 eosinophils/ μ L were characterised by an increase in CD4⁺ lymphocytes, NK (CD16⁺CD56⁺) cells, and higher ratio of CD4⁺ to CD8⁺ T-lymphocytes.

Conclusion. Further research on asthma development should be focused on the role of NK cells in the inflammation and their association with eosinophils.

Keywords: bronchial asthma, fixed airflow obstruction, endotype, eosinophilic inflammation, NK cells, immunology.

Conflict of Interest

Node declared.

Funding

The study was carried out with the financial support of Russian Foundation for Basic Research (RFBR) within the framework of scientific project No. 19-315-90030 «Molecular mechanisms for the formation of various bronchial asthma phenotypes».

◀ English

For citation:

Elena A. Sobko, Irina V. Demko, Angelina Yu. Kraposhina, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov, Anna B. Kacer, Anastasia V. Yankova, Olga A. Smirnova, Yulia G. Tolmachova, Nina S. Eydemiller, Irina A. Soloveva, Nigora M. Leontieva. Features of immune status in patients with severe bronchial asthma. *Fundamental and clinical medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-26-31>

****Corresponding author:**

Dr. Angelina Yu. Kraposhina, 1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: angelina-maria@inbox.ru
© Dr. Elena A. Sobko et al.

Введение

С начала 21 века наблюдается увеличение количества пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы (БА). Накоплены данные не только о значимых причинных факторах обострения заболевания, но и о механизмах иммунного ответа, участвующих в формировании хронического персистирующего воспаления дыхательных путей [1,2].

В настоящее время ведение БА требует изучения факторов, которые влияют на прогрессирование заболевания, развитие осложнений и обострений. Согласно национальным рекомендациям, при оптимизации терапии необходимо учитывать биологические и клинические фенотипы заболевания [3]. На основании фенотипических особенностей GINA 2018 (Global Initiative for Asthma) вы-

деляет 5 фенотипов БА: БА с поздним дебютом, аллергическая, неаллергическая, БА у больных с ожирением, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей.

В течение последнего времени появилось еще одно понятие – эндотип. Эндотип – это подтип заболевания, определяющийся отличительным патобиологическим или функциональным механизмом [4, 5]. Выделяют следующие эндотипы: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и агранулоцитарный [6]. Менее изученным типом воспаления является нейтрофильный, который ассоциирован с метаболитами активных нейтрофилов: нейтрофильной эластазой, α -1антитрипсином, IL-17, IL-8 [7, 8]. Активация данных энзимов приводит к ремоделированию дыхательных путей, а соответственно, и к снижению функции легких и неадекватному ответу на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [9]. Наиболее изученным является эозинофильный тип воспаления, который формируется в результате активации аллерген-специфичных клонов Th2-типа [10] и стимуляции врожденных лимфоидных клеток (ILC - 2), являющихся самым ранним источником продукции цитокинов, секретируемых еще до начала адаптивного иммунного ответа [11]. Каскад данных реакций стимулирует образование IL-5, что приводит к увеличению пула эозинофилов [12] в костном мозге, накоплению эозинофилов в крови, миграции в очаг воспаления.

До настоящего времени исследование показателей иммунного статуса продолжает оставаться актуальным несмотря на значительные успехи в раскрытии патогенетических механизмов развития и течения БА. Частое использование системных глюкокортикостероидов (СГКС) в период обострения заболевания и высокие дозы ИГКС могут оказывать влияние на изменение показателей клеточного, гуморального или фагоцитарного звеньев иммунной системы. Оценка параметров иммунного статуса открывает возможность разработки прогностических персонифицированных критериев и оптимизации подходов к таргетной терапии [13, 14].

Цель исследования

Оценка иммунологических показателей при бронхиальной астме тяжелого течения в зависимости от фенотипа и эндотипа воспаления.

Материалы и методы

Нами обследовано 40 пациентов БА тяжелого течения: мужчин – 6, женщин – 34, медиана возраста 56 [49; 63] лет.

Диагноз БА тяжелого течения был установлен на основании объема базисной противовоспалительной терапии, соответствующей 4 ступени согласно рекомендациям GINA 2018, которую получали все пациенты, включенные в исследование. Респонденты демонстрировали правильную технику ингаляции, имели высокую приверженность к приему базисной терапии.

В зависимости от выделенных фенотипов пациенты были распределены на 2 группы (**таблица 1**). В 1-ю группу вошли 24 респондента, страдающие аллергической БА тяжелого течения, среди них женщин – 23 (95,8%), мужчин – 1 (4,2%); медиана возраста составила 53,5 [42; 61,5] лет, медиана длительности заболевания – 7 [3,5; 14] лет. Во 2-ю группу включены 16 пациентов БА с фиксированной обструкцией, среди них женщин – 11 (68,7%); мужчин – 5 (31,3%), медиана возраста – 61 [55,5; 65] год, медиана давности заболевания – 16,5 [5,5; 21,5] лет (**таблица 1**). В обеих группах встречались курящие пациенты. Так, в 1-й группе курили 2 (8,3%) человека, стаж курения составил 18 лет, ИК 240, ИПЛ – 12. Во 2-й группе – 5 (31,3%) пациентов, стаж курения составил – 25 лет [16; 33], ИК – 240 [120; 240], ИПЛ 12 [12; 18]. Группу контроля составили 17 практически здоровых добровольцев, среди них женщин – 14 (82,3%), мужчин – 3 (27,7%); медиана возраста – 48,5 [35; 60,5] лет.

Критерии включения: БА тяжелого течения; подтвержденная данными спирометрии обратимая бронхиальная обструкция; возраст от 18 до 65 лет, приверженность к базисной терапии, правильное использование базисных препаратов, объем базисной терапии, который соответствует 4 – 5 ступени GINA 2018.

Критерии исключения: БА легкой и средней степени тяжести, ХОБЛ, тяжелая почечная и печеночная недостаточность; злокачественные новообразования; беременные и кормящие грудью женщины.

Информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми пациентами.

Стоит отметить, что более ранний дебют БА характерен для аллергической формы, при этом длительность заболевания была выше в группе пациентов БА с фиксированной обструкцией.

Показатель Feature		1-я группа/ Allergic asthma (n = 24)	2-я группа/ Fixed airflow obstruction asthma (n = 16)
Пол/ Gender	Женщины, n/% Females, n/%	23/95,8%	11/68,8%
	Мужчины, n/% Males, n/%	1/4,2%	5/31,3%
Длительность заболевания, годы Duration of the disease, years		8,0 [4,0; 15,0]*	16,5 [5,5; 21,5]
Возраст дебюта заболевания, годы Age of onset, years		33,0 [29,0; 48,0]*	44,5 [34,5; 59,0]
Коморбидная патология/ Comorbidity			
Аллергический ринит, n/% Allergic rhinitis, n/%		19/73%**	10/62,5%
Непереносимость лекарственных средств, n/% Drug intolerance, n/%		0/0%	1/6,2 %
Гипертоническая болезнь, n/% Arterial hypertension, n/%		17/70,8%**	12/75%
Ишемическая болезнь сердца, n/% Coronary artery disease, n/%		2/8%**	5/31,25%

*p < 0,05, Mann-Whitney U-test

**p < 0,05, chi-squared test

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов бронхиальной астмой тяжелого течения

Table 1.

Clinical features of the patients with severe asthma

Во 2-й группе 12 пациентов имели аллергическую БА, и 1 пациент имел непереносимость неспецифических противовоспалительных препаратов (НПВП).

Клиническое обследование пациента заключалось в опросе (сбор жалоб, анамнеза), физикальном обследовании (осмотр, аускультация). Степень бронхиальной обструкции оценивалась по количеству дневных и ночных приступов удушья, количеству ингаляций в сутки β₂ – агонистов.

Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате общей плетизмографии «ErichEger» (Германия) методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг салбутамола). Спирометрия выполнена по стандартам Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) [5].

На проточном цитофлуориметре Navios flow cytometer с использованием конъюгатмоноклональных антител (МКАТ) к соответствующим антигенам определяли количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD4+, CD3+, CD19+, CD8+, CD3+HLADR+CD45RA+CD4+, CD3+CD16+CD56+ (набор «IMK», "Beckman coulter" (США).

Определение Ig E проводили методом ИФА с использованием наборов фирмы «Вектор» – IgE общий-ИФА-БЕСТ (Россия). Исследование внутриклеточного кислородозависимого метаболизма нейтрофилов определялось с помощью НСТ-теста в модификации А.Н. Маянского и М.Е. Вискмана (1979) [12].

Определение концентрации цитокинов IL-4, IL-5 проводилось согласно стандартной инструкции по применению производителя иммуноферментной тест-системы (Platinum ELISA, eBioscience, USA).

Контроль БА оценивался с помощью анкеты ACQ-5, которая позволяет оценить уровень контроля и риск обострений в будущем. Тест ACQ-5 состоит из 5 вопросов, которые оцениваются по 6-балльной шкале ответов. Общий балл ACQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для 5 ответов: 0,5-0,75 – хороший контроль, 0,75-1,5 – промежуточный контроль, 1,5 – неконтролируемая астма.

Статистический анализ. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25 процентиль, Q3 – 75 процентиль. При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Значимость различий по качественным признакам между группами проводили с использованием критерия χ² – квадрат. Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Microsoft Office Excel и Agricultural Statistics, 2009. Различия считались статистически достоверными при p<0,05.

Результаты

Клинико-функциональная характеристика пациентов БА, включенных в исследование, представлена в **таблице 2**. Большинство па-

циентов обеих групп отмечали ежедневные симптомы БА, внепланово обращались в поликлинику за неотложной медицинской помощью, имели потребность в вызове скорой помощи. Однако пациенты с фиксированной обструкцией значимо чаще нуждались в ежедневном применении короткодействующего β_2 -агониста (КДБА). Клинические

симптомы были объективизированы тестом ACQ-5, результаты которого также подтверждают отсутствие контроля БА ($ACQ-5 > 1,5$ баллов).

При изучении показателей спирометрии было отмечено, что у пациентов 2-й группы показатели ОФВ₁ и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ не достигали должных значений (таблица 2).

Таблица 2.

Клинико-функциональные показатели пациентов бронхиальной астмой тяжелого течения

Table 2.

Clinical and spirometry indicators in the patients with severe asthma

Показатель Feature	1-я группа Allergic asthma (n = 24)	2-я группа Fixed airflow obstruction asthma (n = 16)
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Количество дневных приступов, раз/сутки Number of daily attacks, times/day	5,0 [3,0; 6,0]	5,0 [4,0; 7,5]
Количество ночных приступов, раз/сутки Number of night attacks, times/day	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]
Ингаляции КДБА, раз/сутки Inhalations of short-acting β_2 -agonists, times/day	8,0 [4,0; 16,0]	14,0 [9,0; 20,0]
Количество обострений, раз/год Number of exacerbations, times/year	2,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 5,0]
Количество госпитализаций, раз/год Number of hospitalisations, times/year	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]
Количество обращений в поликлинику, раз/год Number of ambulatory visits, times/year	1,0 [0,0; 4,0]	4,0 [1,0; 5,0]
ACQ-5, балл ACQ-5, point	3,4 [2,8; 4,6]*	4,4 [3,6; 5,1]
ОФВ ₁ , % Forced expiratory volume in 1 second, %	82,0 [76,4; 90,0]*	75,0 [61,35; 80,0]
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % Forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity, %	74,5 [74,0; 78,0]*	60,0 [56,25; 65,5]

*p < 0,05, Mann-Whitney U-test

Результаты исследования маркеров дифференцировки и активационных маркеров у пациентов БА, включенных в исследование, и у здоровых доноров представлены в таблице 3.

Необходимо отметить, что между группами не выявлено изменений в процентном соотношении Т-клеточных популяций (CD4⁺ и CD8⁺) в составе Т-лимфоцитарной популяции CD3⁺. Нами было зарегистрировано снижение CD4⁺ Т-лимфоцитов в сравнении с контрольной группой у больных БА с фиксированной обструкцией. Показатели соотношения CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов в исследуемых группах не отличались и соответствовали средним величинам нормы.

В обеих группах наблюдалось увеличение содержания наивных Т-хелперов (CD45RA⁺CD4⁺), активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLADR⁺) в сравнении с показателями практически здоровых. Как при аллергической БА, так и при БА с фиксированной обструкцией регистрировалось повышение содержания IL-4 и общего IgE в сыворотке крови,

тогда как уровень IL-5 был сопоставим с показателями практически здоровых.

В настоящее время известно, что определение эозинофилов в периферической крови может использоваться для выявления эозинофильного фенотипа воспаления. Пороговым значением содержания эозинофилов считают эозинофилию периферической крови более 300 клеток/мкл. Дополнительными маркерами, свидетельствующими в пользу эозинофильного типа, является значение фракции оксида азота выдыхаемого воздуха более 50 ppb.

Для изучения изменений параметров иммунного статуса в зависимости от количества эозинофилов в периферической крови мы разделили включенных в исследование пациентов БА тяжелого течения на 2 группы. Так, в 1-ю группу вошли 28 респондентов БА тяжелого течения с количеством эозинофилов крови менее 300 клеток/мкл, во 2-ю группу включены 12 пациентов БА тяжелого течения с уровнем эозинофилов крови более 300 клеток/мкл (таблица 4).

Показатель Feature	1-я группа Allergic asthma (n = 24)	2-я группа Fixed airflow obstruction asthma (n = 16)	Контроль Healthy volunteers (n = 17)	Значимость различий Statistical significance
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
	1	2	3	
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	29,7[20,1; 37,5]	22,5[20,4; 29,9]	29,3 [26,3; 31,2]	p ₁₋₂ = 0,286
Эозинофилы, клетки /мкл Eosinophils, cells/ μ L	250[80;330]	200[35;345]	-	p ₁₋₂ = 0,298
Эозинофилы, % Eosinophils, %	2,8 [0,7; 3,9]	2,1[0,2; 4,05]	-	p ₁₋₂ = 0,310
CD3 ⁺ CD19 ⁺ cells, %	14,6[11; 22,7]	18[10,3;24,1]	11,5 [10,8;14,6]	p ₁₋₂ = 0,649
CD3 ⁺ CD19 ⁺ cells, %	70[65,0;75,4]	67,2 [53,5; 70,6]	71,7 [67,1; 73,1]	p ₁₋₂ = 0,152
CD3 ⁺ CD8 ⁺ cells, %	23,3 [20,1; 27,6]*	23,4 [19,7; 29,5]	18,6 [15,1; 22,7]	p ₁₋₂ = 0,929
CD3 ⁺ CD4 ⁺ cells, %	42 [32,8; 51,4]*	38,9 [34,5; 46,85]*	54,4 [46,7; 58,05]	p ₁₋₂ = 0,231
CD16 ⁺ CD56 ⁺ cells, %	9,95 [5,4; 12,1]*	11,8 [7,8; 15,3]	13,5 [11,2; 15]	p ₁₋₂ = 0,287
CD3/16/56 ⁺ cells, %	1,8 [0,7; 2,7]*	1,9 [0,3; 2,8]	0,5 [0,3;1,3]	p ₁₋₂ = 0,933
CD3 ⁺ HLADR ⁺ cells, %	4,4 [2,4; 7,0]*	4,4[3,2; 6,4]*	2,15[1,3;2,8]	p ₁₋₂ = 0,933
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ cells	1,9 [1,2;2,6]*	1,9[1,5;2,4]*	2,88[2,3;3,8]	p ₁₋₂ = 0,960
CD45RA ⁺ CD4 ⁺ cells, %	3,8 [1,4; 6,1]*	2,7[1,1; 6,0]*	0,3[0,15;1,8]	p ₁₋₂ = 0,823
IL-5, пг/мл IL-5, pg/mL	2,84 [1,94;3,53]	2,71 [1,77; 3,25]	3,4 [2,5; 3,9]	p ₁₋₂ = 0,826
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	16,3 [14,9;21,7]*	18,17 [17,3; 20,45]*	1,9 [0,6;3,3]	p ₁₋₂ = 0,346
Общий IgE, МЕ/мл Total IgE, IU/mL	148 [89,5;457,5]*	316 [110; 495]*	55,7 [48,8; 64,3]	p ₁₋₂ = 0,432

*p < 0,05, Mann-Whitney U-test

Показатель Feature	1-я группа Allergic asthma (n = 24)	2-я группа Fixed airflow obstruction asthma (n = 16)
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Эозинофилы, клетки/мкл Eosinophils, cells/ μ L	80 [30; 220]*	420 [330; 600]
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	28,0 [20,1; 37,0]	29,6 [20,1; 36,1]
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	18,05 [12,6; 25,1]	12,8 [10,0; 18,4]
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	68,0 [58,9; 75,4]	68,3 [63,0; 73,9]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	39,0 [32,8; 45,0]*	50,0[42,9; 52,9]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	25,4 [21,7; 32,3]*	20,7 [18,3; 23,3]
CD3/16/56 ⁺ , %	2,15 [1,1; 2,7]	0,8 [0,6; 2,2]
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	8,10 [4,7; 11,8]*	12,1 [9,2; 20,6]
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	4,65 [3,6; 6,7]	3,4 [1,9; 7,0]
CD45RA ⁺ CD4 ⁺ , %	2,45 [1,1; 6,0]	4,5 [2,7; 6,0]
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ to CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ratio	1,75 [1,2; 2,07]*	2,6 [1,9; 2,9]
IL-5, пг/мл IL-5, pg/mL	2,8 [1,9; 3,2]	2,27 [1,94; 3,5]
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	17,7 [15,8; 22,1]	16,8 [14,9; 19,8]
Общий IgE, МЕ/мл Total IgE, IU/mL	151[79; 425]	182[99; 495]

*p < 0,05, Mann-Whitney U-test

У пациентов 2-й группы с уровнем эозинофилов периферической крови более 300 клеток в 1 мкл) наблюдалось значимое повышение CD4⁺ лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса

(CD4⁺/CD8⁺) в сравнении с показателями пациентов 1-й группы. Мы не выявили значимых различий между группами в содержании В-лимфоцитов, активированных и наивных Т-лимфо-

Таблица 3.

Лабораторные и иммунологические показатели пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения

Table 3.

Immunological parameters in the patients with severe asthma

Таблица 4.

Лабораторные и иммунологические показатели пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения

Table 4.

Immunological parameters in the patients with severe asthma

цитов, уровне IL-4, IL-5, общего IgE в периферической крови. Вместе с тем необходимо отметить увеличение содержания NK-клеток в плазме периферической крови во 2-й группе.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что независимо от фенотипа, при тяжелой БА, не отмечается значимых сдвигов Т-лимфоцитарных субпопуляционных показателей, что может свидетельствовать об отсутствии системного иммуносупрессивного эффекта при использовании базисной противовоспалительной терапии. Показатели соотношения CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов были сопоставимы в сравниваемых группах. Вместе с тем у пациентов БА тяжелого течения отмечалось повышение содержания наивных Т-лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих поздние маркеры активации (HLA-DR), в сравнении с контролем. Как при аллергической БА, так и при БА с фиксированной обструкцией наблюдалось повышение содержания IL-4 и общего IgE в сыворотке крови, тогда как уровень IL-5 был сопоставим с показателями практически здоровых.

Среди пациентов БА тяжелого течения, включенных в исследование, в 30% случаев было зафиксировано повышение уровня эозинофилов в периферической крови более 300 клеток в 1 мкл. В этой же группе отмечалось увеличение содержания CD4⁺ лимфоцитов, повышение соотношения CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов и NK (CD16⁺CD56⁺) клеток.

В работах последних лет появляются данные, демонстрирующие двоякое взаимодействие NK-клеток с эозинофилами: в одном случае они стимулируют дегрануляцию эозинофилов с по-

мощью повышения экспрессии фосфорилированной внеклеточной сигнальной регулируемой киназы (ERK), а также значительно и дозозависимо увеличивают их апоптоз [4]. После совместного культивирования и прямого межклеточного контакта с эозинофилами NK-клетки усиливают свою эффекторную функцию. Этот процесс зависит от вовлечения запускающих рецепторов NKp46 и NKp30. В свою очередь эозинофилы приобретают активированный фенотип, экспрессируют молекулы CD69, ICAM-1 и HLA класса II [11]. При более высоких соотношениях NK / эозинофилов наблюдается появление у NK-клеток цитотоксической активности в отношении эозинофилов посредством вовлечения NKp46 и NKp30, чем обеспечивается возможный контроль выживания и активности эозинофилов на поздних фазах воспалительных реакций [15], что может свидетельствовать о механизме обратной связи между исследуемыми клеточными популяциями.

Заключение

Определение фенотипов тяжелой БА, обусловленных различными механизмами формирования воспаления, требует проведения дополнительных методов исследования, пока что малодоступных в реальной клинической практике. Изучение иммунного статуса при тяжелой бронхиальной астме с эозинофильным типом воспаления в проведенном нами исследовании выявило увеличение содержания NK-клеток в плазме периферической крови. Полученные результаты требуют продолжения научного исследования, в частности, изучения роли NK-клеток в воспалительном процессе и их ассоциации с эозинофилами.

Литература / References:

1. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н., Вахтина Л.Ю., Жуков Е.Л., Ищенко О.П., Жегалов П.С. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;5(89):47-52 [Demko IV, Sobko EA, Chubarova SV, Soloveva IA, Kraposhina AYU, Medvedeva NN, Vakhtina LYU, Zhukov EL, Ishchenko OP, Zhegalov PS. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2014;5(89):47-52 (In Russ.).] <https://doi.org/10.20333/25000136-2014-5-47-52>
2. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *BMJ*. 2017;359(3672):1-12. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3772>
3. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2012;40(1):57-62. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123411>
4. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics and Prevalence of Asthma/Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:803-810. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201508-554oc>
5. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomized controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;7:635-645. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00106-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00106-x)

6. Авдеев С.Н., Ненасьева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341-358 [Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudenkov KV, Petrakovskaya VA, Izyumova GV. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *PULMONOLOGIYA*. 2018;28(3):341-358 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
7. Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал*. 2012;7(3): 43-46 [Ahmineeva AH, Polunina OS. The dysfunction of endothelium in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Astrakhan Medical Journal*. 2012;7(3):43-46 (In Russ.).]
8. Den Otter I, Willems LN, van Schadewijk A, van Wijngaarden S, Janssen K, Jeu RC, Sont JK, Sterk PJ, Hiemstra PS. Lung function decline in asthma patients with elevated bronchial CD8, CD4 and CD3 cells. *Eur Respir J*. 2016;48(2):393-402. <https://doi.org/10.1183/13993003.01525-2015>
9. Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Заклякова Л.В., Полунина В.А., Белякова И.С. Прогнозирование ремоделирования миокарда при бронхиальной астме. *Астраханский медицинский журнал*. 2014;9(4):12-20 [Voronina LP, Sevost'yanova IV, Zaklyakova LV, Polunina VA, Belyakova IS. The prognosis of myocardial remodeling in bronchial asthma. *Astrakhan Medical Journal*. 2014;9(4):12-20 (In Russ.).]
10. Al-Daghri NM, Alokail MS, Draz HM, Abd-Alrahman SH, Yakout SM, Clerici M. Th1/Th2 cytokine pattern in Arab children with severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;7(8):2286-2291.
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>
12. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, May RD, Streicher K, Ranade K, Piper E. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3: 691-700. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00197-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00197-6)
13. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, Bel EH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):290-300. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00050-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00050-8)
14. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский аллергологический журнал*. 2013;1:15-24 [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2013;1:15-24 (In Russ.).]
15. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma – COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology*. 2016;1:410-418. <https://doi.org/10.1111/resp.12653>

Сведения об авторах

Собко Елена Альбертовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1); заведующий отделением аллергологии краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 3а).
Вклад в статью: набор материала, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9377-5213

Демко Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1); заведующий легочно-аллергологическим центром краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 3а).
Вклад в статью: разработка концепции.
ORCID: 0000-0001-8982-5292

Крапошина Ангелина Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1); врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 3а).
Вклад в статью: набор материала, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-6896-877X

Казмерчук Ольга Витальевна, лаборант, ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1).

Authors

Prof. Elena A. Sobko, MD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine and Immunology, Voino-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); Head of Allergology Unit, Regional Clinical Hospital (3a, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).
Contribution: collected the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9377-5213

Dr. Irina V. Demko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Immunology, Voino-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); Head of the Lung and Allergology Center, Regional Clinical Hospital (3a, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0001-8982-5292

Dr. Angelina Yu. Kraposhina, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology, Voino-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); Pulmonologist, Diagnostic Unit, Regional Clinical Hospital (3a, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).
Contribution: collected the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-6896-877X

Dr. Olga V. Kazmerchuk, Medical Laboratory Assistant, Voino-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).
Contribution: collected the data.
ORCID: 0000-0001-7999-4113

Dr. Yuri I. Abramov, Medical Laboratory Assistant, Voino-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).
Contribution: collected the data.
ORCID: 0000-0002-9937-1025

Вклад в статью: набор материала, обработка материала.
ORCID: 0000-0001-7999-4113

Абрамов Юрий Игоревич, лаборант, ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1).
Вклад в статью: набор материала, обработка материала.
ORCID: 0000-0002-9937-1025

Кацер Анна Борисовна, лаборант, ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1).
Вклад в статью: набор материала, обработка материала.
ORCID: 0000-0002-6649-8900

Янкова Анастасия Владимировна, лаборант, ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1).
Вклад в статью: набор материала, обработка материала.

Смирнова Ольга Анатольевна, врач-лаборант клинко-диагностической лаборатории краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 3а).
Вклад в статью: набор материала.
ORCID: 0000-0002-8235-195X

Толмачева Юлия Геннадьевна, врач-лаборант клинко-диагностической лаборатории краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 3а).
Вклад в статью: набор материала.
ORCID: 0000-0003-1334-0955

Эйдемиллер Нина Сергеевна, врач-лаборант клинко-диагностической лаборатории краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 3а).
Вклад в статью: набор материала.
ORCID: 0000-0002-7569-3863

Соловьева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1); врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 3а).
Вклад в статью: обработка материала.
ORCID: 0000-0002-8493-0058

Леонтьева Нигора Миноваровна, аспирант кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 1); врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (660022, Россия, ул. Партизана Железняка, 3а).
Вклад в статью: набор материала.
ORCID: 0000-0001-8915-5153

Статья поступила: 21.01.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Dr. Anna B. Katser, Medical Laboratory Assistant, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0002-6649-8900

Dr. Anastasia V. Yankova, Medical Laboratory Assistant, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0002-6643-2501

Dr. Olga A. Smirnova, Medical Laboratory Scientist, Clinical and Diagnostic Laboratory, Regional Clinical Hospital (3a, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Вклад в статью: collected the data.

ORCID: 0000-0002-8235-195X

Dr. Yulia G. Tolmachova, Medical Laboratory Scientist, Clinical and Diagnostic Laboratory, Regional Clinical Hospital (3a, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Вклад в статью: collected the data.

ORCID: 0000-0003-1334-0955

Dr. Nina S. Eydemiller, Medical Laboratory Scientist, Clinical and Diagnostic Laboratory, Regional Clinical Hospital (3a, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Вклад в статью: collected the data.

ORCID: 0000-0002-7569-3863

Dr. Irina A. Soloveva, MD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Immunology, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); Pulmonologist, Diagnostic Unit, Regional Clinical Hospital (3a, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected the data; wrote the manuscript.

Вклад в статью: processed the data.

ORCID: 0000-0002-8493-0058

Dr. Nigora M. Leontieva, PhD Student, Department of Internal Medicine and Immunology, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation); Functional Medicine Doctor, Department of Functional Diagnostics, Regional Clinical Hospital (3a, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Вклад в статью: collected the data.

ORCID: 0000-0001-8915-5153

Received: 21.01.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-35-45>

РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

БЕГЛОВА А.Ю.*, ЕЛГИНА С.И.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Разработка компьютерной программы диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин раннего репродуктивного возраста.

Материал и методы. В ретроспективное аналитическое исследование «случай-контроль» включено 200 женщин раннего репродуктивного в возрасте от 18 до 35 лет, исследованных клинико-анамнестическим, лабораторным, ультразвуковым и статистическим методами. I группу составили 100 женщин с синдромом поликистозных яичников; II группу – 100 женщин без синдрома поликистозных яичников. Исследованы основные клинико-анамнестические факторы – продолжительность менструального цикла (олиго/аменореи), гормональные показатели овариального резерва и ультразвуковые параметры матки и придатков (уровень сывороточного антимюллерового гормона, объем яичников и количество фолликулов в них). Показатель сывороточного антимюллерового гормона определен методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ELISA. Ультразвуковые маркеры – объема яичников и числа фолликулов в срезе исследованы на 3-й день менструального цикла, аппаратом «Аloka 630» (Япония) с использованием трансвагинального датчика.

Результаты. Установлены статистически значимые различия основных показателей, характеризующих овариальный резерв у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников и здоровых. На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии для выявления фак-

торов и маркеров, диагностирующих синдром поликистозных яичников, которая была тестирована на независимой выборке. Чувствительность данного способа диагностики синдрома поликистозных яичников составила 70,9%, а специфичность – 75,7%.

Компьютерная программа «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников» разработана и зарегистрирована (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019662249, дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 19.09.2019 года. Федеральная служба по интеллектуальной собственности, г. Москва).

Заключение. Программа диагностики синдрома поликистозных яичников «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников», основанная на определении клиническо-анамнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к рутинному применению для диагностики синдрома поликистозных яичников и более дифференцированному подходу к проведению лечебных мероприятий.

Ключевые слова: женщины раннего репродуктивного возраста, синдром поликистозных яичников, диагностика, компьютерная программа.

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования.

Собственные средства.

Для цитирования:

Беглова А.Ю., Елгина С.И. Разработка компьютерной программы диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин раннего репродуктивного возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-35-45>

*Корреспонденцию адресовать:

Беглова Анжелика Юрьевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: angelik-1986@mail.ru
© Беглова А.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

DEVELOPMENT OF THE SOFTWARE FOR THE DIAGNOSIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE

ANZHELIKA YU. BEGLOVA**, SVETLANA I. YELGINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To develop the software for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in women of early reproductive age.

Material and Methods. We consecutively recruited 200 women of early reproductive age (18-35 years) with or without polycystic ovary syndrome (100 women per group) and performed standard clinical, laboratory, and ultrasound examination. In particular, we evaluated the duration of the menstrual cycle (oligo/amenorrhea), ovarian reserve, and ultrasound parameters of the uterus and appendages (anti-Müllerian hormone level, ovarian volume, and antral follicle count). Anti-Müllerian hormone level was measured by means of enzyme-linked immunosorbent assay while ovarian volume and antral follicle count were examined on the 3rd day of the menstrual cycle using a transvaginal ultrasound examination.

Results. We found statistically significant differences in the indicators of ovarian reserve

in women of early reproductive age between the patients with and without polycystic ovary syndrome. Employing a logistic regression analysis, we developed a software for the automated diagnosis of polycystic ovary syndrome. Sensitivity and specificity of this software were 70.9% and 75.7%, respectively.

The «Clinical, Laboratory, and Ultrasound Diagnostics of Polycystic Ovary Syndrome (CLOUDPOS)» software was developed and registered by Federal Intellectual Property Service (certificate No. 2019662249, date of registration 09/19/2019).

Conclusion. Our software can be recommended as an accessory tool for the diagnosis of polycystic ovary syndrome.

Keywords: early reproductive age, polycystic ovary syndrome, diagnostics, software.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Anzhelika Yu. Beglova, Svetlana I. Yelgina. Development of a computer program for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in women of early reproductive age. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-35-45>

**Corresponding author:

Dr. Anzhelika Yu. Beglova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: angelik-1986@mail.ru

© Dr. Angelika Yu. Beglova et al.

Введение

Ученые и эксперты в области медицины по синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) считают, что название «синдром поликистозных яичников» не отражает всей сложности взаимодействий, характерных для этого синдрома [1–4]. В качестве диагностических критериев помимо хронической ановуляции и гиперандрогении используется морфология яичников, что дает разнообразные проявления СПКЯ. Диагностические критерии СПКЯ бы-

ли сгруппированы в различные классификации, которые противоречили в течение многих лет. В последнее время наиболее используемой является классификация Роттердама [5–9]. Этой классификации более десяти лет. Основным принципом – наличие двух критериев из трех (олиго/ановуляция, гиперандрогения и морфология поликистозных яичников). На основании критериев постановки диагноза выделяют четыре фенотипа СПКЯ:

Фенотип А (классический). Для него харак-

терно наличие гиперандрогении, хронической ановуляции, поликистозной морфологии яичников согласно ультразвуковой картине.

Фенотип В (ановуляторный), для которого характерно отсутствие поликистозной морфологии яичников при наличии гиперандрогении, олигоановуляции.

Фенотип С (овуляторный), характеризуется гиперандрогенией и поликистозной морфологией яичников при сохраненном менструальном цикле.

Фенотип D (неандрогенный), для которого свойственны отсутствие клинической / биохимической гиперандрогении при наличии хронической ановуляции и ультразвуковых признаков поликистозных яичников [10–12].

Однако принцип постановки диагноза нуждается в обновлении, так как определение биологической гиперандрогении до настоящего времени не решено, критерии, которые применяются для определения олиго/ановуляции, недостаточны, а определение морфологии поликистозных яичников устарело.

Существуют исследования, которые показывают, что ультразвуковые данные и уровень антимюллерового гормона (АМГ) в сыворотке крови должны быть интегрированы для определения СПКЯ [13–14]. Показатель сывороточного АМГ становится отличной альтернативой фолликулярному количеству и, вероятно, станет маркером СПКЯ [15–17]. Известно, что АМГ секретируется клетками гранулезы фолликулов яичника. В поликистозных яичниках имеется большее количество фолликулов и клеточной массы гранулезы, приводящей к высоким концентрациям АМГ у женщин с СПКЯ. АМГ ингибирует действие фолликулостимулирующего гормона и блокирует активность ароматазы, приводящей к снижению уровней эстрадиола и предотвращению мультифолликулярного развития, способствуя ановуляторным циклам [18–20].

Ранняя диагностика СПКЯ играет ключевую роль в устранении симптомов, улучшении качества жизни и выявлении проблем фертильности, а также, в долгосрочной перспективе, включая метаболические, сердечно-сосудистые и психосоциальные особенности. Остается актуальным поиск четких, специфических маркеров СПКЯ, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях его развития.

В связи с вышеизложенным диагностика синдрома поликистозных яичников у женщин

раннего репродуктивного возраста является актуальной.

Цель исследования

Разработка компьютерной программы диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин раннего репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5», г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование «случай-контроль». В исследовании приняли участие 100 пациенток с СПКЯ – основная группа; группу сравнения составили 100 здоровых женщин без СПКЯ. Критерии включения в основную группу: женщины раннего репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из основной группы: женщины моложе 18 и старше 35 лет; женщины, принимающие гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы; отсутствие согласия на участие в исследовании. Критерии включения в группу сравнения: здоровые женщины раннего репродуктивного возраста без СПКЯ, не имеющие бесплодия, тяжелых соматических заболеваний, либо соматическая патология находится в стадии компенсации. Критерии исключения из группы сравнения: женщины моложе 18 и старше 35 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие бесплодие, тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации, отказ от участия в исследовании, женщины, принимающие гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы.

Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев клинического протокола «СПКЯ в репродуктивном возрасте. Современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2015 г.) [5].

Исследованы основные клиничко-анамнестические факторы – продолжительность менструального цикла (олиго/аменореи), гормональные показатели овариального резерва и ультразвуковые параметры матки и придатков (уровень

АМГ, объем яичников и количество фолликулов в них).

Венозная кровь забиралась на 2-3 день менструального цикла. АМГ определен методом ИФА, набором тест-систем ELISA.

Ультразвуковые маркеры – объема яичников и числа фолликулов в срезе исследованы на 3-й день менструального цикла аппаратом «Алока 630» (Япония) с использованием трансвагинального датчика.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонения (SD) в формате M (SD). При распределении признаков, отличающемся от нормального – в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3).

Сравнение двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

С помощью расчета отношения шансов был рассчитан относительный риск и выявлены фактор и маркеры прогнозирования развития синдрома поликистозных яичников, которые легли в основу модели диагностики данного синдрома. При ее создании нами был использован метод бинарной логистической регрессии.

Бинарная логистическая регрессия позволяет оценить вероятность наступления события в зависимости от сочетания ряда факторов.

При формировании модели с помощью статистики Вальда осуществлялось ранжирование значимости предикторов. В процессе создания прогностической модели использовалось уравнение регрессии:

$$y = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_i * x_i$$

где y – зависимая переменная, принимающая два значения: 0 – нет СПКЯ, 1 – есть СПКЯ; a – константа; b_i – коэффициенты регрессии; X_i – независимые переменные.

Расчёт вероятности диагностики СПКЯ проводился по формуле:

$$p = \frac{1}{(1+e^{-y})}$$

где P – прогностическая вероятность, e – экспонента, приближенное значение которой равно 2,718.

О качестве созданной модели судили при помощи ROC-анализа на основании величины площади под ROC-кривой (AUC, area under curve) – чем больше показатель AUC, тем выше качество созданной модели.

Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлялось по критерию согласия Хосмера–Лемешова (The Hosmer–Lemeshow Goodness of Fit Test). Помимо указанных статистических показателей для изучения ценности прогностической модели проводился расчёт следующих операционных характеристик: чувствительности (Sensitivity, Se), специфичности (Specificity, Sp) и индекса Йодена ((чувствительность + специфичность) – 1). При бинарной классификации расчёт чувствительности и специфичности осуществлялся на основании таблицы сопряжённости (классификационной матрицы).

После выполнения исследования клинико-анамнестических, лабораторных и ультразвуковых маркеров вычислялись коэффициенты регрессии для каждого предиктора.

На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии для выделения маркеров, определяющих диагностику синдрома поликистозных яичников у женщин раннего репродуктивного возраста. Компьютерная программа «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников» разработана и зарегистрирована (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019662249, дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 19.09.2019 года. Федеральная служба по интеллектуальной собственности, г. Москва).

Результаты

Факторы и маркеры, определяющие диагностику синдрома поликистозных яичников, приведены в **таблице 1**.

Факторы/маркеры Factors / Markers	Наличие признака				p	ОШ [95% ДИ] OR [95% CI]
	СПКЯ Polycystic ovary syndrome (n, %)		Здоровые Healthy women (n, %)			
	Нет	Есть	Нет	Есть		
Клинико-анамнестические данные Clinical data						
Олиго/аменорея Oligo/amenorrhea	15 (15,0)	85 (85,0)	98 (98,0)	2 (2,0)	<0,001	227,7 [61,7; 1249,1]
Лабораторные данные Laboratory data						
Уровень АМГ Anti-Müllerian hormone level	50 (50,0)	50 (50,0)	93 (93,0)	7 (7,0)	<0,001	13,3 [5,6; 31,5]
Ультразвуковые данные Ultrasound data						
Объем яичника левого (более 10 см³) Left ovarian volume ≥ 10 cm³	50 (56,8)	38 (43,2)	94 (95,9)	4 (4,1)	<0,001	17,9 [6,0; 52,9]
Объем яичника правого (более 10 см³) Right ovarian volume ≥ 10 cm³	46 (51,7)	43 (48,3)	95(96,9)	3 (3,1)	<0,001	29,6 [8,7; 100,5]
Количество фолликул в левом яичнике (более 12) Left antral follicle count ≥ 12	68 (73,1)	25 (26,9)	100 (100,0)	0 (0,0)	<0,001	36,4 [4,8; 275,1]
Количество фолликул в правом яичнике (более 12) Right antral follicle count ≥ 12	72 (76,6)	22 (23,4)	100 (100,0)	0 (0,0)	<0,001	30,3 [4,0; 229,6]

Таблица 1.

Факторы и маркеры,
диагностирующие
СПКЯ

Table 1.

Diagnostic factors and
markers of polycystic
ovary syndrome

В результате исследования выявлены статистически значимые различия между группами по клинико-анамнестическим факторам, лабораторным и ультразвуковым показателям. Фактором и маркерами диагностики СПКЯ у женщин репродуктивного возраста являются: олиго/аменорея (ОШ = 227,7 (95% ДИ 61,7; 1249,1)), уровень АМГ (ОШ = 13,3 (95% ДИ 5,6; 31,5)), объем яичника левого (более 10 см³) (ОШ = 17,9 (95% ДИ 6,0; 52,9)), объем яичника правого (более 10 см³) (ОШ = 29,6 (95% ДИ 8,7; 100,5)), количество фолликул в

левом яичнике (более 12) (ОШ = 36,4 (95% ДИ 4,8; 275,1)); количество фолликул в правом яичнике (более 12) (ОШ = 30,3 (95% ДИ 4,0; 229,6)).

Данные показатели свидетельствуют лишь о вероятности события, поэтому необходима комплексная оценка всех предикторов, включенных в модель.

Для каждого маркера вычислены коэффициенты регрессии, прогнозирующие диагностику синдрома поликистозных яичников, которые представлены в таблице 2.

Статистические показатели бинарной логистической регрессии <i>Binary logistic regression statistics</i>	Факторы и маркеры СПКЯ <i>Diagnostic factors and markers of polycystic ovary syndrome</i>						
	Олиго/ Аменорея <i>Oligo / amenorrhea</i> (x ₁)	Уровень АМГ <i>Anti- Müllerian hormone level</i> (x ₂)	Объем левого яичника <i>Left ovarian volume ≥ 10 cm³</i> (x ₃)	Объем правого яичника <i>Right ovarian volume ≥ 10 cm³</i> (x ₄)	Количество фолликулов левого яичника <i>Left antral follicle count ≥ 12 (x₅)</i>	Количество фолликулов правого яичника <i>Right antral follicle count ≥ 12 (x₆)</i>	Константа <i>Constant</i>
В, коэффициент регрессии <i>B, regression coefficient</i>	0,015	0,039	0,035	0,039	0,049	0,051	-1,420
Стандартная ошибка <i>Standard error</i>	0,003	0,001	0,006	0,012	0,015	0,016	0,673

Таблица 2.

Основные результа-
ты бинарной логи-
стической регрессии,
диагностирующие
СПКЯ

Table 2.

Results of binary
logistic regression
for polycystic ovary
syndrome diagnosis

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии определялась прогностическая

вероятность диагностики СПКЯ по уравнению:

$$p = \frac{1}{(1 + 2,72^{-(0,015 \cdot x_1 + 0,039 \cdot x_2 + 0,035 \cdot x_3 + 0,039 \cdot x_4 + 0,049 \cdot x_5 + 0,051 \cdot x_6 - 1,420)})} \times 100\%$$

где p – вероятность диагностики СПКЯ;

e – математическая константа 2,72;

x_1 – олиго/аме́норея, x_2 – уровень АМГ, x_3 – объем левого яичника, x_4 – объем правого яичника, x_5 – количество фолликулов правого яичника, x_6 – количество фолликулов левого яичника.

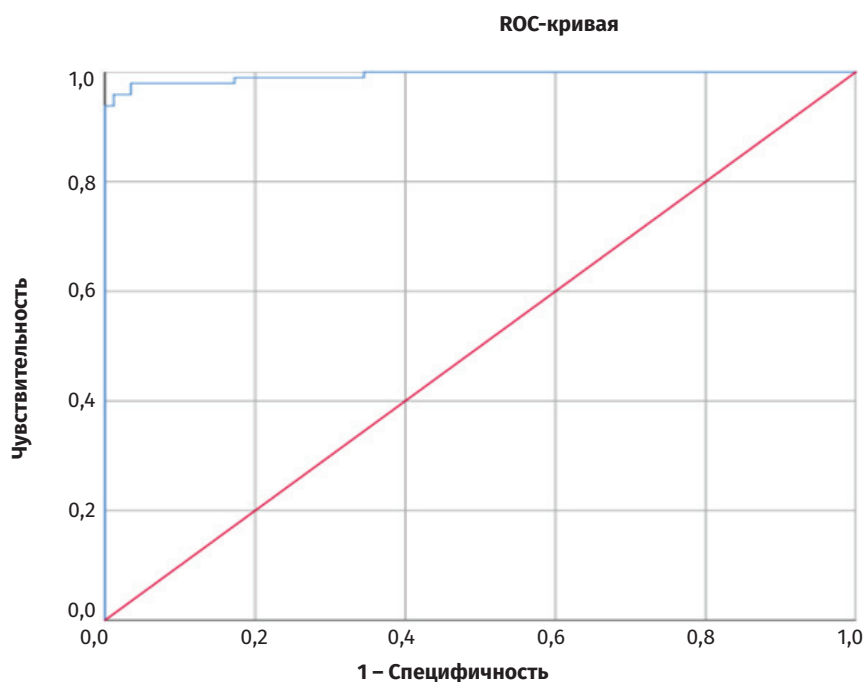
Полученные результаты были подвергнуты ROC-анализу, на основании которого построены ROC-кривые. В разработанной прогностической модели площадь под ROC-кривой составила 0,99 (95% ДИ 0,99; 1,000), что свидетельствует о высокой прогностической способности (рисунок 1).

Рисунок 1.

ROC-кривая прогностической модели

Figure 1.

Receiver Operating Characteristics Curve for the model performance



С использованием ROC-анализа, был рассчитан индекс Йодена и выбран порог классификации как для отдельных предикторов, так и для обобщённой модели. Пороги отсечения для значений клинических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров представлены в **таблице 3**.

Из приведенной таблицы видно, что СПКЯ диагностируется при оптимальных качественных или количественных характеристиках созданной модели, возникает при наличии олиго/аме́нореи более 38,5 дней, уровнях АМГ выше 10,2 нг/мл., количестве фолликулов в левом яичнике – выше 15,0, в правом яичнике – выше 13,0, объеме левого яичника – более 12,7, правого яичника – более 15,3. Данные показатели свидетельствуют о веро-

ятности события, поэтому необходима комплексная оценка всех предикторов, включённых в модель.

Общий оптимальный порог отсечения в созданной модели при проведении ROC-анализа составил 0,794 (**таблица 4**).

Процент верной переклассификации (точности модели) составил 98,0 %. Коэффициент Somers'D равен 0,800 ($p=0,001$). Критерий согласия Хосмера–Лемешова – $\chi^2=1,064$, $p=0,998$. Приведённые показатели демонстрируют высокую валидность модели.

Согласно полученным показателям диагностика СПКЯ возрастает при увеличении дней олиго/аме́нореи, повышении уровня АМГ, количества фолликулов и объема яичников.

Фактор/ Маркеры <i>Factors and Markers</i>	Показатель <i>Index</i>	Чувствительность <i>Sensitivity</i>	Специфичность <i>Specificity</i>	Индекс Йодена <i>Youden's index</i>
Олиго/аменорея, количество дней <i>Oligo / amenorrhea</i>	38,5	96,0	100,0	0,960
Уровень АМГ, нг/ мл <i>Anti-Müllerian hormone level</i>	10,2	82,7	100,0	0,827
Количество фолликулов в левом яичнике <i>Left antral follicle count ≥ 12</i>	15	55,9	100,0	0,559
Количество фолликулов в правом яичнике <i>Right antral follicle count ≥ 12</i>	13	63,6	100,0	0,636
Объем левого яичника, см ³ <i>Left ovarian volume ≥ 10 cm³</i>	12,7	65,9	100,0	0,659
Объем правого яичника, см ³ <i>Right ovarian volume ≥ 10 cm³</i>	15,3	67,9	100,0	0,679

Таблица 3.

Показатели порога отсечения дней олиго/аменореи, уровня АМГ, количества фолликулов и объема яичников при диагностике синдрома поликистозных яичников

Table 3.

Indicators of the cutoff threshold for oligo/amenorrhea days, anti-Müllerian hormone level, ovarian volume, and follicle count in the diagnosis of polycystic ovary syndrome

Порог классификации <i>Classification threshold</i>	Чувствительность <i>Sensitivity</i>	Специфичность <i>Specificity</i>
0,0000000	1,000	1,000
0,0000000	1,000	0,989
...	...	...
0,7220772	0,959	0,011
0,7458230	0,938	0,011
0,7943687	0,938	0,000
0,8224628	0,918	0,000
...	...	...
0,9998970	0,021	0,000
1,0000000	0,000	0,000

Таблица 4.

Фрагмент таблицы результатов ROC-анализа: зависимость чувствительности и специфичности от порога классификации

Table 4.

Results of the ROC analysis: the dependence of sensitivity and specificity on the classification threshold

Ранжирование значимости представленных предикторов на основании статистики Вальда продемонстрировало следующие результаты: наиболее значимым является объем правого яичника, затем по значимости следуют показатели уровень АМГ, количество фолликулов в правом яичнике, объем левого яичника, количество фолликулов в левом яичнике (таблица 5).

Площадь под ROC-кривыми оцениваемых предикторов составила: для олиго/аменореи 0,92 (95% ДИ 0,88; 0,97), для уровня АМГ – 0,91 (95% ДИ 0,86; 0,97), для количества фолликулов в левом яичнике – 0,79 (95% ДИ 0,72; 0,86), для количества фолликулов в правом яич-

нике – 0,77 (95% ДИ 0,70; 0,84), для объема левого яичника – 0,85 (95% ДИ 0,80; 0,91), для объема правого яичника – 0,86 (95% ДИ 0,81; 0,91) (рисунок 2).

Были сформированы диапазоны качественной оценки диагностики СПКЯ. Значения прогностической вероятности диагностики СПКЯ находятся в диапазоне от 0 до 1. Если прогностическая вероятность больше 0,794, то вероятность диагностики СПКЯ высокая, если прогностическая вероятность находится в пределах от 0,5 до 0,794 – вероятность диагностики СПКЯ оценивается как средняя, и менее 0,5 – вероятность диагностики СПКЯ оценивается как низкая.

Таблица 5.

Показатели статисти-
ки Вальда

Table 5.

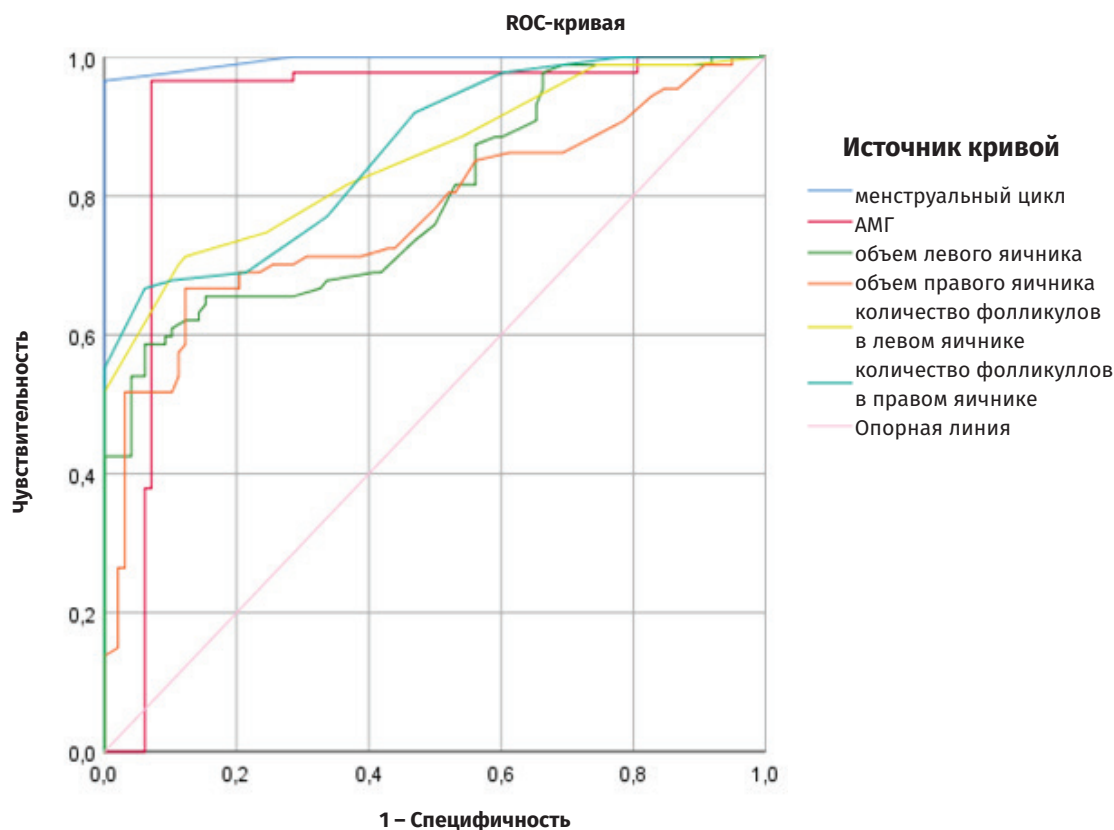
Wald statistics

Статистические показатели бинарной логистической регрессии <i>Binary logistic regression statistics</i>	Факторы и маркеры СПКЯ <i>PCOS Factors and Markers</i>						
	Олиго/ аме- норея <i>Oligo / amenorrh ea</i> (x_1)	Уро- вень АМГ <i>Anti- Müllerian hormone level</i> (x_2)	Объем левого яичника <i>Left ovarian volume $\geq$ 10 cm³</i> (x_3)	Объем правого яичника <i>Right ovarian volume $\geq$ 10 cm³</i> (x_4)	Количество фолликулов левого яичника <i>Left antral follicle count ≥ 12</i> (x_5)	Количество фолликулов правого яичника <i>Right antral follicle count ≥ 12</i> (x_6)	Константа <i>Constant</i>
Wald, статистика Вальда <i>Wald statistics</i>	1,751	1,205	2,718	1,050	1,317	1,632	5,415

Рисунок 2.

ROC-кривые СПКЯ
олиго/аме-
нореи,
уровня АМГ, количе-
ства фолликулов в
яичниках и объема
яичников

Figure 2.

ROC curves for the
diagnosis of polycystic
ovary syndrome by
oligo / amenorrhea,
anti-Müllerian
hormone level, antral
follicle count and
ovarian volume

Представленная модель наряду с существующими методами позволяет проводить комплексную диагностику СПКЯ.

Для оптимизации работы практического врача на основе разработанной прогностической модели была создана прикладная программа для ЭВМ «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ». При использовании компьютерной программы «на входе» вводятся фамилия, имя, отчество, возраст обследуемой, затем показатели: дни олиго/аме-нореи, уровень АМГ, количество фолликулов в яичниках и объем яичников. После этого на выходе выдается прогностическая вероятность в качественном и количественном эквивалентах и заключение о вероятности диагностики СПКЯ.

Диалоговое окно программы «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ» на основе совокупности клинико-анамнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров представлено на рисунке 3.

Разработанная программа диагностики СПКЯ «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ», основанная на определении клинико-анамнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров, обладает высокой чувствительностью – 97,9% и специфичностью – 96,6 %. Общая процентная доля корректно предсказанных значений составляет 97,3%.

Рисунок 3.

Диалоговое окно компьютерной программы «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ»

Figure 3.

The dialog box of the «Clinical, Laboratory, and Ultrasound Diagnostics of Polycystic Ovary Syndrome (CLOUDPOS)» software

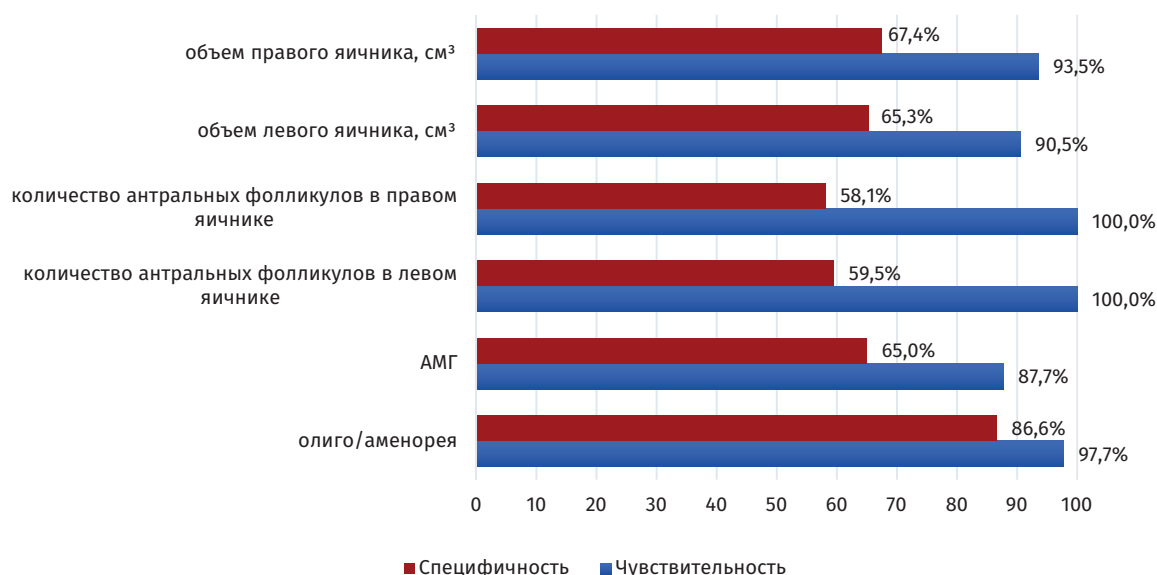


Рисунок 4.

Сравнительная характеристика информативности диагностики СПКЯ на основе отдельных клинических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров

Figure 4.

Comparative characteristics of the efficacy of diagnostic markers for polycystic ovary syndrome (clinical factors, laboratory, and ultrasound markers)

На основании клинических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров и компьютерной программы диагностики СПКЯ проведен сравнительный анализ их информативности. Сравнительная оценка каждого фактора программы приведена на **рисунке 4**.

Такой фактор, как олиго/аменорея, маркеры уровень АМГ и количество фолликулов в яичниках обладали высокой чувствительностью (соответственно 97,7%, 87,7%, 100,0%). Наименьшей специфичностью обладал такой маркер, как количество фолликулов в правом яичнике (58,1%).

Программа диагностики СПКЯ «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ», основанная на определении клинико-анамнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров об-

ладает высокой чувствительностью – 97,7% и специфичностью – 87,5 %.

Программа «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ» тестирована на независимой выборке (200 женщин) – III группа. Отбор пациентов проводился среди женщин, обратившихся по поводу олиго/аменореи и бесплодия различного генеза в ГАУЗ Кемеровской области «Клиническая поликлиника №5, женскую консультацию №1».

Медиана возраста независимой выборки составила 31,0 год (Q 26,0; Q 35,0). Олиго/аменорею более 40 дней имели 54,0 % женщин. Медиана уровня АМГ независимой выборки составила 7,4 нг/мл (Q 5,4; Q 15,4). Медиана количества фолликулов в левом яичнике составила 9 (Q 4,0; Q 12,0). Медиана количества фоллику-

Таблица 6.

Тестирование программ «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ» на независимой выборке.

Table 6.

Validation of the «Clinical, Laboratory, and Ultrasound Diagnostics of Polycystic Ovary Syndrome (CLOUDPOS)» software

Клинические факторы, лабораторные и ультразвуковые маркеры <i>Clinical factors, laboratory and ultrasound markers</i>	Признак есть <i>Sign</i>	Признака нет <i>No sign</i>	Всего <i>Total</i>
СПКЯ <i>Polycystic ovary syndrome</i>	63	27	90
Здоровые <i>Healthy women</i>	26	84	110
Всего <i>Total women</i>	89	111	200

лов в правом яичнике составила 6,0 (Q 4,0; Q 10,0). Медиана объема левого яичника составила 8,6 см³ (Q 6,1; Q 11,0). Медиана объема правого яичника составила 8,3 см³ (Q 5,9; Q 10,2). Результаты тестирования программы на независимой выборке приведены в таблице 6.

Чувствительность данного способа диагностики СПКЯ составила 70,9%, а специфичность – 75,7%.

Ниже приведен пример применения программы, демонстрирующий диагностику СПКЯ у гипотетической пациентки с конкретными индивидуальными характеристиками (рисунок 5).

Рисунок 5.

Диалоговое окно компьютерной программы «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ» с конкретными данными пациентки.

Figure 5.

The dialog box of the «Clinical, Laboratory, and Ultrasound Diagnostics of Polycystic Ovary Syndrome (CLOUDPOS)» software with individual patient data

У пациентки И., 27 лет был диагностирован СПКЯ с высокой степенью точности. Даны рекомендации по лечению согласно клиническому протоколу.

Заключение

Программа диагностики СПКЯ «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ», основанная на определении клинических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к рутинному применению для диагностики СПКЯ и более дифференцированно-

му подходу к проведению лечебных мероприятий.

Синдром поликистозных яичников является распространенным женским эндокринным заболеванием, которое до сих пор остается в значительной степени нерешенным с точки зрения этиологии и патогенеза несмотря на важные достижения в понимании его генетических, эпигенетических или экологических факторов.

Ранняя диагностика и индивидуальный подход к ведению пациенток с СПКЯ являются необходимыми для подбора лечения, прогнозирования течения заболевания.

Литература / References:

- Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(3):116-129 [Sosnova Elena A. Polycystic ovary syndrome. *Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2016;3(3):116-129 (In Russ.).] <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. *Бесплодие и возраст: пути решения проблемы*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. [Nazarenko TA, Mishieva NG. *Besplodie i vozrast: puti resheniya problemy*. 2nd ed. Moscow: Medpress-inform Publ; 2014. (In Russ.).]
- De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0173-x>
- Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36(5):487-525. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., Геворкян М.А.,

- Григорян О.Р., Гринева Е.Н., Густоварова Т.А., Дедов И.И., Демидова Т.Ю., Зайдиева Я.З., Карахалис Л.Ю., Лизиева Л.Е., Мельниченко Г.А., Сипридонова Н.Е., Сутурина Л.В., Тарасова М.А., Уварова Е.В., Филиппов О.С., Хамошина М.С., Чернуха Г.Е., Шереметьева Е.В., Ярмолинская М.В., Соболева Е.Л., Ярмолинская М.И. *Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)*. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Министерство здравоохранения РФ, 2015. Ссылка активна на 17.01.2020 [Adamyan LV, Andreeva EN, Gasparyan SA, Gevorkyan MA, Grigoryan OR, Grineva EN, Gustovarov TA, Dedov II, Demidova TYu, Zaydieva YaZ, Karakhalis LYu, Liziyeve LE, Mel'nichenko GA, Sipridonova NE, Suturina LV, Tarasova MA, Uvarova EV, Filippov OS, Khamoshina MS, Chernukha GE, Sheremet'eva EV, Yarmolinskaya MV, Soboleva EL, Yarmolinskaya MI. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu)*. Clinical guidelines (treatment protocol). Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF; 2015. Accessed January 2019 (In Russ.).] <https://elibrary.ru/item.asp?id=26714379>
6. Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria and AMH. *Endocr Rev*. 2017;18(1):17-21. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.17>
 7. Гоголадзе И.Н., Федорова А.И. Синдром поликистозных яичников в практике подросткового гинеколога: возможности профилактики, принципы терапии. *Гинекология*. 2017;19(2):23-27 [Gogoladze IN, Fedorova AI. Polycystic ovary syndrome in the practice of a teenage gynecologist: the possibility of prevention, the principles of therapy. *Gynecology*. 2017;19(2):23-27. (In Russ.).]
 8. Дубровина С.О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор. *Гинекология*. 2016;18(5):14-17 [Dubrovina SO. Polycystic ovarian syndrome: a modern overview. *Gynecology*. 2016;18(5):14-17. (In Russ.).]
 9. Назаренко Е.А. *Стимуляция функции яичников*. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013:38-46. [Nazarenko EA. *Stimulyatsiya funktsii yaichnikov*. 4th ed. Moscow: Medpress-inform Publ; 2013:38-46. (In Russ.).]
 10. Хащенко Е.П., Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017;1:37-50. [Khashchenko EP, Uvarova EV, Mamedova FSh. Phenotypic features of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2017;1:37-50. (In Russ.).]
 11. Elgina S, Artymuk N, Beglova A. Indicators of an ovarian reserve in women of early reproductive age with PCOS depending on the phenotype. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019;39(3):20180081. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-008>
 12. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
 13. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):1-29. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>
 14. Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):17-21. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.17>
 15. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):1-29. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>
 16. Romualdi D, Di Florio C, Tagliaferri V, De Cicco S, Gagliano D, Immediata V, Lanzzone A, Guido M. The Role of Anti-Müllerian Hormone in the Characterization of the Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Reprod Sci*. 2016;23(5):655-661. <https://doi.org/10.1177/1933719115611751>
 17. Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2015 [Prilepskaya VN, Ovsyannikova TV. *Ginekologicheskaya endokrinologiya*. 3rd ed. Moscow: Medpress-inform Publ; 2015 (In Russ.).]
 18. Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom? *Womens Health (Lond)*. 2013;9:505-507. <https://doi.org/10.2217/wh.13.53>
 19. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
 20. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-29. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>

Сведения об авторах

Беглова Анжелика Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. Г. А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (650056, Россия, г. Кемеровоул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, оформление статьи.

ORCID: 0000-0001-5574-4275

Елгина Светлана Ивановна, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г. А. Ушаковой, доцент, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (650056, Россия, г. Кемеровоул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, консультативная помощь, оформление статьи.

ORCID: 0000-0002-6966-2081

Authors

Dr. Anzhelika Yu. Beglova, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and analyzed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5574-4275

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and analyzed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6966-2081

Статья поступила: 07.12.2019г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 07.12.2019

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-46-51>

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

ЛЕБЕДЕВА Е.А.^{1*}, ГОНЧАРОВ А.Е.^{1,2}, РИЩУК С.В.¹, ДУШЕНКОВА Т. А.¹
МОХОВ А.С.¹, ПРОСКУРЯКОВА Т.С.¹, КИСЕЛЕВ А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Комплексная эпидемиологическая оценка факторов, влияющих на результативность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при лечении бесплодия в медицинских организациях Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Оценивалась эффективность программ ВРТ в репродуктивных центрах Санкт-Петербурга на основе базы данных городского центра лечения бесплодия за 2013–2017 годы. Исследование по дизайну «случай-контроль» проведено по данным ретроспективного анализа 843 карт пациентов, обратившихся в один из репродуктивных центров Санкт-Петербурга в период 2014 – 2017 г.г., а также анкетирования и углубленного клинического обследования 129 пар перед проведением ЭКО.

Результаты. К числу выявленных факторов риска ненаступления беременности относятся факторы, связанные с изменением состава микробиоты женской репродуктивной системы: наличие нарушений нормального микробиоценоза влагалища (ОШ = 7,5 (95% ДИ 1,04 – 54,1)), выявление *Trichomonas vagi-*

nal методом посева (ОШ = 2,6 (95% ДИ 1,12 – 6,4)), а также факторы, связанные с образом жизни пациентов, в частности систематическое курение (ОШ = 2,6 (95% ДИ 1,0 – 6,5)).

Заключение. Оптимизация обследования пар перед проведением экстракорпорального оплодотворения позволит минимизировать количество неудачных циклов ВРТ и позволит увеличить их эффективность. С учетом выявленных факторов риска одним из направлений профилактики бесплодия должно стать формирование у населения приверженности здоровому образу жизни, включая отказ от курения.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, вспомогательно-репродуктивные технологии, инфекционные факторы, неинфекционные факторы

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-315-90127- «Аспиранты»

Для цитирования:

Лебедева Е.А., Гончаров А.Е., Рищук С.В., Душенкова Т.А., Мохов А.С., Проскурякова Т.С., Киселев А.В. Факторы, влияющие на результативность вспомогательных репродуктивных технологий в медицинских организациях Санкт-Петербурга. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-46-51>

*Корреспонденцию адресовать:

Лебедева Екатерина Андреевна, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: doctorlebedeva@mail.ru
© Лебедева Е.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

FACTORS AFFECTING THE EFFECTIVENESS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN ST. PETERSBURG MEDICAL ORGANIZATIONS

EKATERINA A. LEBEDEVA^{1*}, ARTEMY E. GONCHAROV^{2,1}, SERGEY V. RISCHUK¹, TATYANA A. DUSHENKOVA¹, ALEXEY S. MOKHOV¹, TATYANA S. PROSKURYAKOVA¹, ANATOLIY V. KISELEV¹

¹*Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

²*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract

Aim. Comprehensive epidemiological assessment of factors affecting the effectiveness of the infertility treatment in medical organizations of St. Petersburg.

Materials and Methods. The effectiveness of assisted reproductive technology programs in St. Petersburg reproductive centers was evaluated by analyzing the respective database for infertility treatment in 2013-2017. We retrospectively examined 843 patient records that were submitted to one of the St. Petersburg reproductive centers in 2014-2017 with the following survey and in-depth clinical examination of 129 couples before in vitro fertilisation.

Results. Risk factors of infertility included vaginal dysbiosis (OR = 7.5 (95% CI 1.04-54.1)), *Trichomonas vaginalis* infection (OR= 2.6 (95%

CI 1.12 – 6.4)), and smoking (OR = 2.6 (95% CI 1.0 – 6.5)).

Conclusion. Optimised screening of couples before in vitro fertilisation may increase the effectiveness of assisted reproductive technology programs. Stimulation of the population's commitment to a healthy lifestyle including non-smoking policy should be one of the main directions to prevent infertility.

Keywords: reproductive health, assisted reproductive technology, infectious factors, non-infectious factors.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research, project number 19-315-90127.

◀ English

For citation:

Ekaterina A. Lebedeva, Artemy E. Goncharov, Sergey V. Rischuk, Tatyana A. Dushenkova, Alexey S. Mokhov, Tatyana S. Proskuryakova, Anatoliy V. Kiselev. Factors affecting the effectiveness of assisted reproductive technologies in St. Petersburg's medical organizations. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-46-51>

**Corresponding author:

Ekaterina A. Lebedeva, 12, Academician Pavlov street, Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation, E-mail: doctorlebedeva@mail.ru
© Ekaterina A. Lebedeva et al.

Введение

Сложная демографическая ситуация в Российской Федерации определяет актуальность вопросов обеспечения репродуктивного здоровья, в связи с чем профилактика и лечение репродуктивно-значимых заболеваний является одним из приоритетных направлений государственной политики [1]. Решение указанной проблемы невозможно без применения современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), одним из видов которого яв-

ляется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Значение данного вмешательства в лечении бесплодия ежегодно возрастает, и в настоящее время оно является основным в лечении бесплодия [2]. При этом, несмотря на то, что методика выполнения ЭКО апробирована сотнями тысяч выполненных циклов не только в России, но и в мире, эффективность его остается на относительно низком уровне (30–40%) [3–5]. Поэтому большую ценность приобретают исследования, посвященные изучению фак-

торов, влияющих на эффективность ВРТ в различных популяциях.

Цель исследования

Провести комплексную эпидемиологическую оценку факторов, влияющих на результативность ВРТ при лечении бесплодия в медицинских организациях Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

В ходе исследования оценивалась эффективность программ ВРТ в репродуктивных центрах Санкт-Петербурга по данным базы данных городского центра лечения бесплодия за 2013–2017 годы. Оценивалась частота наступления клинической беременности на 100 начатых циклов с овариальной стимуляцией в программах ВРТ («на цикл») или на 100 циклов с переносом эмбрионов («на перенос»).

Исследование включало в себя ретроспективный анализ 843 карт пациентов, обратившихся в один из репродуктивных центров Санкт-Петербурга в период 2014–2017 гг. Был проанализирован ряд возможных факторов риска негативных исходов ВРТ (возраст пациентки, ИМТ, гинекологические операции и инфекций, передающихся половым путем в анамнезе, гормональный статус).

С целью поиска дополнительных факторов, влияющих на результативность ВРТ, было организовано исследование «случай-контроль» которое включало в себя анкетирование 129 пар перед проведением ЭКО и ряд исследований, направленных на поиск маркеров урогенитальных инфекций (герпес-вирусные инфекции, трихомониаз, хламидиоз) и оценку состояния дисбиоза влагалища. Перед включением в исследование пары прошли клиническое обследование в соответствии с приказом МЗ № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Анкета для пар содержала вопросы о наличии экспозиции к ряду предполагаемых факторов, влияющих на исходы ВРТ (перенесенные гинекологические операции, перенесенные инфекционные заболевания, оценка менструального цикла, употребление алкоголя, курение, полноценность и сбалансированность питания, психоэмоциональная нагрузка).

Серологические исследования включали в себя определение иммуноглобулинов классов IgA и IgG к *Chlamidia trachomatis*, а также иммуно-

глобулинов класса G и M к предданным белкам цитомегаловируса и вирусам герпеса 1, 2 типа с помощью наборов для иммуноферментного анализа «ВекторБест» (РФ) и «NovaТес» (ФРГ).

Для оценки качественного и количественного состава микроорганизмов биоценоза влагалища использовался набор реагентов «Фемофлор-16» («НПО ДНК-технология», Россия). Выявление *Trichomonas vaginalis* в вагинальных мазках проводили методом посева материала на селективную питательную среду *Trichomonas Modified CPLM Medium* (Hi-Media, Индия) с дальнейшим подтверждением наличия трихомонад микроскопированием неокрашенного препарата. Оценка статистической значимости взаимосвязи факторов риска и исходов ВРТ была проведена с помощью программного пакета EpiInfo, версия 7.0.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в репродуктивных центрах Санкт-Петербурга частота наступления клинической беременности варьировала от 34,02 (95% ДИ 30,79 – 37,36) в 2013 до 31,65 (95% ДИ 30,20 – 33,12) в 2017 г. в расчете на цикл и от 35,35 (95% ДИ 32,02 – 38,78) в 2013 г. до 37,62 (95% ДИ 35,97 – 39,28) в 2017 г. в расчете на перенос эмбриона. Таким образом, несмотря на некоторые колебания показателей в период с 2013 по 2017 гг., достоверно значимых изменений в результативности ЭКО выявлено не было, часть циклов не была завершена переносом эмбрионов.

Следует отметить, что частота наступления родов в результате проведения циклов ВРТ ниже частоты наступления клинической беременности. В 2017 г. частота наступления родов составила в расчете на цикл 24,0 (95% ДИ 22,83 – 25,19), а в 2013 г. – 28,21 (95% ДИ 25,16 – 31,41), в 2017 г. частота наступления родов на перенос эмбриона составила 27,36 (95% ДИ 26,05 – 28,69), а в 2013 г. – 29,31 (95% ДИ 26,16 – 32,61).

Несмотря на усовершенствование методов ВРТ и обучение персонала клиник всем современным методикам, эффективность ВРТ остается достаточно низкой.

При анализе карт пациентов установлено, что для проведения процедур ВРТ в 2014–2017 годах обращались, главным образом, пары с трубно-перитонеальным и мужскими факторами бесплодия, данные формы патологии преобладали в парах с женщинами в возрасте до 35 лет, 36–40 лет и 41–43 года. Основную долю

(39,6%) пациенток составили женщины с продолжительностью бесплодия 4–6 лет от момента постановки диагноза, у 12,1% пациенток заболевание продолжалось более 10 лет.

Ранее продемонстрировано, что вероятность рождения ребенка на 1 перенос эмбриона у женщин младше 35 лет составляет около 41%, в возрасте 35–37 лет – 35%, для возрастной группы 38–40 лет – 25%, 41–42 лет – 15%, 43 лет – 6% и ниже 3% для женщин старше 43 лет [6].

Однако в нашем исследовании возраст пациентки, превышающий 40 лет, не являлся статистически значимым фактором риска как для ненаступления беременности так и для невынашивания беременности, после проведения циклов ВРТ, что может быть связано с локальными особенностями исследованной популяции.

Согласно результатам некоторых исследований при нарушении микробиоценоза влагалища частота наступления беременности у женщин после проведения циклов ВРТ снижается в 3 раза по сравнению с пациентками с нормальным биоценозом [7, 8]. В нашем исследовании, включающем в себя углубленное обследование пар, наличие нарушений нормального микробиоценоза влагалища также явилось фактором риска ненаступления беременности (ОШ = 7,5 (95% ДИ 1,04 – 54,1)). Данные микробиоценозические нарушения могут быть результатом перенесенной или персистирующей урогенитальной инфекции. Нами была установлена взаимосвязь между высеваем *Trichomonas vaginalis* и ненаступлением клинической беременности (ОШ = 2,6 (95% ДИ 1,12 – 6,4)). Следует отметить, что бессимптомно протекающая инфекция в репродуктивном тракте женщин может приводить к нарушению имплантации эмбриона [9]. В то же время наше исследование не подтвердило негативного влияния на исход ВРТ хламидийной и герпес-вирусных инфекций, в частности, не выявлено взаимосвязи с данным инфекционным фактором (наличие IgA к *Chlamidia trachomatis* (ОШ = 2,06 (95% ДИ 0,42 – 9,83)), наличие IgG к *Chlamidia trachomatis* (ОШ = 2,06 (95% ДИ 0,43 – 9,83))), наличием антител к предданным белкам цитомегаловируса (ОШ =

1,97 (95% ДИ 0,92 – 4,25)) и антител к предданным белкам вирусов герпеса 1, 2 типа (ОШ = 2,3 (95% ДИ 0,48 – 10,82)).

При анализе данных анкетирования было показано, что на ненаступление клинической беременности в циклах ВРТ оказывает влияние такого фактора, как «регулярное курение женщины» (ОШ = 2,6 (95% ДИ 1,0 – 6,5)). Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что нейроэндокринная регуляция овариально-менструального цикла и репродуктивной функции в целом, гаметогенез, оплодотворение, имплантация представляют собой процессы, весьма чувствительные к воздействию экзогенных факторов [10], в частности курение нарушает процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки [11].

Кроме того, в настоящем исследовании отмечена статистически значимая взаимосвязь отмечаемой женщинами «большой психоэмоциональной нагрузки» и ненаступления клинической беременности в циклах ВРТ (ОШ = 3,4 (95% ДИ 1,3 – 9,2)). Отмечено, что психологический фактор (стресс) может негативно повлиять на результат ВРТ [12].

Заключение

Настоящее исследование в целом подтвердило значимость изменений микробиома женской репродуктивной системы, включая дисбиотические состояния, обусловленные инфекциями, передающимися преимущественно половым путем (трихомониаз) в качестве фактора риска не наступления беременности при процедуре ЭКО. Оптимизация обследования пар позволит минимизировать количество неудачных циклов ВРТ и позволит увеличить их эффективность. Кроме того, с учетом выявленных модифицируемых факторов риска представляется, что при реализации государственных программ, направленных на профилактику репродуктивной патологии, следует учитывать важность формирования у населения приверженности здоровому образу жизни (включающему, в частности, отказ от курения).

Литература / References:

1. Указ Президента Российской Федерации от 09.10.2007 г. № 1351. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года // Сайт Президента России. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/26299> (дата обращения: 27.11.2020). [Decree of the President of the Russian Federation No. 1351 of 09.10.2007. About approval of the concept of demographic policy in the Russian Federation for the period up to 2025 // Website of the President of Russia. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/26299> (access date: 27.11.2020).]
2. Протопопова Н.В., Долбина А.Ю. Особенности течения беременности и родов в зависимости от метода лечения

- бесплодия. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;4: 69–72. [Protopopova NV, Dolbina AU. Particularly of pregnancy and labor independent on infertility treatment. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007;4: 69–72. (In Russ.).]
3. Кошик Д.А. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий на клиническое течение беременности. *Вестник репродуктолога*. 2009;7: 51–57. [Koshik D.A. Influence of assisted reproductive technologies on the clinical course of pregnancy. *Vestnik reproduktologa*. 2009;7: 51–57. (In Russ.).]
 4. Лискович В.А., Кеда Л.Н., Пальцева А.И. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных, рожденных от матерей, перенесших экстракорпоральное оплодотворение. *Репродуктивное здоровье в Беларуси*. 2009;6: 53–58. [Liskovich VA, Keda LN, Pal'tseva AI. Features of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns born to mothers who have undergone in vitro fertilization. *Reproduktivnoye zdorov'ye v Belarusi*. 2009;6: 53–58. (In Russ.).]
 5. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В. Роль наследственных и приобретенных факторов риска развития тромбофилии в программах ВРТ. *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2009; 95-100 [Okhtyrskaya TA, Yavorovskaya KA, Shurshalina AV. The role of hereditary and acquired risk factors for thrombophilia in ART. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov*. 2009; 95-100 (In Russ.).]
 6. Савельева Г.М., Клименко П.А., Карева Е.Н., Каппушева Л.М., Клименко М.П., Сукновалова М.В., Бехбудова Л.Х. Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протоколе. *Лечащий врач*. 2013;3:46-51 [Savel'yeva GM, Klimenko PA, Kareva YN, Kappusheva LM, Klimenko MP, Suknovanova MV, Bekhbudova LH. A method for predicting pregnancy in patients included in the in vitro fertilization program in a standard long protocol. *Lechashchiy vrach*. 2013;3:46-51 (In Russ.).]
 7. Белобородов С. М., Анкирская А. С., Леонов Б. В., Фурсова С. А. Микроэкология влагалища и частота беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. *Акушерство и гинекология*. 2001;3:29–32 [Beloborodov S. M., Ankirskaya A. S., Leonov B. V., Fursova S. A. Microecology of the vagina and pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2001;3:29–32 (In Russ.).]
 8. Доброхотова Ю.Э., Луценко Н.Н., Зиминая О.А. Невынашивание беременности. Роль генов репарации ДНК. *Акушерство и гинекология*. 2015; 9: 5-13 [Dobrokhotova Yu.E., Lutsenko N.N., Zimina O.A. Miscarriage. The role of DNA repair genes. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 9: 5-13 (In Russ.).]
 9. Falcone T. Future directions and development in reproductive surgery //International Congress Series. – Elsevier, 2004. – Vol. 1266. – P. 107-110.
 10. Caserta D., Mantovani A., Marci R. et al. Environment and women's reproductive health. *Hum. Reprod. Update*. 2011; 17 (3): 418–33.
 11. Chollat-Traquet, Claire M & World Health Organization. (1992). Women and tobacco / Claire Chollat-Traquet. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37510>.
 12. Meldrum, D.R. Lightening the burden of care in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2016;144–1145. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.016>

Сведения об авторах

Лебедева Екатерина Андреевна, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: статистическая обработка полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9547-0192

Гончаров Артемий Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов ФГБНУ Институт экспериментальной медицины (197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12); профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: организация исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0071-404X

Ришук Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: организация исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9993-7543

Authors

Dr. Ekaterina A. Lebedeva, MD, PhD student, Department of Epidemiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9547-0192

Prof. Artemy E. Goncharov, MD, DSc, Head of laboratory of functional genomics and proteomics of microorganisms, Institute of Experimental Medicine (12, Akademika Pavlova Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation); Professor, Department of Epidemiology, Mechnikov North-Western State Medical University, Russian Federation (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0071-404X

Dr. Sergey V. Rischuk, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation.)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9993-7543

Dr. Tatyana A. Dushenkova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Public Health and Health Management, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2514-7143

Душенкова Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия).

Вклад в статью: написание текста статьи.

ORCID: 0000-0002-2514-7143

Мохов Алексей Сергеевич, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: анализ полученных результатов.

ORCID: 0000-0002-1519-5299

Проскурякова Татьяна Сергеевна, ординатор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-7967-2517

Киселев Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41).

Вклад в статью: организация исследования.

ORCID: 0000-0003-1893-2255

Dr. Alexey S. Mokhov, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street., St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: analyzed the data.

ORCID: 0000-0002-1519-5299

Dr. Tatyana S. Proskuryakova, MD, Resident, Department of Epidemiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street., St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0002-7967-2517

Dr. Anatoly V. Kiselev, MD, DSc, Professor, Department of Preventive Medicine and Health Protection, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street., St. Petersburg, 191015, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-7967-2517

Статья поступила: 15.02.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 15.02.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-52-56>

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ ПРИ МАЛОВОДИИ В СОЧЕТАНИИ С ПЛОСКОЙ ФОРМОЙ ПЛОДНОГО ПУЗЫРЯ

ЧЕРНЯЕВА В.И.¹, ШАКИРОВА Е.А.¹, КАРЕЛИНА О.Б.¹, ТЕТЕРИНА О.Д.^{1*}, ЗОТОВА О.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить течение беременности и исходы родов у женщин с маловодием, сочетающимся с плоской формой плодного пузыря.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй родов 100 женщин Кемеровской областной клинической больницы им. С.В. Беляева: группу А (n=50) составили пациентки с маловодием, которое сочеталось с плоской формой плодного пузыря, группу В (n=50) составили пациентки с нормальным количеством околоплодных вод и функционально полноценным плодным пузырем. Оценка статистической значимости частотных различий в независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера, средних значений – при помощи критерия t. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты. У пациенток группы А в анамнезе чаще встречались воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (60,0% в группе А и 30,0% в группе В, $p=0,001$) и выскабливание полости матки (32,0% и 10,0%

соответственно, $p=0,003$); течение настоящей беременности чаще осложнялось инфекцией мочевыводящих путей (26,0% и 4,0% соответственно, $p=0,001$), а роды – дискоординированной родовой деятельностью (40,0% и 0% соответственно, $p=0,001$). Гистоморфологическое и бактериологическое исследования последа подтвердило высокую частоту хронического воспалительного процесса, инфицирования плаценты и оболочек у пациенток группы А.

Заключение. Пациентки с маловодием, сочетающимся с плоской формой плодного пузыря, относятся к группе высокого инфекционно-го риска.

Ключевые слова: плоский плодный пузырь, маловодие, амниотомия, эксудативный париетальный хориодецидуит, париетальный гнойный хориодецидуит.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Черняева В.И., Шакирова Е.А., Карелина О.Б., Тетерина О.Д., Зотова О.А. Течение беременности и исходы родов при маловодии в сочетании с плоской формой плодного пузыря. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-52-56>

*Корреспонденцию адресовать:

Тетерина Олеся Дмитриевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: olesya.zelentsova.93@mail.ru

© Черняева В.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

THE COURSE OF PREGNANCY AND THE OUTCOMES OF LABOR IN THE COMBINATION OF OLIGOAMNIONS WITH A FLATTENED SHAPE OF THE FETAL BLADDER

VALENTINA I. CHERNYAEVA¹, ELENA A. SHAKIROVA¹, OLGA B. KARELINA¹, OLESYA D. TETERINA^{1**}, OLGA A. ZOTOVA²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

◀ English

Abstract

Aim. To study pregnancy and the outcomes of labor in women with oligohydramnios and flattened fetal bladder.

Materials and Methods. We retrospectively analysed childbirth histories of 100 women admitted to Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital either diagnosed with oligohydramnios combined with a flattened fetal bladder or having normal pregnancy course (n = 50 per group).

Results. Patients with oligohydramnios and a flattened fetal bladder more frequently had past medical history of pelvic inflammatory disease (60% versus 30% in healthy women, $p = 0.001$) as well as dilation and curettage (32% versus 10% in healthy women, $p = 0.003$). Such patients had higher rate of a urinary tract infections during pregnancy (26.0% versus 4.0% in healthy

women, $p = 0.001$). Childbirth in this patient group was more frequently complicated by a disordinated labor (40.0% versus 0% in healthy women, $p = 0.001$). Pathology examination of the placenta confirmed the high frequency of chronic inflammatory process and chorioamnionitis in patients with oligohydramnios and a flattened fetal bladder.

Conclusion. Patients with oligohydramnios and a flattened fetal bladder are a risk group of urinary tract infections during pregnancy and chorioamnionitis.

Keywords: flattened fetal bladder, oligohydramnios, amniotomy, choriodecidualitis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Valentina I. Chernyaeva, Elena A. Shakirova, Olga B. Karelina, Olesya D. Teterina, Olga A. Zotova. The course of pregnancy and the outcomes of labor in the combination of oligoamnion with a flattened shape of the fetal bladder. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-52-56>

**Corresponding author:

Dr. Olesya D Teterina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: olesya.zelentsova.93@mail.ru
© Dr. Valentina I. Chernyaeva et al.

Введение

Околоплодные воды, или амниотическая жидкость – это среда обитания плода, выполняющая одновременно несколько функций: создание пространства для его свободных движений, защита от механической травмы, предупреждение компрессии пуповины во время беременности и в родах, поддержание температурного баланса, осуществление транспортной функции и участие в обмене веществ [1–4].

Маловодие является универсальным интегрированным ответом женского организма на любое выраженное неблагополучие в состоянии здоровья беременной или плода, чаще всего связанное с перенесенными инфекциями, эндокринной патологией и другими неблагоприятными факторами внутренней и внешней среды [5, 6]. Маловодие – одно из самых тяжелых проявлений внутриутробного инфицирования плодных оболочек, которое для практического врача является предиктором обширного некроза амниотического эпителия – основного продуцента околоплодных вод [7].

Клиническим проявлением маловодия является

плоский плодный пузырь, который характеризуется малым количеством передних околоплодных вод и плотным нижним полюсом [5, 7]. Плоский плодный пузырь часто осложняется аномалиями родовой деятельности, в патогенезе которых большую роль играет нарушение процессов ретракции и дистракции мышечных волокон шейки матки. Имеются предположения, что плоская форма плодного пузыря в сочетании с маловодием может быть фактором риска интранатального инфицирования и увеличивать частоту неблагоприятных исходов родов для матери и плода [8, 9]. Все эти факты обусловили цель исследования.

Цель исследования

Изучить течение беременности и исходы родов у женщин с маловодием, сочетающимся с плоской формой плодного пузыря.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй родов 100 женщин, родоразрешенных в период 2017–2019 г.г. в Кемеровской областной кли-

нической больнице им. С.В. Беляева: группу А (n=50) составили пациентки с маловодием, которое сочеталось с плоской формой плодного пузыря, группу В (n=50) – пациентки с нормальным количеством околоплодных вод и функционально полноценным плодным пузырем.

Критериями включения в группу А являлись возраст от 18 до 34 лет, доношенный срок беременности, одноплодная беременность в головном предлежании, наличие маловодия, которое сочеталось с плоской формой плодного пузыря.

Критериями включения в группу В – возраст от 18 до 34 лет, доношенный срок беременности, одноплодная беременность в головном предлежании, нормальное количество околоплодных вод, отсутствие плоского плодного пузыря.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6,0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Оценка статистической значимости частотных различий в независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера, средних значений при помощи критерия t. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты

Средний возраст пациенток в обеих группах статистически значимо не различался и составил $27,7 \pm 3,3$ лет в группе А и $26,6 \pm 3,4$ года в группе В, $p=0,101$. Большинство женщин в обеих группах были жительницами города (76% и 74% соответственно, $p=0,817$).

Клинико-анамнестические данные исследуемых женщин представлены в **таблице 1**.

Особенности течения беременности и родов у исследуемых женщин представлены в **таблице 2**.

Количество околоплодных вод статистически значимо было меньше в группе А (90,0 мл и 350,0 мл соответственно, $p=0,001$, $\sigma \pm 103,92$ мл).

Состояние новорожденных у женщин группы А и В оценивавшееся на 1 и 5 минуте по шкале Апгар, и статистически значимо не различалось.

Результаты гистоморфологического исследования плаценты женщин обеих групп представлены в **таблице 3**.

Обсуждение

Анализ литературы показывает, что наличие у женщины маловодия и плоской формы плодного пузыря является риском формирования у нее инфекционных осложнений [6, 9, 10]. Патогенез этого осложнения связан с обструктивным характером родовой деятельности, увеличивающим вероятность восходящего пути инфицирования с развитием амнионита, хориоамнионита, децидуита.

Проведенное исследование подтверждает эти данные. У женщин с маловодием, сочетающимся с плоской формой плодного пузыря, роды чаще осложнялись дискоординированной родовой деятельностью, а гистоморфологическое и бактериологическое исследования последа подтвердили высокую частоту восходящего инфицирования плаценты и плодных оболочек.

Заключение

Таким образом, пациентки с маловодием, сочетающимся с плоской формой плодного пузыря, относятся к группе высокого инфекционно-го риска.

Таблица 1.

Клинико-анамнестические данные исследуемых женщин

Table 1.

Clinical and medical history of the studied women

Признак Feature	Основная группа Patients with oligohydramnios and flattened fetal bladder n = 50		Контрольная группа Women with normal pregnancy course n = 50		P value
	n	%	n	%	
Паритет родов (первородящие) Primiparous women	21	42,0	15	30,0	0,192
Частота воспалительных заболевания органов малого таза Pelvic inflammatory disease	30	60,0	15	30,0	0,001
Носительство хронических инфекций Chronic infections	10	20,0	5	10,0	0,081
Выскабливание полости матки Dilation and curettage	16	32,0	5	10,0	0,003

Признак Feature	Основная группа Patients with oligohydramnios and flattened fetal bladder n = 50		Контрольная группа Women with normal pregnancy course n = 50		P value
	n	%	n	%	
Респираторные вирусные инфекции Viral respiratory infections	12	24,0	6	12,0	0,118
Бактериальный вагиноз Bacterial vaginosis	22	44,0	8	16,0	0,001
Инфекции мочевыводящих путей Urinary tract infections	13	26,0	2	4,0	0,001
Угрожающий аборт в течение настоящей беременности Threatened miscarriage	25	50,0	17	34,0	0,052
Дискоординированная родовая деятельность Discoordinated labor	20	40,0	0	0	0,001
Травмы мягких тканей родовых путей Vaginal birth injuries	37	74,0	10	20,0	0,001
Осложненное течение последового периода, Postpartum complications	2	4,0	0	0,0	0,076

Таблица 2.

Особенности течения беременности и родов исследуемых женщин

Table 2.

Features of pregnancy and labor in the studied women

Признак Feature	Основная группа Patients with oligohydramnios and flattened fetal bladder n = 50		Контрольная группа Women with normal pregnancy course n = 50		P value
	n	%	n	%	
Наличие хронического воспалительного процесса при гистоморфологическом исследовании плацента Placental inflammation	36	72,0	10	20,0	0,001
Хроническая плацентарная недостаточность гиперпластическая и смешанная формы Placental insufficiency	22	44,0	8	16,0	0,011
Экссудативный париетальный хориодецидуит (восходящая инфекция I и II) Choriodecidualitis I and II	7	14,0	1	2,0	0,056
Экссудативный париетальный хориодецидуит (восходящая инфекция III) Choriodecidualitis III	3	6,0	1	2,0	0,065
Париетальный гнойный хориодецидуит Septic choriodecidualitis	2	4,0	0	0	0,076
Очаговые отложения фибриноидных масс Focal fibrin deposits	2	4,0	0	0	0,076

Таблица 3.

Гистоморфологическое исследование плацент женщин обеих групп

Table 3.

Pathology examination of the placenta

Литература / References:

1. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Э.К. Айламазян, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015 [Alamazyan EK, Serov VN, Radzinsky V.E., Savelieva GM., editors. Obstetrics. National guidelines. Short edition. Moscow: GEOTHAR-Media; 2015. (In Russ.).]
2. Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Лысенко С.Н. Клиническое значение ультразвукового исследования околоплодных вод. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(1):12-16 [Chechneva MA, Titchenko YuP, Lysenko SN. The clinical significance of ultrasound study of amniotic fluid. *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2013;13(1):12-16 (In Russ.).]
3. Мочалова М.Н., Мудров В.А., Мудров А.А. Роль состава околоплодных вод в структуре перинатальной патологии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(2):95-108 [Mochalova MN, Mudrov VA, Mudrov AA. Amniotic fluid composition and its role in perinatal pathology. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(2):95-108. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/JOWD68295-108>

4. Sandhyarsi Panda, Jayalakshmi MJ, Kumari Shashi G, Mahalakshmi G, Srujan Y, Anusha V. Oligoamnions and Perinatal Outcome. *The journal of obstetrics and gynecology of India*. 2017;67:104-108.
5. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. *Неотложные состояния в акушерстве*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013 [Serov VN, Sukhykh GT, Baranov II. *Neotlozhnye sostoyaniya v akusherstve*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russ.).]
6. Сидоренко В.Н., Бугров В.Ю., Клецкий С.К., Сахаров И.В. Современный взгляд на этиопатогенез маловодия и многоводия и пути их решения при многоводии инфекционной природы. *Медицинские новости*. 2018;(4(283)):53-57 [Sidorenko VN, Bugrov VYu, Kleckiy SK, Sakharov IV. Modern view on the etiopathogenesis of low salinity and polyhydramnios and ways of their solution in case of polyhydramnios of infectious nature. *Meditsinskie Novosti*. 2018;(4(283)):53-57. (In Russ.).]
7. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Серова А.В. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия. *Гинекология*. 2017;19(3):77-80. [Voevodin SM, Shemanaeva TV, Serova AV. Modern aspects of diagnosis and pathogenesis of oligohydramnios. *Gynecology*. 2017;19(3):77-80 (In Russ.).]
8. Исенова С.Ш., Адамзатова А.Б., Амиртаев Ш.М. Мониторинг внутриутробного состояния плода при дородовом разрыве плодных оболочек (дрпо). *Вестник КазНМУ*. 2014;(4):1-4 [Isenova SSh, Azamatova AB, Amirtaev ShM. Monitoring of fetal condition during prenatal rupture of membrane. *Vestnik KazNMU*. 2014;(4):1-4 (In Russ.).]
9. Ушакова Г.А., Новикова О.Н., Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Зорина В.Н., Логвинов С.В., Мустафина Л.Р. *Инфицированное плодное яйцо от зачатия до рождения*. М.: Литтерра; 2018 [Ushakova GA, Novikova ON, Renge LV, Bazhenova LG, Zorina VN, Logvinov SV, Mustafina LR. *Infitsirovannoe plodnoe yaytso ot zachatiya do rozhdeniya*. Moscow: Litterra; 2018. (In Russ.).]
10. Алиева Л.И., Алиева Э.М., Мамедов С.Н., Байрамова Э.В. Эффективность комплексной патогенетической терапии беременных с маловодием. *Медицинские новости*. 2018;280(1):77-79 [Alieva LI, Alieva EM, Mammadov SN, Bayramova EV. The efficiency of the complex pathogenetic therapy of pregnant with Oligohydramnios. *Meditsinskie Novosti*. 2018;280(1):77-79 (In Russ.).]

Сведения об авторах

Черняева Валентина Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0001-8393-5685

Шакирова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0003-1854-3452

Карелина Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: сбор и обработка материала, анализ полученных данных.
ORCID: 0000-0003-2506-9250

Тетерина Олеся Дмитриевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: сбор и обработка материала, анализ полученных данных, сопоставление с данными литературы.
ORCID: 0000-0001-6527-4406

Зотова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский 22).
Вклад в статью: сбор и обработка материала, анализ полученных данных, сопоставление с данными литературы.
ORCID: 0000-0002-4991-5354

Статья поступила: 27.11.2019г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Valentina I. Chernyaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-8393-5685

Dr. Elena A. Shakirova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-1854-3452

Dr. Olga B. Karelina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2506-9250

Dr. Olesya D. Teterina, Clinical resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-6527-4406

Dr. Olga A. Zotova, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy avenue, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-4991-5354

Received: 27.11.2019

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-57-63>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ОЗЛОКАЧЕСТВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

ОРДИЯНЦ И.М., КУУЛАР А.А., ЯМУРЗИНА А.А.*, НОВГИНОВ Д.С.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Атипичская гиперплазия эндометрия (АГЭ) является предиктором рака эндометрия (РЭ), который среди злокачественных заболеваний эндометрия составляет 80% и обнаруживается у 10–50% пациенток с предварительным диагнозом АГЭ. Частота злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия (ГЭ) остается предметом дискуссий и до конца не уточнена.

Цель. Разработать алгоритм расчета риска озлокачествления гиперплазии эндометрия для женщин в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы. В исследование включены 143 женщины репродуктивного возраста с ГЭ, подтвержденной гистологически. Пациентки были поделены на три группы: I группа – женщины с железистой и железисто-кистозной ГЭ без атипии; II группа – пациентки с АГЭ. В III группу были включены 56 женщин с аномальными маточными кровотечениями в качестве группы контроля, у которых критерием исключения были гиперплазия и рак эндометрия, аденомиоз, миома матки. Для построения прогностической модели применяли метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. У каждой третьей пациентки выявлен риск озлокачествления ГЭ. В математическую модель прогнозирования риска малигнизации ГЭ включены генетические

(*miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*), метаболические (пируваткиназа M2) маркеры и клиничко-анамнестические факторы (выявлены высокие шансы злокачественной трансформации при наличии воспалительных заболеваний органов малого таза (ОШ=7,73), аденомиоза (ОШ=3,34), доброкачественной дисплазии молочных желез (ОШ=3,21), миомы матки в сочетании с аденомиозом (ОШ=8,34). На основе модели бинарной логистической регрессии разработан алгоритм расчета индивидуального риска малигнизации ГЭ.

Заключение. Разработанный алгоритм позволяет ранжировать пациенток с гиперплазией эндометрия по риску озлокачествления, учитывая анамнестические данные, эпигенетические (*miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*), метаболические (пируваткиназа M2) маркеры и может быть использован для обоснования тактики ведения пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; *miR*; пируваткиназа M2, злокачественная трансформация, риск.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Для цитирования:

Ордианц И. М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Новгин Д.С. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-57-63>.

*Корреспонденцию адресовать:

Ямурзина Анастасия Александровна, 117198, г. Москва, ул. Миклуха-Маклая, д. 6, E-mail: ordiyantc@mail.ru

© Ордианц И.М. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PREDICTING THE RISK OF MALIGNISATION OF
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN REPRODUCTIVE AGE

IRINA M. ORDİYANTS, AIDA A. KUULAR, ANASTASIA A. YAMURZINA**, DMITRY S. NOVGINOV

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. Atypical endometrial hyperplasia (AEH) is a strong predictor of endometrial cancer, which is responsible for 80% of endometrial malignancies; out of all patients AEH, 10-50% are further diagnosed with endometrial cancer. Here we developed an algorithm for calculating the risk of AEH malignisation in women of reproductive age.

Materials and Methods. Our study included 143 women of reproductive age with a histologically confirmed endometrial hyperplasia. Patients were further divided into those having AEH and non-atypical endometrial hyperplasia. Control group included 56 women with abnormal uterine bleeding without endometrial hyperplasia, adenomyosis, uterine fibroids, and cancer. We then performed binary logistic regression model for the identification of significant risk factors of AEH malignisation.

Results. Among the significant risk factors were miRNA levels (*miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*), pyruvate kinase M2, pelvic inflammatory disease (OR = 7.73), adenomyosis (OR = 3.34), benign mammary dysplasia (OR = 3.21), and uterine fibroids in conjunction with adenomyosis (OR = 8.34).

Conclusion. Our results show that every third patient with AEH has a risk of its malignisation to endometrial cancer. We also developed an algorithm for calculating the individual risk of such event.

Keywords: endometrial hyperplasia; *miR*; pyruvate kinase M2.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project

For citation:

Irina M. Ordiyants, Aida A. Kuular, Anastasia A. Yamurzina, Dmitry S. Novginov. Predicting the risk of malignisation of endometrial hyperplasia in reproductive age. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(1); <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-57-63>

****Corresponding author:**

Dr. Anastasia A. Yamurzina, 6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation. E-mail: ordiyantc@mail.ru

© Dr. Irina M. Ordiyants et al.

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) занимает лидирующие позиции в структуре гинекологических заболеваний и составляет 30–50% у женщин репродуктивного возраста [1–3].

Частота и сроки малигнизации ГЭ достаточно вариабельны. Одни авторы считают, что частота онкотрансформации эндометрия колеблется от 25% до 50%, другие – до 80% [4,5]. Факторами, влияющими на вероятность озлокачествления, являются возраст пациентки, морфологические особенности, длительность и рецидивы заболевания.

Атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) является предиктором рака эндометрия (РЭ), который среди злокачественных заболеваний эндометрия составляет 80% и обнаруживается

у 10–50% пациенток с предварительным диагнозом АГЭ [6–8].

По мнению многих исследователей АГЭ, особенно при рецидивирующем ее течении, в половине случаев может прогрессировать в инвазивный рак [9–11]. Частота его определяется возрастом пациентки, участками атипии, строением эндометриальных желез и патологическими изменениями в эндометрии [12].

В то же время другие исследователи считают, что ГЭ без атипии не является предраковым состоянием и не представляет серьезной опасности для здоровья женщин [8, 13].

Остается предметом дискуссий и до конца не уточнена частота злокачественной трансформации ГЭ. Часто гиперпластический и пролиферативный процесс в эндометрии

остаётся одним из основных причин озлокачествления, однако не обязательно нарушение деления клетки приводит к малигнизации. В 2% случаев ГЭ без атипии может перерождаться в рак эндометрия, а в 25% АГЭ подвергается озлокачествлению [11]. В литературе представлены данные о том, что риск развития РЭ может увеличиваться при АГЭ до 30–50%, и в 25–45% АГЭ может сочетаться с РЭ [2,14].

По данным официальной статистики, в Российской Федерации в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения в 2017 г. рак тела матки составил 7,8%, при этом на долю пациенток в возрастной группе 30–59 лет пришлось всего 5,2% [15].

Пациентки репродуктивного возраста с ГЭ нуждаются в прогнозировании рецидивов заболевания и риска малигнизации для определения дальнейшей тактики лечения. Для снижения неоправданных оперативных вмешательств необходимы поиск и изучение молекулярных детерминант пролиферативных процессов эндометрия [16].

Высокая частота распространенности ГЭ, отсутствие достоверных маркеров диагностики, прогноза развития заболевания и риска озлокачествления, а также противоречивость результатов исследований – все это определило цель исследования.

Цель исследования

Разработать алгоритм расчета риска озлокачествления гиперплазии эндометрия для женщин в репродуктивном возрасте.

Материалы и методы

В исследование включены 143 женщины репродуктивного возраста с ГЭ, подтвержденной морфологически. Все пациентки были разделены на три группы: I группа – женщины с железистой и железисто-кистозной ГЭ без атипии; II группа – пациентки с АГЭ, III группа – контрольная.

Критерии включения: возраст женщин от 18 до 49 лет. Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний в анамнезе, острые воспалительные заболевания органов малого таза, декомпенсированные тяжелые экстрагенитальные заболевания, беременность, отказ от участия в исследовании.

В группу контроля были включены 56 женщин с аномальными маточными кровотечения-

ми в возрасте от 18 до 49 лет, у которых критерием исключения были гиперплазия и рак эндометрия, аденомиоз, миома матки.

Для исследования корреляции нескольких независимых переменных и одной зависимой применяли метод бинарной логистической регрессии. Входящие в формулу независимые переменные имели вид шкал (количественные, порядковые, дихотомические). Вероятность наступления развития ГЭ для каждой пациентки рассчитывали по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p – вероятность, что событие произойдет; $e = 2,71828182845904$ (основание натуральных логарифмов); z – стандартное уравнение регрессии; где « $z = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n$ »; при этом x_1 представляет значения независимых переменных, b_1 – результаты бинарной логистической регрессии, a – свободный коэффициент.

С одной стороны, построенная бинарная регрессионная модель позволяет выявить значимые факторы, влияющие на течение заболевания, с другой стороны – прогнозировать у конкретной пациентки вероятность развития заболевания путем распределения по группам факторов риска: низкая степень ($0 < p < 0,50$) и высокая степень ($0,50 < p < 1$).

Результаты и обсуждение

Все обследуемые пациентки находились в возрасте от 18 до 49 лет (в среднем – $37,9 \pm 6,6$ лет; в контрольной группе – $34,9 \pm 4,7$ лет, ($p > 0,05$). Средний возраст женщин с железистой гиперплазией эндометрия составил $36,1 \pm 6,5$ лет ($p > 0,05$), из которых 50,9% находились в возрастной группе 40–44 года. У пациенток с АГЭ средний возраст составил $39,9 \pm 5,7$ лет ($p < 0,05$), из них 47% находились в возрасте 35–39 лет.

Анализ показал, что выявленные экстрагенитальные (ожирение, гипертоническая болезнь, заболевания мочевыделительной системы, щитовидной железы) и гинекологические (воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), аденомиоз, доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ), миома матки и сочетание миомы матки с аденомиозом) заболевания являются факторами риска развития ГЭ (таблица 1).

Таблица 1.

Факторы развития гиперплазии эндометрия у женщин исследуемой когорты

Table 1.

Factors for the development of endometrial hyperplasia in women of the studied cohort

Факторы <i>Risk factors</i>	ОШ <i>OR</i>	95% ДИ <i>95% CI</i>	Значение P <i>P value</i>
Воспалительные заболевания органов малого таза <i>Pelvic inflammatory disease</i>	7,73	3,28-18,29	0,0001
Аденомиоз <i>Adenomyosis</i>	3,34	1,52-7,28	0,0018
Доброкачественная дисплазия молочных желез <i>Benign mammary dysplasia</i>	3,21	1,46-6,71	0,0025
Миома матки в сочетании с аденомиозом <i>Uterine fibroids combined with adenomyosis</i>	8,34	2,76-25,16	0,0269
Миома матки <i>Uterine fibroids</i>	1,87	1,26-6,23	0,0287
Ожирение <i>Obesity</i>	3,75	1,43-9,80	0,0020
Гипертоническая болезнь <i>Arterial hypertension</i>	2,82	0,76-10,50	0,0022
Заболевания мочевыводящих путей <i>Urinary tract diseases</i>	2,82	0,75-10,51	0,0023
Заболевания щитовидной железы <i>Thyroid disease</i>	3,68	1,01-13,36	0,0038

Результаты исследования позволили углубиться в патогенез развития ГЭ и разработать у женщин репродуктивного возраста алгоритм расчета индивидуального риска озлокачествления ГЭ. Выявленные генетические (*miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*) и метаболические (пируваткиназа M2) маркеры стали основой для создания математической модели прогнозирования риска малигнизации ГЭ. В модель были включены такие показатели, как *miR-210*, *miR-18a*, *miR-221*, *miR-222*, пируваткиназа M2, отобранные по наибольшему уровню достоверности, ВЗОМТ и аденомиоз в анамнезе.

Определена высокая чувствительность и специфичность показателей экспрессии *miR* (микроРНК) по данным ROC-анализа, стандартизированных для модели бинарной логистической регрессии для плазмы крови и ткани эндометрия (таблица 2).

На рисунке 1 показан интерфейс модели расчета риска озлокачествления ГЭ для каждой

пациентки репродуктивного возраста по маркерам в плазме крови.

Математическая модель прогнозирования риска по показателям ткани эндометрия представлена на рисунке 2.

На рисунке 3 представлен сравнительный анализ ROC-кривых для данных математических моделей.

Установлено, что для плазмы крови AuROC – 0,95, чувствительность – 89,6%, специфичность – 92,9%, а для ткани эндометрия: AuROC – 0,98, чувствительность – 97,2%, специфичность – 94,6%. Согласно полученным данным, чувствительность и специфичность в модели для ткани эндометрия выше, чем для плазмы крови, что служит приоритетом при выборе тактики ведения пациентки.

Алгоритм расчета индивидуального риска озлокачествления ГЭ у женщин репродуктивного возраста, разработанный на основе модели бинарной логистической регрессии, представ-

Таблица 2.

Средние значения показателей *miR* для модели бинарной логистической регрессии для плазмы крови и ткани эндометрия

Table 2.

Average *miR* values in plasma and endometrial tissue included into the binary logistic regression

Показатель <i>Feature</i>	Средние значения <i>Average value</i>	Чувствительность, % <i>Sensitivity, %</i>	Специфичность, % <i>Specificity, %</i>
<i>miR-210</i> плазма крови <i>Plasma miR-210</i>	0,99	97,2	83,9
<i>miR-18a</i> плазма крови <i>Plasma miR-18a</i>	1,86	75	100
<i>miR-221</i> плазма крови <i>Plasma miR-221</i>	2,36	98,1	94,6
<i>miR-222</i> плазма крови <i>Plasma miR-222</i>	0,78	100	90
<i>miR-210</i> ткань эндометрия <i>Endometrial miR-210</i>	3,37	88,9	95
<i>miR-18a</i> ткань эндометрия <i>Endometrial miR-18a</i>	1,16	94,1	100
<i>miR-221</i> ткань эндометрия <i>Endometrial miR-221</i>	2,11	100	95
<i>miR-222</i> ткань эндометрия <i>Endometrial miR-222</i>	1,33	90	100

5 Δ $\times$ $\checkmark$ f_x =ЕСЛИ(V5<0,5;"Низкий";ЕСЛИ(V5 >0,5;"Высокий"))

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	-1,774	-0,327	6,249	-0,926	-7,462	-1,974	1,071		
	Плазма	Плазма	Плазма	Плазма	Плазма				
	Mir-210	Mir-18	Mir-221	Mir-222	ПК M2	ВЗОМТ	Аденомиоз	Риск ГЭ Плазма крови	Группа риска
	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼
	0,988	1,260	1,961	1,103	0,437	0	1	0,8562	Высокий
	0,576	0,710	1,878	0,621	0,260	1	0	0,9349	Высокий
	1,035	1,940	2,250	1,439	0,541	1	0	0,9880	Высокий

Рисунок 1.

Интерфейс модели расчета риска озлокачествления ГЭ по показателям плазмы крови

Figure 1.

Calculation of plasma-related risk factors

15 Δ $\times$ $\checkmark$ f_x =ЕСЛИ(V5<0,5;"Низкий";ЕСЛИ(V5 >0,5;"Высокий"))

	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
	-3,733	-7,371	11,897	-7,262	-0,331	-2,464	-0,310		
	Ткань	Ткань	Ткань	Ткань	Ткань				
	Mir-210	Mir-18	Mir-221	Mir-222	ПК M2	ВЗОМТ	Аденомиоз	Риск ГЭ Ткань эндометрия	Группа риска
	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼
	0,638	1,128	1,956	1,481	3,630	0	1	0,5825	Высокий
	0,140	0,864	1,100	1,050	4,733	1	0	0,9977	Высокий
	1,255	1,144	1,790	1,354	4,440	1	0	0,9980	Высокий

Рисунок 2.

Интерфейс модели прогнозирования риска для показателей ткани эндометрия

Figure 2.

Calculation of endometrial tissue-related risk factors

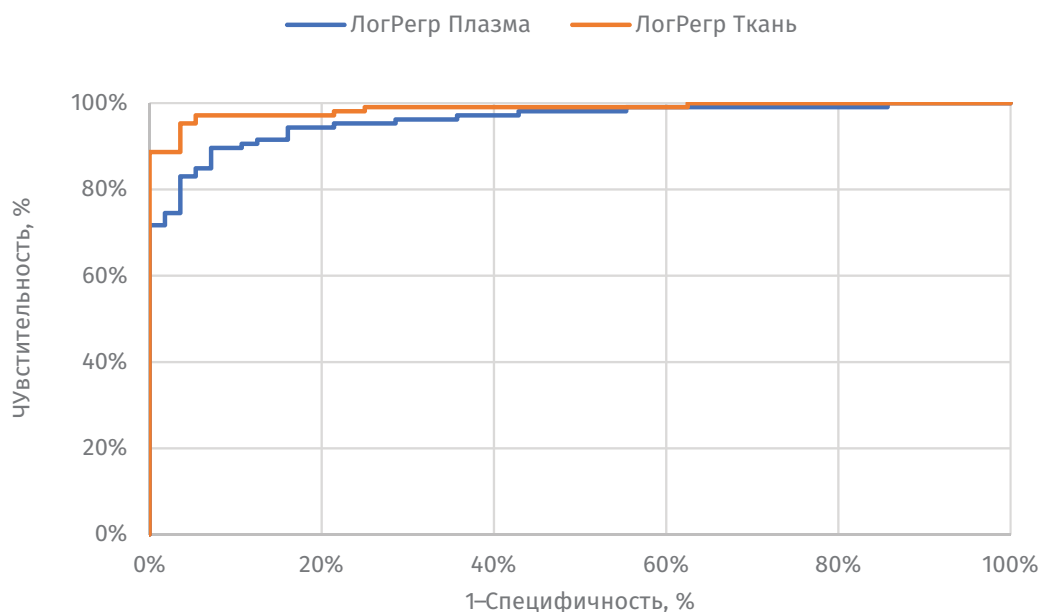


Рисунок 3.

ROC-кривые разработанных моделей прогнозирования риска для плазмы крови и ткани эндометрия

Figure 3.

ROC curves of developed models for plasma-related and endometrial tissue-related risk factors

лен на **рисунке 4**. Этот алгоритм может использоваться у женщин репродуктивного возраста для прогнозирования риска онкотрансформации ГЭ:

- низкий риск озлокачествления ГЭ – при ($0 < p < 0,50$);
- высокий риск озлокачествления ГЭ – при ($0,50 < p < 1$).

Разработанный алгоритм расчета риска озлокачествления ГЭ позволяет определить индиви-

дуальную тактику ведения пациенток с учетом их репродуктивных планов.

Заключение

По нашим данным, каждая третья пациентка имела риск малигнизации ГЭ. Выявленные клиничко-анамнестические факторы, связанные с этим риском (ожирение, гипертоническая болезнь, заболевания мочевыделительной системы, щитовидной железы, ВЗОМТ, аденомиоз,

Рисунок 4.

Алгоритм расчета
риска озлокачест-
вления гиперплазии
эндометрия в репро-
дуктивном возрасте

Figure 4.

Algorithm for calcu-
lating the risk of AEH
in reproductive age



ДДМЖ, миома матки и сочетание миомы матки с аденомиозом), имеют широкую распространенность и представляют фон для реализации возникновения и прогрессирования течения ГЭ. Эпигенетические и метаболические детерминанты являются предикторами риска малигнизации.

Этот алгоритм позволяет поделить на категории (низкий и высокий риск озлокачествления) пациенток с гиперплазией эндометрия,

учитывая анамнестические данные, эпигенетические (*miR-210*, *miR-18a*, *miR221*, *miR-222*), метаболические (пируваткиназа M2) маркеры (для плазмы крови: чувствительность – 89,6%, специфичность – 92,9%; для ткани эндометрия – соответственно 97,2% и 94,6%). Предложенный алгоритм расчета индивидуального риска озлокачествления ГЭ можно использовать для обоснования дальнейшей тактики ведения у пациенток репродуктивного возраста.

Литература / References:

1. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Идрисова Л.Э. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(3):5-10 [Tabakman YuYu, Solopova AG, Bishtavi AKh, Idrisova LE. Endometrial hyperplasia: controversial issues of pathogenesis and therapy. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016;10(3):5-10 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.005-010>
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:303-362 [Savlieva GM, Suchich GT, Serov VN, Radzinsky VE, Manuchin IB, editors. *Gynecology. national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media Publ; 2017:303-362 (In Russ.).]
3. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, Faraj R, Rosenthal A, Smith PP, Gupta JK. *Management of endometrial hyperplasia*. Green-top Guideline No. 67. RCOG/BSGE Joint Guideline; 2016 Accessed January 2019. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf
4. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. *Онкогинекология в практике гинеколога*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015 [Venediktova MG, Dobrokhotova YuE. *Onkoginekologiya v praktike ginekologa*. Moscow: GEOTAR-MediaPubl; 2015. (In Russ.).]
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(1):9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
6. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Идрисова Л.Э. Предрак эндометрия: определения понятия, тактика. *Акушерство, Гинекология, Репродукция*. 2016;10(2):32-36. [Tabakman YuYu, Solopova AG, Bishtavi AKh, Idrisova LE. Endometrial precancer: definition of concepts, tactics *Akusherstvo, Ginekologiya, Reproduktsiya*. 2016;10(2):32-36 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.032-036>
7. Carlson MJ, Thiel KW, Leslie KK. Past, present, and future of hormonal therapy in recurrent endometrial cancer. *Int J Womens Health*. 2014;6:429-435. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S40942>
8. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia.

- J Gynecol Oncol.*2016;27:712-749. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>
9. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Бурменская О.В., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.*2013;8:56-62. [Dumanovskaya MR, Chernukha GE, Burmenskaya OV, Donnikov AE, Trofimov DYU. Probability of neoplastic transformation in different types of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and gynecology.*2013;8:56-62 (In Russ.).]
 10. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы). *Акушерство и гинекология.* 2013;(3):26-32 [Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабуринов Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;2(1-1):67-71 [Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA, Baburin DV. Clinico-pathogenetic features of hyperplastic endometrial processes in women of perimenopausal age. *RMJ. Medical Review.* 2018;2(1-1):67-71 (In Russ.).]
 11. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018 [Dobrokhotova YuE, Saprykina LV. Endometrial hyperplasia. Moscow: GEOTAR-Media Publ; 2018. (In Russ.).]
 12. Litta P, Bartolucci C, Saccardi C, Codrora A, Fabris A, Borgato S, Conte L. Atypical endometrial lesions: hysteroscopic resection as an alternative to hysterectomy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):51-53.
 13. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(4):484-91. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0709-RA>
 14. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Бурменская О.В., Шубина Е.С., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриальной карциноме. *Акушерство и гинекология.* 2013;(1):63-69 [Chernukha GE, Dumanovskaya MR, Burmenskaya OV, Shubina ES, Kogan EA, Trofimov DYU. Expression of apoptosis-regulatory genes in different endometrial hyperplasia types and endometrioid carcinoma. *Obstetrics and gynecology.* 2013;(1):63-69 (In Russ.).]
 15. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD009458. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009458.pub2>
 16. Горных О.А., Табакман Ю.Ю., Биштави А.Х., Гоголадзе Х.Т., Чабров А.М., Костин А.Ю. О тактике ведения больных с атипической гиперплазией эндометрия. *Проблемы репродукции.*2014;1:20-23 [Gorniykh OA, Tabakman YuYu, Bishtavi AKh, Gogoladze KhT, Chabrov AM, Kostin AYU. The results of surgical treatment of atypical endometrial hyperplasia. *Russian Journal of Human Reproduction.*2014;1:20-23. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Ордианц Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: концепция исследования.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Куулар Аида Алексеевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: получение и анализ данных, их интерпретация.
ORCID: 0000-0003-1747-626X

Ямурзина Анастасия Александровна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: написание текста.
ORCID: 0000-0002-0774-2715

Новгин Дмитрий Сергеевич, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: дизайн исследования
ORCID: 0000-0002-7184-8469

Статья поступила: 30.11.2019г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Irina M. Ordiyants, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Dr. Aida A. Kuular, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: collected and analyzed the data.
ORCID: 0000-0003-1747-626X

Dr. Anastasia A. Yamurzina, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0774-2715

Dr. Dmitry S. Novginov, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0002-7184-8469

Received: 30.11.2019

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-64-70>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ МЕЛАНОМОЙ И ДРУГИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

БЛОХ А.И.^{1,2*}, СТАСЕНКО В.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

²ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Обоснование предложений по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за меланомой и другими злокачественными новообразованиями кожи (ЗНК) на региональном уровне.

Материалы и методы. Было проведено поперечное исследование распространённости известных факторов риска меланомы и других злокачественных новообразований кожи, в котором приняли участие 1269 жителей Алтайского края старше 18 лет; отклик на исследование составил 84,6% (1269/1500). Для проверки связи между возрастом респондентов (независимая переменная) и посещением ими соляриев (зависимая переменная) была использована простая логистическая регрессия. В качестве меры эпидемиологической значимости факторов риска в конкретной изучаемой популяции был использован дополнительный популяционный риск. Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2010 и Statistica 6.0.

Результаты. Существующую систему эпидемиологического надзора за заболеваемостью населения меланомой и другими злокачественными новообразованиями кожи необходимо дополнить рутинным сбором информации о распространённости известных факторов риска указанной патологии, среди которых наибольшее значение как управляемый фактор имеет посещение соляриев. Посещение соляриев отметили 7,6% (97/1269) респондентов. При этом шансы обнаружить посещавшего солярий среди молодых были выше (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,93÷0,97 на дополнительный год, $p < 0,0001$), что вызывает особые опасения и может свидетельствовать о ро-

сте активности данного фактора в популяции. За счёт исключения немедицинского посещения соляриев населением Алтайского края ежегодно может быть предотвращено до 6,2% случаев меланомы и 2,95%–7,19% случаев других ЗНК, что согласуется с мировыми данными. Наиболее восприимчивые к воздействию ультрафиолетового излучения фототипы кожи (I и II по Fitzpatrick) среди респондентов имели 11,5% (146/1266) и 29,8% (377/1266) соответственно.

Заключение. Таким образом, рутинное отслеживание приведённых выше детерминант и факторов риска заболеваемости населения меланомой и другими ЗНК может способствовать улучшению профилактической помощи населению. Так, распространённость наиболее ассоциированных с риском развития меланомы и других ЗНК фототипов кожи (I и II по Fitzpatrick) составила около 40%. Наиболее значимый управляемый фактор риска – посещение соляриев – отмечен только 7,6% респондентов. Дополнительный популяционный риск развития меланомы и других ЗНК, связанный с посещением соляриев, составил 6,2% и 2,95%–7,19% для меланомы и других ЗНК соответственно.

Ключевые слова: злокачественные новообразования кожи, меланома кожи, дополнительный популяционный риск, эпидемиологический надзор, фактор риска, Алтайский край.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Блох А.И., Стасенко В.Л. Эпидемиологический надзор за заболеваемостью населения меланомой и другими злокачественными новообразованиями кожи на региональном уровне. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-64-70>

*Корреспонденцию адресовать:

Блох Алексей Игоревич, 644050, г. Омск, пр. Мира, 7, E-mail: spy_spirit@mail.ru
© Блох А.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

SURVEILLANCE FOR MELANOMA AND OTHER SKIN
CANCERS AT THE REGIONAL LEVELALEXEY I. BLOKH^{1,2**}, VLADIMIR L. STASENKO¹¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To justify the proposals for improving the surveillance for melanoma and non-melanoma skin cancers at the regional level.

Materials and Methods. We conducted a cross-sectional study investigating the prevalence of known risk factors for melanoma and non-melanoma skin cancers. In total, 1269 residents of the Altai Krai ≥ 18 years were the study participants; the response rate was 84.6% (1269/1500). Logistic regression was used to test the relationship between the age of the respondents (independent variable) and their visits to the tanning salons (dependent variable). The population attributable risk was used to measure the epidemiological significance of the risk factors in a specific study population.

Results. The current system of epidemiological surveillance for melanoma and non-melanoma skin cancers needs to be supplemented with a routine data collection on the prevalence of known risk factors, among which visiting of the tanning salons has particular importance as a controllable factor which was present in 7.6% (97/1269) respondents. Identification rate regarding this risk factor was higher among the young people (OR 0.95; 95% CI 0.93 $\div$ 0.97 per an additional year,

p < 0.0001). Up to 6.2% of melanoma cases and 2.95-7.19% of non-melanoma skin cancers among the population of Altai Krai could be prevented annually by the exclusion of non-medical visits to the tanning salons. The most ultraviolet-susceptible phototypes of the skin (Fitzpatrick I and II) were present in 11.5% (146/1266) and 29.8% (377/1266) of respondents, respectively.

Conclusion. Routine assessment of the risk factors of melanoma and non-melanoma skin cancers can contribute to the efficient surveillance and prevention. Total prevalence of skin phototypes most associated with the risk of developing melanoma and non-melanoma skin cancers (Fitzpatrick I and II) was about 40%. The most significant controllable risk factor, i.e. visiting tanning salons, was noted only by 7.6% of respondents. The population attributable risk of developing melanoma and non-melanoma skin cancers associated with visiting tanning salons was 6.2% and 2.95-7.19% for melanoma and non-melanoma skin cancers respectively.

Keywords: skin cancer, melanoma, population attributable risk, surveillance, risk factor, Altai krai.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Alexey I. Blokh, Vladimir L. Stasenko. Surveillance for melanoma and other skin cancers at the regional level. *Fundamental and clinical medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-64-70>

****Corresponding author:**

Dr. Alexey I. Blokh, 7, Mira Street, Omsk, 644050, Russian Federation, E-mail: spy_spirit@mail.ru

© Dr. Alexey I. Blokh et al.

Введение

Ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости светлогокожего населения во всём мире, равно как и в Российской Федерации (РФ), занимают злокачественные новообразования кожи (ЗНК) [1], что определяет их существенную социально-экономическую значимость. Так, рост числа случаев ЗНК в США

за десятилетний период потребовал более чем двукратного увеличения расходов на их лечение, в то время как ущерб от всех остальных злокачественных новообразований (ЗНО) вырос не более чем на треть [2]. В нашей стране совокупный удельный вес случаев меланомы и других ЗНК в структуре онкологической заболеваемости населения за период 2007–2016 гг.

составлял 15,0%, но удельный вес этой патологии в структуре смертности от ЗНО за аналогичный период достигал лишь 1,8% [3].

Системы эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями, активно внедрявшиеся на протяжении XX века по всему миру, показали существенную эффективность в управлении заболеваемостью населения, и сегодня аналогичные подходы экстраполируются на неинфекционную патологию, имеющую, однако, собственную специфику [4]. Онкологическая патология, несмотря на достаточную изученность комплекса факторов риска, в целом менее управляема: потенциально предотвратимы около трети случаев ЗНО [5]. В отношении меланомы эксперты Международного агентства по изучению рака (МАИР) канцерогенными считают полихлорированные бифенилы и ультрафиолетовое излучение (УФИ) естественного или искусственного происхождения, в то время как в отношении других ЗНК канцерогенны мышьяк и его неорганические соединения, азатиоприн, циклоспорины, метоксален и УФИ-А, минеральные и сланцевые масла, каменноугольная смола и продукты её перегонки, сажа, УФИ (солнечное), рентгеновское и гамма излучения [6]. Несолнечное УФИ в отношении других ЗНК относят к канцерогенам с ограниченной доказательной базой [6]. Однако риск развития меланомы и других ЗНК в значительной мере зависит от индивидуальной восприимчивости и поведения, от наличия таких индивидуальных черт, как [7]:

Светлая кожа;

Голубые, зелёные или светло-коричневые глаза;

Светлые, в т.ч. рыжие, волосы;

Частое обгорание на солнце;

Множество невусов;

Тяжёлые солнечные ожоги в анамнезе;

Веснушки;

Отягощённый любым ЗНК семейный анамнез.

Основным причинным фактором считается воздействие ультрафиолетового излучения (УФИ), создающее, по различным оценкам, дополнительный популяционный риск (ДПР) развития меланомы до 95,1% [8], других ЗНК – до 99,4% [5]. Вторым по значимости фактором риска является посещение соляриев, ДПР которого оценивается на уровне, не превышающем 10,0% [9, 10].

Цель исследования

Обоснование предложений по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за меланомой и другими ЗНК на региональном уровне.

Материалы и методы

Было проведено поперечное эпидемиологическое исследование, в ходе которого на основе результатов ранее выполненного анализа данных официальной отчётности (форма 7 и форма 35) за период 2007–2016 гг. были определены территории для изучения распространённости известных факторов риска меланомы и других ЗНК среди здоровых в отношении этой патологии жителей Алтайского края. Было выбрано 12 административных районов (Алейский, Баевский, Бурлинский, Змеиногорский, Каменский, Крутихинский, Локтевский, Поспелихинский, Смоленский, Хабарский и Шелаболинский районы и городской округ Славгород) и 3 крупнейших города (Барнаул, Бийск и Рубцовск), в которых на базе центральных районных и городских больниц соответственно проведено пассивное анкетирование, в котором приняли участие 1269 жителей края старше 18 лет; отклик на исследование составил 84,6% (1269/1500).

Категориальные данные описывались с помощью процентов, с указанием в круглых скобках числителя и знаменателя, использованных для их вычисления. Для проверки связи между возрастом респондентов (независимая переменная) и посещением ими соляриев (зависимая переменная) была использована простая логистическая регрессия. В качестве меры эпидемиологической значимости факторов риска развития неинфекционной патологии в конкретной изучаемой популяции был использован дополнительный популяционный риск (ДПР) [8]. В целом ДПР позволяет оценить часть риска (долю случаев), создаваемую за счёт экспозиции части популяции к некоторому известному фактору риска. ДПР вычислялась нами по стандартной формуле [8]. Для повышения надёжности оценки ДПР были использованы показатели относительного риска, полученные в систематических обзорах [9, 10]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2010 и Statistica 6.0.

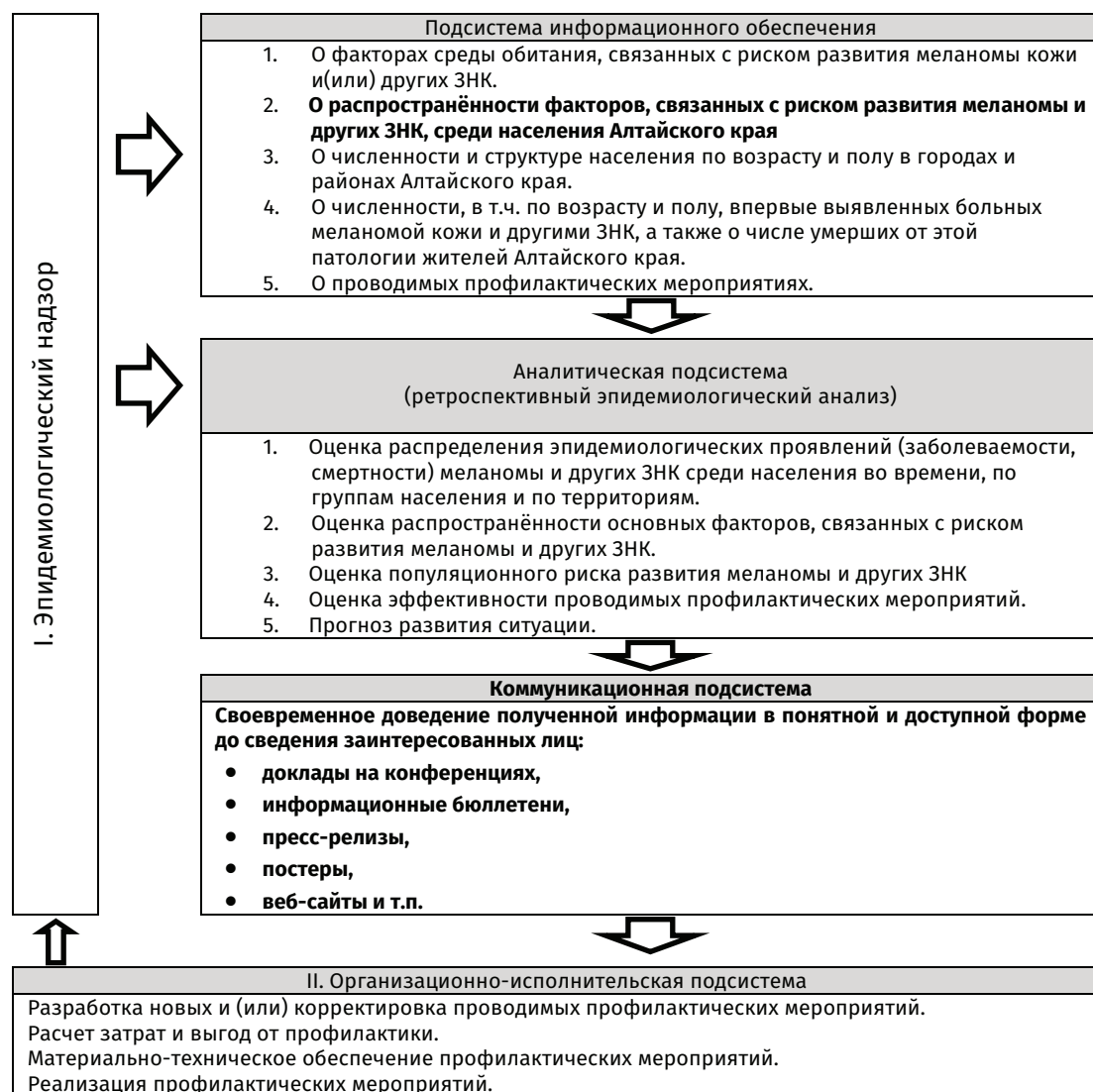


Рисунок 1.

Посещения пациентов, находящихся на стационарном лечении, система эпидемиологического надзора за заболеваемостью населения Алтайского края меланомой и другими ЗНК (по Далматову В.В. с соавт. [13], модиф. автором, 2019).

Figure 1.

Epidemiological surveillance for the incidence of melanoma and non-melanoma skin cancers (by Dalmatov et al. [13], modified by the authors)

Полужирным шрифтом выделены предлагаемые элементы.

Результаты и обсуждение

Деятельность по эпидемиологическому надзору за заболеваемостью населения меланомой и другими ЗНК представляет собой стереотипно повторяющиеся этапы с заранее определёнными целями, задачами и методами, в реализации которых принимают участие различные заинтересованные лица и органы государственной власти. Рассматривая указанную деятельность с системных позиций можно выделить в ней два этапа: диагностический и организационно-исполнительский (рисунок 1). Только функционируя в неразрывном единстве система управления заболеваемостью населения меланомой и другими ЗНК может реализовывать адекватные управленческие решения.

Диагностическая подсистема, определяемая как эпидемиологический надзор, включает в себя три подсистемы: сбора данных (подсисте-

ма информационного обеспечения), их анализа (аналитическая подсистема) и распространения полученной информации (коммуникационная подсистема). Сбор данных об объекте управления (заболеваемости населения Алтайского края меланомой и другими ЗНК) в достаточном объёме является основной целью подсистемы информационного обеспечения. В существующей сегодня системе эпидемиологического надзора за ЗНО сбор основных данных о случаях заболевания возложен на медицинские организации, который дополняется другими информационными потоками от прочих заинтересованных субъектов, образуя четыре информационных потока: сведения о факторах среды обитания, связанных с риском развития меланомы кожи и(или) других ЗНК;

сведения о численности, в т.ч. по возрасту и полу, впервые выявленных больных меланомой

кожи и(или) другими ЗНК, а также о числе умерших от указанной патологии;

сведения о численности и структуре населения по возрасту и полу в городах и районах Алтайского края;

сведения о проводимых профилактических мероприятиях.

Из представленных информационных потоков лишь первый получается в результате активного сбора информации, прочие же потоки генерируются преимущественно пассивно. Неоспоримым достоинством пассивного получения информации является дешевизна и сравнительно малые трудозатраты, но проявления заболеваемости (число заболевших и умерших) недостаточно полно отражают актуальное состояние популяционного риска, поскольку определяются той рискованной нагрузкой, которая существовала несколько лет или даже десятилетий назад. Такая картина формируется из-за того, что естественное течение онкологических заболеваний может продолжаться годами, поэтому отслеживание только лишь проявлений заболеваемости может стать основой для неверных выводов об эффективности централизованно проводимых профилактических мероприятий. Современные системы эпидемиологического надзора за неинфекционной патологией, такие как интегральная программа эпидемиологического надзора Всемирной организации здравоохранения «Steps» или действующая в США программа эпидемиологического надзора за поведенческими факторами риска (The Behavioral Risk Factor Surveillance System), строятся в том числе на обязательном активном отслеживании распространённости факторов риска соответствующей неинфекционной патологии среди населения. В этой связи мы полагаем необходимым внедрение в существующую подсистему информационного обеспечения пятого потока информации: о распространённости факторов риска среди населения (**рисунок 1**). Ведущее значение среди управляемых факторов риска меланомы и других ЗНК имеет посещение соляриев [9, 10].

Следующим этапом цикла эпидемиологического надзора за заболеваемостью населения является анализ собранных ранее данных, выполняемый в рамках аналитической подсистемы (**рисунок 1**). В отличие от надзора за инфекционной патологией, где существенное значение имеет оперативный эпидемиологический анализ поступающих данных, в отношении неинфекционной патологии, в особенности мелано-

мы и других ЗНК, такой подход малопродуктивен, что связано в первую очередь с длительным естественным течением указанной патологии, составляющим в некоторых случаях годы, что делает невозможным определить точное место заболевания, где могли бы проводиться необходимые мероприятия [4]. С другой стороны, больные неинфекционной патологией не представляют опасности для окружающих, подобно некоторым инфекционным больным, что исключает необходимость в оперативном реагировании на некоторый рост заболеваемости [4]. Классический подход к эпидемиологическому анализу заболеваемости населения неинфекционной патологией, строящийся на вычислении грубых и стандартизованных показателей заболеваемости населения, целесообразно дополнять расчётом популяционного риска (кумулятивного риска или риска в течение жизни), что нашло отражение лишь на уровне общероссийской оценки [3]. Необходимо также оценивать многолетие тенденции изменения заболеваемости, а равно и её распределение по территориям и половозрастным группам населения [2]. Соотнося наблюдаемое распределение заболеваемости в регионе и данные о распространённости известных факторов риска в популяции можно выделить приоритетные направления для профилактических мероприятий, используя ДПР. Заключительный этап анализа данных должен включать прогнозирование развития ситуации на основе многолетних наблюдений, что может быть выполнено на основе достаточно простого нелинейного метода [2]. В нашей выборке посещение соляриев отметили 7,6% (97/1269) респондентов. При этом, как показывает проведённый регрессионный анализ, шансы обнаружить посещавшего солярий среди более молодых были выше (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,93÷0,97 на дополнительный год, $p < 0,0001$), что вызывает особые опасения и может свидетельствовать о росте активности данного фактора в популяции. По нашим подсчётам, за счёт исключения немедицинского посещения соляриев населением Алтайского края ежегодно может быть предотвращено до 6,2% случаев меланомы и 2,95% – 7,19% случаев других ЗНК, что согласуется с мировыми данными [9, 10]. Наиболее восприимчивые к воздействию УФ-излучения фототипы кожи (I и II по Fitzpatrick) среди респондентов имели 11,5% (146/1266) и 29,8% (377/1266) соответственно.

Необходимость выделения самостоятельной коммуникационной подсистемы обусловлена

следующими соображениями. Во-первых, в силу положений Конституции РФ граждане имеют право как на охрану здоровья (ст. 41), так и на информацию (ст. 29), в т.ч. о состоянии окружающей среды (ст. 42). Таким образом, право граждан на информацию существует самостоятельно, не обусловлено правом на охрану здоровья, и означает необходимость обеспечить гражданам доступ к продуктам деятельности аналитической подсистемы вне зависимости от последующего благотворного (или неблаготворного) воздействия на популяционный риск развития заболеваний. Во-вторых, функционирование существующей системы эпидемиологического надзора за заболеваемостью населения ЗНО обеспечивается тремя основными участниками: Роспотребнадзором, а также онкологической службой и центрами медицинской профилактики, подведомственными Минздраву России. Сотрудники указанных служб и организаций существенно отличаются по профилю образования и уровню подготовки, что требует налаживания эффективного обмена информацией. Наконец, принимая во внимание, что круг заинтересованных лиц достаточно широк и не ограничивается вышеперечисленными структурами, причём каждое из заинтересованных лиц должно своевременно получать информацию в необходимом для него объёме и понятной форме, коммуникационная подсистема является необходимым компонентом системы эпидемиологического надзора за меланомой и другими ЗНК.

Организационно-исполнительская подсистема эпидемиологического надзора за заболеваемостью населения меланомой и другими ЗНК предполагает организацию, разработку новых и (или) корректировку проводимых профилактических мероприятий и их материально-техническое обеспечение. Полученные знания о региональных особенностях поднадзорных нозологических форм могут быть использованы для адаптации удачных управленческих решений к местным условиям, что составляет сущность организационно-управленческой системы эпидемиологического контроля. На сегодняшний день единственным профилактическим мероприятием, имеющим надёжные доказательства эффективности, является индивидуальное консультирование лиц, принадлежащих к группам риска по развитию ЗНК в возрасте до 20 лет [12]. В условиях Алтайского края, учитывая рождение в 2007–2016 гг. в среднем 30687 детей ежегодно, необходимый объём такого консультирования

составит более 12500 консультаций в год, что может создать существенную нагрузку на систему здравоохранения. Однако результаты проведённого ранее анализа заболеваемости за 2007–2016 гг. позволили выявить устойчивую тенденцию к росту показателей заболеваемости населения Алтайского края меланомой и другими ЗНК, что стало основой для прогноза на 2017–2026 гг.: так ожидаемый к 2026 г. показатель заболеваемости населения Алтайского края меланомой составил 8,7 (рост на 1,5 по сравнению с 2016 г.) на 100000 населения, а другими ЗНК – 92,5 (рост на 22,9 по сравнению с 2016 г.) на 100000 населения [2].

Заключение

Развитие систем эпидемиологического надзора за неинфекционной патологией сегодня может позволить не только ретроспективно анализировать многолетние наблюдения за заболеваемостью, но и отслеживать изменения распространённости известных факторов риска поднадзорной патологии. Именно на последнее направление делают акцент как специалисты ВОЗ, так и другие вовлечённые организации, однако систематические популяционные исследования распространённости факторов риска меланомы и других ЗНК в нашей стране не являются рутинными. Так, проведённое нами анкетирование позволило установить, что распространённость наиболее ассоциированных с риском развития меланомы и других ЗНК фототипов кожи (I и II по Fitzpatrick) составила около 40%, что свидетельствует о высокой восприимчивости населения Алтайского края к изученной патологии. В то же время наиболее важный управляемый фактор риска – посещение соляриев – был слабо распространён среди жителей края: всего 7,6% респондентов отмечали его использование. Настороженность вызывает значимая обратная связь между возрастом и посещением соляриев, что можно рассматривать как аргумент в пользу негативной тенденции к росту популярности посещения соляриев среди более молодых лиц. На сегодняшний день дополнительный популяционный риск, формируемый немедицинским использованием соляриев в Алтайском крае, оценивался в 6,2% для меланомы и 2,95% – 7,19% для других ЗНК. Таким образом, рутинное отслеживание приведённых выше детерминант и факторов риска заболеваемости населения меланомой и другими ЗНК может способствовать улучшению профилактической помощи населению.

Литература / References:

- Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J, editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). Lyon: *International Agency for Research on Cancer*. Available from: <http://ci5.iarc.fr>. Accessed: 22 February 2020.
- Блох А.И., Стасенко В.Л. Эпидемиологические проявления и оценка риска развития меланомы и других злокачественных новообразований кожи в Алтайском крае. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;17(5(102)):38-44 [Blokh A.I., Stasenko V.L. Epidemiological Manifestations and Risk Assessment of Melanoma and other Skin Cancers in Altaiskiy Krai. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5(102)):38-44. (In Russ.).] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-38-44>
- Злокачественные новообразования в России [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.12.2019 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii (electronic version)]. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/. Accessed: 22 February 2020.
- Piñeros M, Znaor A, Mery L, Bray F. A Global Cancer Surveillance Framework Within Noncommunicable Disease Surveillance: Making the Case for Population-Based Cancer Registries. *Epidemiol Rev*. 2017;39(1):161-169. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx003>
- Islami F, Sauer AG, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Ma J, Soerjomataram I, Flanders WD, Brawley OW, Gapstur SM, Jemal A. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;1(68):31-54. <https://doi.org/10.3322/caac.21440>
- IARC. *List of classifications by cancer site*. Available at: https://monographs.iarc.fr/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf. Accessed: 22 February 2020.
- WHO. *Skin cancers*. Available at: <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index2.html>. Accessed: 22 February 2020.
- Wilson LF, Antonsson A, Green AC, Jordan SJ, Kendall BJ, Nagle CM, Neale RE, Olsen CM, Webb PM, Whiteman DC. How many cancer cases and deaths are potentially preventable? Estimates for Australia in 2013. *Int J Cancer*. 2018;142(4): 691-701. <https://doi.org/10.1002/ijc.31088>
- Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5909. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5909>
- Gandini S, Stanganelli I, Magi S, Mazzoni L, Medri M, Agnoletti V, Lombi L, Falcini F. Melanoma attributable to sunbed use and tan seeking behaviours: an Italian survey. *Eur J Dermatol*. 2014;24:35-40. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2214>
- Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for melanoma: A meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. *Int J Cancer*. 2010;127(10):2430-2445. <https://doi.org/10.1002/ijc.25243>
- US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld S, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW. Behavioral counseling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;11(319):1134-1142. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1623>
- Долматов В.В., Обухова Т.М., Стасенко В.Л. Эпидемиологический надзор и социально-гигиенический мониторинг в системе управления здоровьем населения. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005;2:34-38. [Dalmatov V.V., Obukhova T.M., Stasenko V.L. Epidemiological surveillance and sociohygienic monitoring in the human health control system. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2005;2:34-38. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Блох Алексей Игоревич, ассистент кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина 12); младший научный сотрудник, ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644050, Россия, г. Омск, ул. Мира 7).
Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-0756-2271

Стасенко Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина 12).
Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-3164-8734

Статья поступила: 18.02.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey I. Blokh, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation); Junior Researcher, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Street, Omsk, 644050, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0756-2271

Dr. Vladimir L. Stasenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3164-8734

Received: 18.02.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-71-77>

ХАРАКТЕРИСТИКА СИТУАЦИИ ПО БРУЦЕЛЛЕЗУ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ (2008–2019)

НУРПЕЙСОВА А.Х.^{1,2*}, РУДАКОВ Н.В.^{1,2}, ПНЕВСКИЙ Ю.А.³, БЕРЕЗКИНА Г.В.², СТАРОСТИНА О.Ю.²,
ЗЕЛИКМАН С.Ю.^{1,2}, СИЛАЕВА В.В.^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

²ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора,
г. Омск, Россия

³Управление Роспотребнадзора по Омской области, г. Омск, Россия

⁴БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 имени Д.М. Далматова», г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Анализ эпидемиолого-эпизоотологической ситуации в Омской области за последние 12 лет (2008–2019 гг.) и определение факторов, влияющих на эпидемические проявления бруцеллеза в современных условиях.

Материалы и методы. Проанализированы данные официальной регистрации заболеваемости бруцеллезом в РФ, учетных документов Управления Роспотребнадзора, Россельхознадзора, Главного управления ветеринарии Омской области за 2008–2019 гг.

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ за 12-летний период, анализ 91 стационарной карты больных с впервые выявленным бруцеллезом. Графические данные были получены с помощью программы Microsoft Excel 2007.

Результаты. Всего за 2008–2019 гг. было зарегистрировано 95 случаев впервые выявленного бруцеллеза у людей. Преимущественно регистрировали хронический бруцеллез (44 случая); острый бруцеллез выявлен в 22 случаях, подострый – в 8 и резидуальный – в 13 случаях. При обследовании контактных в неблагополучных очагах бруцеллеза также выявлено 8 случаев латентного бруцеллеза. Среди заболевших бруцеллезом преобладали жители области – 84,2% (80 случаев). Бруцеллез у людей регистрировали в 20 из 32 сельских районов обла-

сти и в г. Омске. У 44 (46,3%) больных впервые выявленным бруцеллезом в 2008–2019 гг. установлен профессиональный характер заболеваний.

Заключение.

На территории Омской области в период 2008–2019 гг. сохраняется неблагоприятная обстановка по бруцеллезу, на протяжении многих лет показатели заболеваемости превышают общероссийские. Продолжают регистрироваться случаи впервые выявленного хронического и вспышки острого бруцеллеза среди людей. С учетом клинко-эпидемиологических особенностей и тенденций к хронизации бруцеллезной инфекции следует ожидать рост количества больных, требующих проведения оздоровительных и профилактических мероприятий. Для объективной оценки эпидемиологической ситуации требуется пересмотр статистических форм регистрации случаев бруцеллеза с указанием клинических вариантов болезни.

Ключевые слова: бруцеллез, заболеваемость, эпидемиологический анализ, Омская область.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Нурпейсова А.Х., Рудаков Н.В., Пневский Ю.А., Березкина Г.В., Старостина О.Ю., Зеликман С.Ю., Силаева В.В. Характеристика ситуации по бруцеллезу в Омской области (2008–2019). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-71-77>

*Корреспонденцию адресовать:

Нурпейсова Алия Хаиргельдыновна, 644080, г. Омск, проспект Мира, д. 7, e-mail: aliya_n2003@mail.ru.
© Нурпейсова А.Х. и др.

ORIGINAL RESEARCH

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BRUCELLOSIS IN THE OMSK REGION (2008-2019)

ALIYA H. NURPEYSOVA^{1,2}, NIKOLAY V. RUDAKOV^{1,2}, YURI A. PNEVSKIY³, GALINA V. BEREZKINA²,
OLGA YU. STAROSTINA, SVETLANA YU. ZELIKMAN^{1,2}, VALERIA V. SILAEVA^{1,4}

¹Omsk Research Institute of Natural Foci Infections, Omsk, Russian Federation

²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation,

³Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance in the Omsk region Russia, Omsk, Russian Federation

⁴Infectious Clinical Hospital № 1 named after Dalmatov D.M., Omsk, Russian Federation

Abstract

Aim. Analysis of the epidemiological and epizootological situation in the Omsk region over the past 12 years (2008-2019) and identification of factors affecting the epidemic manifestations of brucellosis in modern conditions on the territory of the Omsk region.

Material and methods. The data of the official registration of infectious diseases in the Russian Federation, accounting documents of the Office of Rospotrebnadzor, Rosselkhoz nadzor, the Main Veterinary Directorate of the Omsk Region for 2008-2019 are analyzed. A retrospective epidemiological analysis was carried out over a 12 year period. Graphic data was obtained using Microsoft Excel 2007.

An analysis of 91 stationary maps of patients with newly diagnosed brucellosis was carried out.

Results. Total for 2008-2019 95 cases of newly diagnosed brucellosis in humans were reported. In the study period, registration of chronic brucellosis with a gradual onset (44 cases) and residual brucellosis (13 cases) prevailed in people. Acute brucellosis was recorded in 22 cases, subacute in 8 cases. Examination of contacts in dysfunctional foci of brucellosis revealed 8 cases of latent brucellosis. Among the cases of brucellosis, residents

of the region prevailed - 84.2% (80 cases). Brucellosis in humans was recorded in 20 of 32 rural areas of the region and in the city of Omsk. In 46.3% of all newly diagnosed cases of brucellosis (44 out of 95), the professional nature of the disease was established.

Conclusion. In the Omsk region in the period 2008-2019 An unfavorable situation for brucellosis remains, for many years the incidence rates have exceeded the national ones. Cases of newly diagnosed chronic and outbreaks of acute brucellosis among people continue to be recorded. Taking into account the clinical and epidemiological features and tendencies to chronicity of brucellosis infection, an increase in the number of patients requiring health and preventive measures should be expected. An objective assessment of the epidemiological situation requires a revision of the statistical forms of registration of cases of brucellosis with an indication of the clinical variants of the disease.

Keywords: brucellosis, incidence, epidemiological analysis, Omsk region.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Aliya H. Nurpeysova, Nikolay V. Rudakov, Yuriy A. Pnevskiy, Galina V. Berezkina, Olga Yu. Starostina, Svetlana Yu. Zelikman, Valeria V. Silaeva. Epidemiological characteristics of brucellosis in the Omsk Region (2008-2019). *Fundamental and clinical medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-71-77>

**Corresponding author:

Aliya H. Nurpeysova, 2, Lazo Street, Omsk, 644010, Russian Federation, e-mail: aliya_n2003@mail.ru

© Dr. Aliya H. Nurpeysova et al.

Введение

Бруцеллез в XXI веке сохраняет свою актуальность, оставаясь самой распространенной зоонозной инфекцией в мире. Заболевание преимущественно регистрируют в странах с развитым животноводством, в том числе и в России [1]. Социально-экономические изменения, произошедшие в Российской Федерации в 90-х годах XX века, оказали негативное влияние на эпидемиолого-эпизоотологическую ситуацию по бруцеллезу [2]. Смена форм собственности, переход на рыночные отношения и наполнение продовольственного рынка Российской Федерации, межгосударственных потоков продуктов животного происхождения способствовали увеличению эпидемиологического риска по бруцеллезу. В настоящее время сохраняется неблагоприятное по данному зоонозу в ряде регионов России и сопредельных государствах [1]. Бруцеллез входит в список болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территорий государств-участников Содружества независимых государств [3].

В Российской Федерации основное эпизоотолого-эпидемиологическое неблагоприятное по бруцеллезу определяют Северо-Кавказский и Сибирский (СФО) федеральные округа, на которые приходится более 70% больных бруцеллезом и большая часть пунктов, неблагоприятных по бруцеллезу животных (более 95%) [1].

Стационарно неблагоприятными регионами по бруцеллезу в СФО на протяжении нескольких лет наряду с республикой Тыва и Забайкальским краем является Омская область [4]. Она входит в состав Западно-Сибирского экономического района России и на юге граничит с Республикой Казахстан с более неблагоприятной ситуацией по бруцеллезу.

Цель исследования

Анализ эпидемиолого-эпизоотологической ситуации в Омской области за последние 12 лет (2008–2019 гг.) и определение факторов, влияющих на эпидемиологические проявления бруцеллеза в современных условиях.

Материалы и методы

Проанализированы данные официальной регистрации инфекционной заболеваемости в РФ, учетных документов Управления Роспотребнадзора, Россельхознадзора, Главного управления ветеринарии Омской области за 2008–2019 гг.

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ за 12-летний период. Рассчитывали интенсивные показатели заболеваемости, для определения статистической значимости различий применяли критерий Стьюдента (t). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Графические данные были получены с помощью программы Microsoft Excel 2007.

Проведен анализ 91 карты стационарных больных с впервые выявленным бруцеллезом, госпитализированных в БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Д.М. Даламатова» в 2008–2019 гг.

Результаты и обсуждение

С учетом наличия эпизоотических очагов бруцеллеза на территории Омской области эпидемическая ситуация характеризуется как неустойчивая. В период 2008–2016 гг. было зарегистрировано 22 неблагоприятных пункта по бруцеллезу животных в 13 сельских районах и в г. Омске, в том числе по три неблагоприятных пункта в Любинском, Одесском и Щербакульском районах, по два неблагоприятных пункта в Исилькульском, Муромцевском, Тюкалинском и Павлоградском районах и по одному неблагоприятному пункту в Нижнеомском, Мошенском, Называевском, Полтавском районах и в г. Омске.

В 2008 г. в одно из частных хозяйств района области, граничащего с Республикой Казахстан, были завезены больные животные (мелкий рогатый скот – МРС). В дальнейшем продажа больных животных в другие хозяйства привела к быстрому распространению бруцеллеза в регионе. В весенне-летний период 2009 г. были обнаружены новые очаги по бруцеллезу МРС: 2 в частных хозяйствах Любинского и Щербакульского районов и 1 – по бруцеллезу крупного рогатого скота (КРС) в Щербакульском районе, с регистрацией новых случаев заболевания людей бруцеллезом. В зимне-весенний период 2010 г. продолжалась регистрация новых эпизоотических очагов по бруцеллезу КРС и МРС в Тюкалинском районе, в 2011 г. – в Павлоградском районе (1 очаг по КРС). Далее в период 2011–2016 гг. ежегодно регистрировались неблагоприятные пункты по бруцеллезу животных.

Увеличение числа эпизоотических очагов бруцеллеза приводило к росту заболеваемости среди людей. Но в отдельные годы эпизоотиче-

ская ситуация не соответствовала эпидемической. К примеру, в 2010 г. на территории Азовского и Одесского районов были зарегистрированы больные острым бруцеллезом люди при неустановленном источнике инфекции. В 2012, 2017 и 2018 гг. не было зарегистрировано неблагополучных пунктов, но регистрировались случаи заболевания людей. В 2012 и 2018 гг. выявлены случаи с давними сроками инфицирования, в 2017 г. – случай подострого бруцеллеза у работницы одного из мясопромышленных комплексов области.

По информации Главного управления ветеринарии Омской области, в октябре 2019 г. в Нововаршавском районе зарегистрирован неблагополучный пункт по бруцеллезу КРС. При проведении плановых исследований выявлено 47 голов КРС, положительно реагирующих на бруцеллез, в том числе в крестьянско-фермерском хозяйстве (КФХ) 24 головы и на 14 частных подворьях – 21 голова. От животных выделена культура *Brucella abortus bovis*. Среди контактных лиц заболевших бруцеллезом на данный период не выявлено. Проведен комплекс противозидемических мероприятий.

Динамика заболеваемости людей бруцеллезом на территории Омской области в период 2008–2019 гг. представлена на **рисунке 1**. За анализируемый период в целом прослеживается тренд к снижению уровня заболеваемости (показатель достоверности аппроксимации составляет 0,78).

Показатель заболеваемости впервые выявленным бруцеллезом в Омской области в 2008 г. составил $0,86 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения, что превысило показатели по России в 3 раза ($0,29 \pm 0,01$ на 100 тыс. населения, $p < 0,01$) и, в 1,5 раза – по СФО ($0,56 \pm 0,05$ на 100 тыс. населения, $p > 0,05$), регистрировалась групповая заболеваемость острым бруцеллезом. Максимум заболеваемости был зарегистрирован в 2009 г. ($1,29 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения), превышавший общероссийский показатель в 4,5 раза ($0,29 \pm 0,01$ на 100 тыс. населения; $p < 0,001$), по СФО – в 3,6 раза ($0,36 \pm 0,04$ на 100 тыс. населения; $p < 0,01$). В 2009 и 2010 гг. также регистрировали групповые случаи заболевания острым бруцеллезом на территории неблагополучного пункта по бруцеллезу крупного и мелкого рогатого скота в Тюкалинском районе.

В период 2011–2017 гг. наблюдалось снижение уровня заболеваемости населения впервые выявленным бруцеллезом, показатель инцидентности на 100 тыс. населения варьировал в пределах 0,05–0,35 и практически был сопоставим с аналогичными показателями в СФО и РФ. Регистрировали случаи спорадической заболеваемости хроническим и резидуальным бруцеллезом, связанные с профессиональной деятельностью.

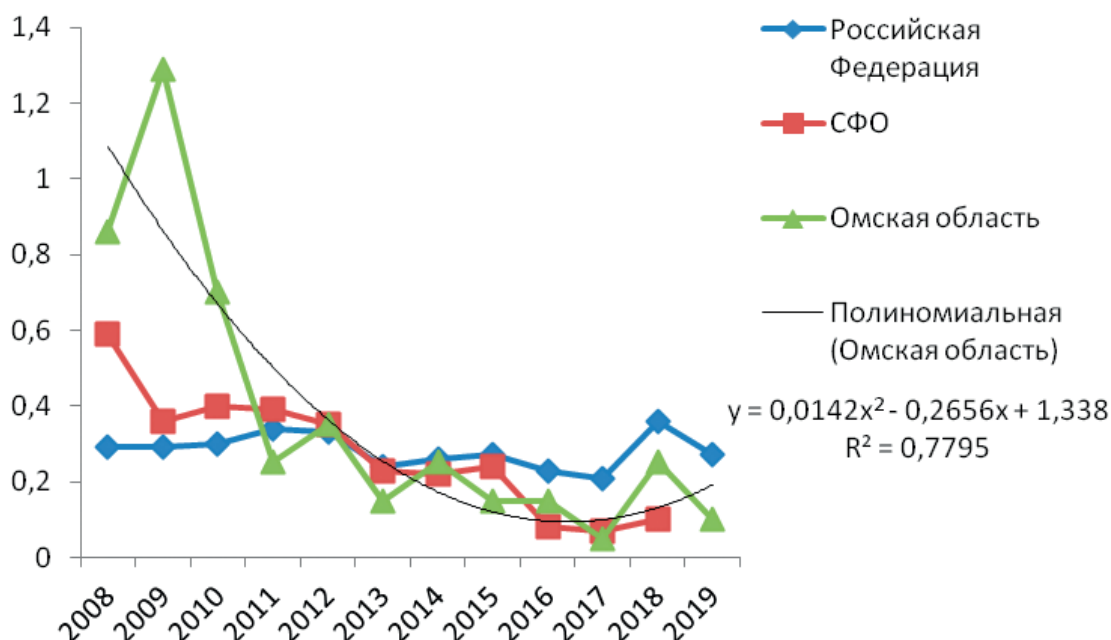
В 2018 г. наметился рост заболеваемости бруцеллезом, было зарегистрировано 7 впервые выявленных случаев с давним сроком инфицирования, при этом показатель инцидентности ($0,35 \pm 0,1$ на 100 тыс. населения) превы-

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости бруцеллезом в Омской области в 2008–2019 гг. в сравнении с показателями по РФ и СФО

Figure 1.

Dynamics of the incidence of brucellosis in the Omsk region in 2008–2019 in comparison with indicators for the Russian Federation and the Siberian Federal District



сил показатели области 3-х предыдущих лет: 2015 и 2016 гг. ($0,15 \pm 0,08$ на 100 тыс. населения; $p > 0,05$), 2017 г. ($0,05 \pm 0,002$ на 100 тыс. населения; $p < 0,05$).

В 2019 г. в Омской области было зарегистрировано 2 случая впервые выявленного бруцеллеза с давними сроками заболевания, в анамнезе у пациентов – работа на мясоперерабатывающих предприятиях в г. Омске и в г. Калачинске. Показатель заболеваемости составил $0,1 \pm 0,07$ на 100 тыс. населения, что в 3,5 раза ниже 2018 г. и в 2,7 раза ниже показателя 2019 г. по РФ (0,27).

Всего за 2008–2019 гг. было зарегистрировано 95 случаев впервые выявленного бруцеллеза у людей. Среднемноголетний показатель заболеваемости бруцеллезом в регионе составил $0,4 \pm 0,02$ на 100 тыс. населения. В исследуемый период у людей преобладала регистрация случаев хронического бруцеллеза с постепенным началом (44 случая) и резидуального бруцеллеза (13 случаев). Острый бруцеллез регистрировался в 22 случаях, подострый – в 8 случаях. При обследовании контактных в неблагополучных очагах бруцеллеза было выявлено 8 случаев латентного бруцеллеза.

Обращает на себя внимание существенное превышение хронического бруцеллеза над другими вариантами инфекции при спорадической заболеваемости в условиях циркуляции на территории области *Brucella abortus*.

Среди заболевших бруцеллезом преобладали жители области – 84,2% (80 случаев). В г. Омске было зарегистрировано 15 больных (15,8%; один случай – студент из Республики Казахстан) с впервые выявленным бруцеллезом. Случаи бруцеллеза среди детей до 17 лет были единичными (4 случая): в 2008 г. – 1 ребенок 4 лет, в 2009 г. – 3 ребенка в возрасте 2, 7 и 14 лет. Все дети проживали в сельской местности, предполагаемый путь передачи – алиментарный, предполагаемый фактор передачи – молоко без термической обработки.

Бруцеллез у людей регистрировали в 20 из 32 сельских районов области и в г. Омске. Наиболее неблагополучными по бруцеллезу людей за анализируемый период были Любинский (23 случая), Исилькульский (13 случаев), Одесский (7 случаев), Тюкалинский (5 случаев) районы.

Ежегодно в Центре профессиональной патологии подтверждают связь заболевания с профессией жителей Омской области, ранее рабо-

тавших в хозяйствах, неблагополучных по бруцеллезу сельскохозяйственных животных, а также работников ветеринарной службы и мясоперерабатывающих предприятий, имеющих контакт с больными животными или биологическими субстратами от больных животных. У 44 (46,3%) больных впервые выявленным бруцеллезом в 2008–2019 гг. установлен профессиональный характер заболеваний.

На момент установления диагноза у больных хроническим и резидуальным бруцеллезом в 100% случаев имели место необратимые изменения в органах и тканях преимущественно опорно-двигательного аппарата. Отмечалось несвоевременное направление медицинскими работниками пациентов для обследования на бруцеллез спустя годы болезни, что приводило к поздней постановке диагноза. В структуре инвалидности вследствие профессиональной патологии в Омской области бруцеллез занимает третье место [5].

В целях профилактики бруцеллеза в Омской области ежегодно проводится иммунизация контингентов групп риска по эпидемическим показаниям. Специфическая иммунопрофилактика, являясь мерой индивидуальной защиты, сохраняет свою актуальность при риске заражения людей *Brucella melitensis*. За 2008–2019 гг. вакцинировано более 3,6 тысячи и ревакцинировано 3459 человек из групп риска.

Изучение материалов позволило нам выявить основные факторы, обуславливающие нестабильную ситуацию по бруцеллезу в Омской области:

- нарушение владельцами ветеринарно-санитарных правил содержания скота, передержка выявленного больного поголовья скота;
- отсутствие законодательной базы по изъятию у населения выявленного больного скота; слабая экономическая поддержка собственников скота при необходимости проведения ими дорогостоящих противобруцеллезных мероприятий;
- ввоз сельскохозяйственных животных из сопредельных, неблагополучных по бруцеллезу регионов без обследования и соблюдения сроков карантина;
- отсутствие настороженности у медицинских работников в отношении бруцеллеза;
- отсутствие в ряде случаев у лиц с положительными серологическими реакциями на бруцеллез полного клинического и повторного лабораторного обследования, что влечет за собой

высокий процент выявления заболевания уже в хронической стадии и резидуальном периоде.

Заключение

На территории Омской области в период 2008–2019 гг. сохраняется неблагоприятная обстановка по бруцеллезу, на протяжении многих лет показатели заболеваемости превышают общероссийские. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в ликвидации данного заболевания совместными усилиями медицинских и ветеринарных служб, проблема бруцеллеза в Омской области оконча-

тельно не решена. Продолжают регистрироваться случаи впервые выявленного хронического и вспышки острого бруцеллеза среди людей. С учетом клинко-эпидемиологических особенностей и тенденций к хронизации бруцеллезной инфекции следует ожидать рост количества больных, требующих проведения оздоровительных и профилактических мероприятий.

Для объективной оценки эпидемиологической ситуации требуется пересмотр статистических форм регистрации случаев бруцеллеза с указанием клинических вариантов болезни.

Литература / References:

1. Лямкин Г.И., Пономаренко Д.Г., Худолеев А.А., Вилинская С.В., Зайцев А.А., Куличенко А.Н. Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в Российской Федерации и государствах-участников Содружества Независимых государств. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016;1(14):68-74 [Liamkin GI, Ponomarenko DG, Khudoleev AA, Vilinskaya SV, Zaytsev AA, Kulichenko AN. The epidemiological situation of brucellosis the Russian Federation and the member states of the Commonwealth of Independent States. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2016;1(14):68-74 (in Russ.).]
2. Желудков М.М., Цирельсон Л.Е., Кулаков Ю.К., Хадарцев О.С., Горшенко В.В., Иванова А.А. Эпидемиологические проявления бруцеллеза в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;6(49):23-28 [Zheludkov MM, Tsirelson LE, Kulakov YuK, Hadartsev OS, Gorshenko VV, Ivanova AA. Epidemiological manifestations of brucellosis in Russia. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2009;6(49):23-28. (in Russ.).]
3. Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Кутырев В.В., Топорков В.П., Карнаузов И.Г., Топорков А.В., Шиянова А.Е., Удовиченко С.К., Куклев Е., Кедрова О.В., Дмитриева Л.Н., Раздорский А.С., Скаленко С.Ю., Шилова Л.Д. *Санитарная охрана территории Российской Федерации в современных условиях*. Саратов: ООО «Буква»; 2014 [Onishchenko GG, Smolensky VYu, Ezhlova EB, Demina YuV, Pakskina ND, Kuttyrev VV, Toporkov VP, Karnaukhov IG, Toporkov AV, Shiyanova AE, Udovichenko SK, Kuklev EV, Kedrova OV, Dmitrieva LN, Razdorsky AS, Scalenko SYu, Shilova LD. *Sanitary Protection of the Russian Federation Territory in Current Conditions*. Saratov: Bukva; 2014. (in Russ.).]
4. Сафонов А.Д., Пневский Ю.А., Нурпейсова А.Х. Бруцеллез – актуальная зоонозная инфекция на территории Омской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017;22(3):134-138. [Safonov AD, Pnevskiy YuA, Nurpeysova AKh. Brucellosis - acute zoonotic infection on the territory of the Omsk region. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2017;22(3):134-138. (in Russ.).]
5. Еренев С.И., Демченко В.Г., Плотникова О.В. Сафонов А.Д., Рудаков Н.В., Гордиенко Л.Н., Пономарева О.Г., Тархов А.Е. *Санитарно-гигиенические и клинко-иммунологические аспекты профессионального бруцеллеза в современных условиях*. Санкт-Петербург: Издательство ТЕССА; 2014. [Ereniev SI, Demchenko VG, Plotnikova OV, Saphonov AD, Rudakov NV, Gordienko LN, Ponomaryova OG, Tarkhov AE. *Sanitary-hygienic and clinical immunological aspects of occupational brucellosis in modern conditions*. Sankt-Peterburg: TESSA; 2014. (in Russ.).]

Сведения об авторах

Нурпейсова Алия Хаиргельдыновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина 12); старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики с группой клещевых боррелиозов ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, ул. Мира 7).
Вклад в статью: разработка дизайна исследования, обобщение материала, расчет статистических показателей, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-3081-4366

Рудаков Николай Викторович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых

Authors

Dr. Aliya H. Nurpeysova, PhD, Teaching Assistant of the Infectious Diseases Department, Omsk State Medical University (12, Lenina street, Omsk, 644099, Russian Federation); Senior Research Fellow of the Molecular Diagnostics Laboratory, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections (7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation).
Contribution: design the study, performed statistical analysis, wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3081-4366

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, DSc, Professor, Director, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections (7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation) Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina street, Omsk, 644099, Russian Federation).

инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, ул. Мира 7); заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина 12).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, корректировка статьи.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Пневский Юрий Александрович, заместитель начальника отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территорий Управления Роспотребнадзора по Омской области (644001, Россия, г. Омск, ул. 10 лет Октября 98).

Вклад в статью: сбор и анализ данных, корректировка статьи.

ORCID: 0000-0002-3943-8080

Березкина Галина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией зоонозных инфекций, ведущий научный сотрудник ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, ул. Мира 7).

Вклад в статью: анализ данных, корректировка статьи.

ORCID: 0000-0001-9418-5138

Старостина Ольга Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы паразитарных болезней ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, ул. Мира 7).

Вклад в статью: анализ данных, корректировка статьи.

ORCID: 0000-0002-2436-6790

Зеликман Светлана Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, ул. Мира 7); аспирант кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина 12).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-8284-1684

Силаева Валерия Валентиновна, врач инфекционист БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Д.М. Далматова» (644010, Россия, г. Омск, ул. Лазо 2); ассистент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина 12).

Вклад в статью: анализ карт стационарных больных бруцеллезом.

ORCID: 0000-0002-9874-0984

Contribution: design the study, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Dr. Yuri A. Pnevsky, Deputy Head of the Department of Transport Supervision and Sanitary Protection of Territories of the Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Omsk Region (98, 10 Let Oktyabrya Street, Omsk, 644001, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3943-8080

Dr. Galina V. Berezkina, PhD, head of the laboratory of zoonotic infections, leading researcher, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections (7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation).

Contribution: data analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9418-5138

Dr. Olga Yu. Starostina, PhD, Leading Researcher at the Parasitology Group, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections (7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation).

Contribution: data analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2436-6790

Dr. Svetlana Yu. Zelikman, Junior Researcher, Laboratory of Zoonotic Infections, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections (7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation); Postgraduate Student, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: data collection.

ORCID: 0000-0002-8284-1684

Dr. Valeria V. Silaeva, infectious disease specialist, Infectious Clinical Hospital No. 1 named after Dalmatova DM (2, Lazo Street, Omsk, 644010, Russian Federation); Assistant of the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University (12, Lenina street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: data collection and analysis.

ORCID: 0000-0002-9874-0984

Статья поступила: 21.02.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 21.02.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-78-93>

КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ БИОНЫ: НА ПУТИ К ФОРМИРОВАНИЮ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОНЦЕПЦИИ

КУТИХИН А.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
г. Кемерово, Россия

Резюме

Перенасыщение крови ионами кальция и фосфора ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, однако патофизиологические основы данной клинико-эпидемиологической связи остаются неясными. В ответ на превышение физиологических уровней кальция и фосфора в результате действия минерального шаперона фетуина-А происходит агрегация избыточных минеральных ионов в кальций-фосфатные бионы (КФБ), которые далее необратимо интернализуются эндотелиальными клетками, вызывая пермеабиллизацию их лизосомальной мембраны и приводя к неспецифическому провоспалительному ответу и клеточной гибели. В сочетании данные процессы приводят к формированию патологического микроокружения, потенцирующего развитие дисфункции эндотелия, остеохондрогенного фенотипического сдвига сосудистых гладкомышечных клеток и воспаления адвентиции; данные последствия, в свою очередь, вызывают формирование неинтимы и кальцификацию меди. Хотя корреляция между повышенным уровнем КФБ в крови и повышенным риском сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти впервые была выявлена у пациентов с хронической болезнью почек, последние исследования указывают на ее присутствие и у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и без почечной дисфункции, предполагая общий и единый патофизиологический механизм.

В данном обзоре обсуждаются существующие данные о формировании КФБ и их влиянии на развитие различных сердечно-сосудистых заболеваний, методы, которыми они исследуются, и недостатки моделей, применяемых на сегодняшний день для оценки их патофизиологических эффектов и механизмов потенцирования сердечно-сосудистых патологий. Также обсуждается диагностическая значимость измерения уровня КФБ в сыворотке крови и терапевтический потенциал различных видов специфической терапии для когорты пациентов с хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца и ишемией головного мозга.

Ключевые слова: кальций-фосфатные бионы; минеральный гомеостаз; хроническая болезнь почек; сердечно-сосудистые события; дисфункция эндотелия; кальцификация сосудов; атеросклероз.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Для цитирования:

Кутихин А.Г. Кальций-фосфатные бионы: на пути к формированию патогенетической концепции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-78-93>

*Корреспонденцию адресовать:

Кутихин Антон Геннадьевич, 6650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, E-mail: antonkutikhin@gmail.com
©Кутихин А.Г.

ORIGINAL RESEARCH

CALCIUM PHOSPHATE BIONS: TOWARDS A PATHOGENETIC CONCEPT

ANTON G. KUTIKHIN

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Supersaturation of blood with calcium and phosphate is associated with higher risk of major adverse cardiovascular events; however, pathophysiological basis of such association remains unclear. Upon an excess of serum calcium and phosphate, mineral chaperone fetuin-A aggregates mineral ions into calcium phosphate bions (CPB, alternatively termed calciprotein particles), which are irreversibly internalised by endothelial cells causing lysosome membrane permeabilisation, non-specific inflammatory response and cell death. Altogether, these processes contribute to pathological microenvironment potentiating endothelial dysfunction, osteochondrogenic differentiation of vascular smooth muscle cells, and adventitial inflammation which in turn culminate into intimal hyperplasia and medial arterial calcification. Albeit the correlation between increased CPB count in the blood and higher risk of cardiovascular events/cardiovascular death has initially been found in patients with chronic kidney disease, recent investigations suggest similar scenario in patients with arterial hypertension and coronary artery disease without renal dysfunction testifying to the general pathophysiological mechanism. Here we dis-

cuss the existing data on how CPB do form and how they affect the development of cardiovascular disease. We further consider advantages and shortcomings of the relevant experimental models as well as diagnostic significance of measuring CPB in the serum and clinical potential of anti-CPP therapies for the patients with chronic kidney disease, coronary artery disease, and cerebrovascular disease.

Keywords: calcium phosphate bions; mineral homeostasis; chronic kidney disease; cardiovascular events; endothelial dysfunction; vascular calcification; atherosclerosis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 “Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors”.

For citation:

Anton G. Kutikhin. Calcium phosphate bions: towards a pathogenetic concept. *Fundamental and clinical medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-78-93>

****Corresponding author:**

Dr. Anton G. Kutikhin., 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation. E-mail: antonkutikhin@gmail.com

© Dr. Anton G. Kutikhin

Природа и биологический
смысл кальций-фосфатных
бионов

Из клинических исследований достаточно давно известно, что повышенный уровень ионов кальция и фосфора в крови ассоциирован с атеросклерозом и его клиническими проявлениями (ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу и заболеваниями

периферических артерий) [1, 2, 3]. Кроме того, сниженный уровень ингибиторов эктопической кальцификации фетуина-А и альбумина в крови также ассоциирован с повышенным риском развития ишемической болезни сердца [4, 5]. В то же время свободные ионы кальция и фосфора могут приводить к прямой кальцификации средней оболочки сосудов (медии), однако не вызывают собственно атеросклероза [6, 7] — хронического воспалительного процесса, ха-

[◀ English](#)

рактеризующегося формированием гетерогенных бляшек из клеток, внеклеточного матрикса и липидов во внутренней оболочке артерий [8, 9]. При критическом сужении артериального просвета или разрыве бляшки с последующим тромбозом происходит критическое падение уровня необходимого кровотока, что приводит к острому несоответствию объема поступающего в ткани кислорода необходимому для поддержания их жизнеспособности объему [8, 9]. Клинически это проявляется инфарктом миокарда (при нарушении сердечного кровотока), острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (при нарушении церебрального кровотока) и заболеваниями периферических артерий [8, 9].

Ингибирование кальцификации меди в крови осуществляется за счет функционирования ряда белков, при этом три различных механизма связывания кальция представлены альбумином, остеонектином и фетуином-А [10]. Альбумин связывает ионизированный кальций посредством множественных отрицательно заряженных аминокислот на своей поверхности, а остеонектин – при помощи EF-руки, специфического белкового домена [10]. Связывание кальция фетуином-А обусловлено отрицательными зарядами β -слоя домена D1, которые занимают места фосфатных групп в кристаллах гидроксиапатита [10]. Таким образом, альбумин и остеонектин связывают свободный кальций с низкой и высокой аффинностью соответственно, а фетуин-А отвечает за высокоаффинное связывание фосфата кальция [10]. Кроме альбумина, остеонектина и фетуина-А в систему эндогенных ингибиторов внескелетной кальцификации также входят матриксный Gla-белок и Gla-богатый белок, относящиеся к семейству витамин К-зависимых белков и содержащих 5 и 15 групп γ -карбоксилированного глутамата (Gla) соответственно [11–13]. Образующие в результате витамин К-зависимой посттрансляционной модификации (γ -карбоксилирования) Gla-группы позволяют этим белкам связывать как ионизированный кальций, так и кальций в составе различных химических соединений [14–17]. Другой ингибитор эктопической кальцификации – трансмембранный белок Klotho является корецептором для фактора роста фибробластов-23, снижая реадсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек и синтез кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D) [18]. В свою очередь остеопротеге-

рин является нейтрализующим рецептором для RANK-лиганда [19] и за счет этого препятствует остеокластной дифференцировке и дезинтеграции костного материала остеокластами, предотвращая развитие остеопенического синдрома [20, 21]. Несмотря на то, что механизм антикальцифицирующего действия остеопонтина неясен, его роль в поддержании минерального гомеостаза также считается доказанной [22, 23].

Помимо указанных белков к эндогенным ингибиторам эктопической минерализации относятся неорганический пирофосфат, образующийся при гидролизе АТФ эктонуклеотидпирофосфатазами/фосфодиэстеразами, состоящий из связанных гидролизуемым эфиром двух фосфатных групп и препятствующий нуклеации аморфного фосфата кальция, его кристаллизации до гидроксиапатита, а также ингибирующий рост кристаллов гидроксиапатита путем связывания с его поверхностью [13].

В свою очередь, связывание фосфата кальция основным ингибитором внескелетной минерализации фетуином-А также осуществляется по двум различным механизмам [26]. Первым из них является стабилизация мономерами фетуина-А субнаноразмерных кластеров фосфата кальция [26]. Несмотря на теоретическую возможность их физико-химической характеристики методами высокоразрешающей электронной микроскопии и элементного анализа, на данный момент изучение роли таких кластеров в нормальной и патологической физиологии представляется технически затруднительным вследствие их чрезвычайно малой размерности, не позволяющей проводить биологические эксперименты на должном уровне. Вторым механизмом связывания фетуином-А фосфата кальция является формирование кальций-фосфатных бионов (КФБ) – кристаллических частиц гидроксиапатита и карбонат-гидроксиапатита 80-500 нм в диаметре, имеющих губчатую структуру и включающих в себя еще ряд белков сыворотки крови [10, 24-30]. Таким образом, при избытке ионов кальция и фосфора или нарушении их выведения КФБ способны накапливаться в крови человека [29, 30]. В целом семейство бионов представляет собой минерало-органические частицы, формирующиеся в биологических жидкостях при их перенасыщении определенными катионами и анионами [29, 30].

В экспериментах нашей группы [30] было показано, что при добавлении в культураль-

ную среду КФБ не происходит кальцификации используемого для изготовления биопротезов бычьего и свиного перикарда независимо от способа его химической обработки, в то время как обогащенная солями кальция и фосфора среда приводит к формированию массивных минеральных отложений. Кроме того, внутривенное введение КФБ не вызывало гипертрофии интимы брюшной аорты крыс [30], что также косвенно демонстрирует их неспособность индуцировать формирование очагов эктопической (в частности, сосудистой) кальцификации. Данные результаты подтвердили гипотезу о том, что формируемые эндогенно при перенасыщении крови ионами кальция и фосфора КФБ являются механизмом защиты от прямой эктопической кальцификации тканей, в том числе препятствуя патологической минерализации элементов системы кровообращения [29, 30].

Клиническое значение КФБ

Вместе с тем было выявлено, что КФБ выделяются из приблизительно 75% атеросклеротических бляшек крупных артерий человека, оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки *in vitro*, стимулируют выделение ими провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8, а при предварительном повреждении интимы брюшной аорты крыс баллоном вызывают ее гипертрофию, являющуюся характерным признаком атеросклероза [30]. Таким образом, защищая организм от «большого зла» – быстрой и массивной кальцификации сосудов [31, 32], КФБ тем не менее потенциально могут являться одним из триггеров атеросклероза.

Поскольку атеросклероз продолжает оставаться ведущей причиной смерти как в развитых, так и в развивающихся странах [33], а повреждение внутренней выстилки артерий (эндотелия) является обязательным условием для его развития [34, 35], изучение триггеров дисфункции и повреждения эндотелия имеет достаточно большую актуальность. Вместе с тем при повреждении стенки сосуда со стороны просвета различными агентами первичный клеточный ответ поступает в том числе со стороны адвентиции [36]. В результате воздействия различных провоспалительных молекул [37], поступающих из системного кровотока посредством парацеллюлярного транспорта к *vasa vasorum* и лимфатическим сосудам адвен-

тиции [37, 38], осуществляется активация адвентициальных фибробластов с формированием синтетически активных миофибробластов, пролиферация миофибробластов и их миграция из адвентиции в сторону просвета сосуда [39, 40], а также увеличивается количество макрофагов, лимфоцитов [41, 42] и *vasa vasorum* (система сосудов, ответственная за кровоснабжение стенки основного сосуда) [43], что в конечном счете ведет к образованию неинтимы. Также стоит отметить, что большое скопление лимфоцитов в адвентиции при воспалении вызывает образование лимфоидных фолликулов [36]. Увеличение количества *vasa vasorum* влечет за собой повышенную секрецию эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, способствующих прикреплению моноцитов к эндотелию и их миграции в интиму с последующей дифференцировкой в макрофаги и образованием пенных клеток [36]. Все вышеуказанное позволяет предположить, что воздействие КФБ также может вызывать определенный патологический ответ не только со стороны просвета сосуда, но и в адвентиции.

Ранее сферические наночастицы гидроксиапатита были идентифицированы в коронарных артериях и аорте пациентов с атеросклерозом [44], а также в аорте и подвздошных артериях больных с уремией, являющейся фактором риска развития атеросклероза [45, 46]. Клиническая значимость феномена образования КФБ в крови также обусловлена повышенной склонностью сыворотки крови пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью и больных артериальной гипертензией к формированию КФБ в сравнении с сывороткой условно здоровых доноров крови [47]. Кроме того, повышенная склонность сыворотки крови к формированию КФБ ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4 стадий [48], а также у больных терминальной хронической почечной недостаточностью [49], включая перенесших трансплантацию почки [50–52]. При этом пациенты с увеличенной склонностью сыворотки крови к формированию КФБ характеризуются повышенным риском смерти как от всех, так и отдельно от сердечно-сосудистых причин [50–52], а также повышенным риском развития инфаркта миокарда и заболеваний периферических артерий [49]. Последние исследования также демонстрируют, что повышен-

ная склонность сыворотки к формированию КФБ ассоциирована с более выраженным коронарным кальцинозом и более высоким риском прогрессирования этого патологического процесса у пациентов с хронической почечной недостаточностью на различных стадиях, исключая начальную и терминальную [53]. Это косвенно подтверждается данными о том, что высокое содержание КФБ в системном кровотоке может служить суррогатным маркером коронарного атеросклероза, коррелируя как с объемом бляшки в целом, так и с объемом ее липидного компонента, а также превалируя у пациентов с острым коронарным синдромом в сравнении с субъектами со стабильной стенокардией [54].

Кроме того, в последних исследованиях удалось успешно детектировать КФБ в сыворотке крови пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью [55] и преддиализной ее стадией [56, 57] при помощи проточной цитометрии с использованием специфичных к фосфату кальция и клеточным мембранам флуоресцентных маркеров [55, 56] и динамического рассеяния света [57]. Проточная цитометрия при помощи аналогичного окрашивания также позволила детектировать КФБ в перитонеальном диализате пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью [58]. Электронная и атомно-силовая микроскопия являются альтернативным методом детекции КФБ в осадке после центрифугирования сыворотки пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью [57, 59–61], однако данные методы в силу трудоемкости и относительной малодоступности едва ли могут быть применены в клинической практике.

Идентификация КФБ как биомаркера и тем более – как пускового фактора дисфункции и повреждения эндотелия требует предложения способов их элиминации из системного кровотока после выполнения ими своей защитной функции – нейтрализации избыточных ионов кальция и фосфора. В этом отношении интересны результаты рандомизированного клинического испытания TACT (Trial to Assess Chelation Therapy), которое включило 1708 пациентов (50 лет и старше) с инфарктом миокарда в анамнезе, получавших (839 больных) или не получавших (869 больных) в течение 30 недель 40 внутривенных инфузий объемом 500 мл, включавших 3 г динатриевой соли этилендиаминтетра-

уксусной кислоты (1,5 г/л) как хелатирующего агента в сочетании с витаминной и электролитной смесью. У получавших указанную терапию пациентов в 1,22 раза реже регистрировалась первичная комбинированная конечная точка (в которую входили летальный исход независимо от причины, повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, коронарная реваскуляризация или госпитализация по поводу стенокардии) [62]. Данный эффект был особенно выражен на когорте пациентов с сахарным диабетом, первичная комбинированная конечная точка у которых отмечалась в 1,69 раза реже [63], и на субкогорте пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями периферических артерий, являющихся клиническим проявлением мультифокального атеросклероза, у которых снижение частоты первичной комбинированной конечной точки достигло 1,92 раза [65]. Эти результаты приобретают особый интерес в свете того, что пик формирования КФБ в крови приходится на первые 2 часа после приема пищи; таким образом, существует ассоциативная связь между постпрандиальной гликемией и образованием КФБ [64]. Положительным эффектом протестированного в исследовании TACT режима терапии также является его безопасность [66]. В то же время низкая биодоступность динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты при пероральном употреблении (около 5%) [67] существенно ограничивает ее клиническое применение, а внутривенный путь введения лекарственных средств в регулярной терапевтической практике в настоящее время считается сопряженным с достаточно высоким риском осложнений.

Таким образом, как с позиции частной патологической физиологии и фундаментальной кардиологии, так и с клинической точки зрения представляется важным подробное изучение механизмов патогенного, а в особенности – эндотелиотоксического действия КФБ, поскольку именно эндотелиальные клетки непосредственно контактируют с находящимися в системном кровотоке минерало-органическими частицами.

Физико-химические свойства КФБ и их связь с их патогенными эффектами

Проведенные ранее эксперименты позволили предположить, что при умеренном перенасыщении крови ионами кальция и фосфора могут образовываться КФБ сферической формы, а

при тяжелом перенасыщении – КФБ игольчатой формы [68, 69]. При этом известно, что форма наночастиц гидроксиапатита является одним из основных факторов, определяющих их токсичность; в частности, наночастицы игольчатой формы значительно токсичнее сферических [70–72], причем данная зависимость также характерна и для других типов наночастиц, не являясь специфичной для гидроксиапатита или форм фосфата кальция в целом [73]. Токсичность кристаллов гидроксиапатита определяется в том числе другими физико-химическими параметрами, такими как размерность [69, 70, 74], степень кристалличности [75], площадь поверхности [76], соотношение продольного и поперечного диаметров [76], а также наличие или отсутствие белковой оболочки [59]. Интересно, что значение для цитотоксичности КФБ имеют даже на первый взгляд незначительные различия их формы; так, игольчатые КФБ токсичнее палочковидных [76].

В целом принято считать, что токсичность наночастиц является мультифакториальным феноменом и определяется их размерностью, формой, степенью кристалличности, зарядом и площадью поверхности, а также минеральным и органическим составом [77–79]. Надлежащая характеристика физических и химических свойств бионов требует сочетания современных методов визуализации и химического материаловедения, включая электронную и атомно-силовую микроскопию, динамическое и электрофоретическое рассеяние света, методы элементного анализа и определения функциональных групп, рентгеновскую дифрактометрию, аналитический электрофорез и хромато-масс-спектрометрию [77–79]. Важными особенностями физико-химического анализа бионов являются необходимость использования электронной и атомно-силовой микроскопии высокого разрешения, а также оценки органического профиля, так как бионы характеризуются адсорбцией макромолекул из окружающей биологической жидкости [80–82]. Кроме того, при перенасыщении окружающей среды определенными ионами может происходить смена входящих в состав бионов функциональных групп; так, искусственно синтезированные кальций-карбонатные и кальций-сульфатные бионы могут переходить в КФБ при перенасыщении среды фосфат-анионом посредством реакций ионного обмена, а также путем растворения и повторной преципитации, однако реле-

вантность этих экспериментов происходящим *in vivo* биохимическим процессам остается неясной [83].

В то же время результаты приведенных выше работ существенно различаются в зависимости от сочетания указанных факторов. К примеру, окруженные белковой оболочкой сферические наночастицы гидроксиапатита (КФБ) менее 300 нм в диаметре не вызывали выброса активных форм кислорода или выделения провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β в экспериментах на линии макрофагов человека THP-1 [69] в сравнении с микроразмерными (более 1 мкм) частицами, в то время как сферические наночастицы гидроксиапатита без белковой оболочки диаметром около 100 нм, напротив, стимулировали выделение интерлейкина-1 β первичными полученными из костного мозга дендритными клетками мыши в сравнении с аналогичными частицами диаметром 20 и 100 мкм [70]. Частицы гидроксиапатита с меньшей степенью кристалличности были более токсичными для первичных клапанных интерстициальных и эндотелиальных клеток свиньи, чем более кристаллизированные частицы [75], однако для первичных аортальных гладкомышечных клеток человека состоящие из аморфного фосфата кальция частицы были нетоксичны, в отличие от кристаллов гидроксиапатита [84]. Кроме того, эксперименты на иммортализованных макрофагах крысы продемонстрировали, что именно кристаллические, но не аморфные КФБ способны вызывать опосредованное сигнальным путем Толл-подобных рецепторов выделение интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли [85]. Различия в форме и кристалличности КФБ также влияют на их интернализацию и распределение в организме, что с целью сохранения логичности описания их токсических эффектов и их механизмов будет описано в последующих разделах.

Патогенные эффекты КФБ *in vivo*

Возможность формирования КФБ на животной модели была впервые показана при курсовом введении ингибитора костной минерализации этидроната [86]. Подкожная инъекция этидроната крысам в дозировке 8 мг/100 г массы тела приводило к повышению уровня общего кальция в 1,8 раза (до 4,3 ммоль/л), фосфора в 1,6 раза (до 5,6 ммоль/л), а матриксного Gla-белка – в 25 раз (до 12 мкг/мл), что в ре-

зультате приводило к образованию в системном кровотоке минерало-органических наночастиц, на 80% состоявших из фетуина-А, на 18% – из минеральной составляющей и на 2% – из матриксного Gla-белка [86]. Максимальная концентрация КФБ в сыворотке наблюдалась через 6 часов после введения этидроната, при этом выведение КФБ осуществлялось в течение 24 часов [86]. Напротив, введение ингибиторов костной резорбции кальцитонина, алендроната, ибандроната и остеопротегерина предотвращало подобные эффекты этидроната, доказывая причинно-следственную связь между опосредованной функционированием остеокластов костной резорбцией, повышением уровня кальция и фосфора в крови и формированием КФБ [87, 88]. При помощи повышения дозировки этидроната до 32 мг/100 г массы тела удалось провести осаждение КФБ при помощи стандартного центрифугирования (16,000 x g), в то время как дозировка в 8 мг/100 г массы тела позволяла седиментировать КФБ лишь при ультрацентрифугировании (164,000 x g) [89]. Осаждение КФБ также возможно с использованием модели аденин-индуцированной почечной недостаточности крыс [90] и крыс, получающих питание с очень низким содержанием белка (2,5% вместо стандартных 19%) [91], что соответствует подобным клиническим сценариям. Последующий искусственный синтез *in vitro* подтвердил роль фетуина-А в формировании КФБ, воспроизведя полученные при введении этидроната крысам результаты [92].

Флюоресцентное мечение входящего в состав КФБ фетуина-А в процессе искусственного синтеза позволило установить, что период полувыведения КФБ из системного кровотока после их формирования составляет всего лишь 45 минут, при этом КФБ частично депонируются в клетках Купфера (резидентных макрофагах печени) уже через 2 минуты после введения, и период их полувыведения в них составляет 3 минуты [93] с практически полной элиминацией через 25 минут [85]; в то же время эксперименты с различными видами КФБ указывают на длительное задерживание флюоресцентного сигнала в клетках Купфера, не ослабевающее даже через 30 минут после введения, что может зависеть от степени кристалличности и вида фосфата кальция, входящего в состав КФБ [85]. Через 25 минут после инъекции высококристаллические КФБ также наблюдались и в эндотелиальных клетках синусоидных капил-

ляров печени [85]. В целом скорость элиминации КФБ в печени и участие эндотелиальных клеток синусоидных капилляров печени в этом процессе определялось их физико-химическими свойствами, что подчеркивает важность их изучения и детального описания протокола искусственного синтеза КФБ.

Отражаемый флюоресцентным сигналом максимум накопления КФБ в печени наблюдался через 30 минут после их внутривенного введения и составлял 31% от введенного количества частиц [93]. Кроме того, КФБ также частично депонировались в макрофагах краевой зоны селезенки, хотя в и полутора- или двукратно меньшем объеме по сравнению с печенью [93]. При этом нокаут гена скавенджер-рецептора AI/II существенно снижал эффективность выведения КФБ из системного кровотока макрофагами печени и селезенки [93]. В свою очередь, нокаут кодирующих фетуин-А и аполипопротеин Е генов у мышей способствовал развитию каротидных атеросклеротических бляшек, сопровождавшихся колокализацией CD68-положительных макрофагов и флюоресцентно меченных КФБ [93].

Внутривенное введение КФБ нормолипидическим крысам после баллонной ангиопластики провоцировало развитие концентрической или эксцентрической гипертрофии интимы, выражающейся в увеличении толщины отношения интимы к меди, уже через 5 недель после введения, однако эти результаты были получены на относительно небольшой выборке животных (n = 7 на группу) и поэтому нуждаются в подтверждении [30]. Аналогичные результаты были получены в предыдущих экспериментах на новозеландских белых кроликах, подвергшихся баллонной ангиопластике сонной артерии, однако в них объем выборки был еще меньшим (n = 2-3) [94] или эквивалентным (n = 7) [95]. Альтернативной моделью могли бы стать мыши с нокаутированными генами, кодирующими аполипопротеин Е или рецептор к липопротеинам низкой плотности, которые вследствие этого обладают врожденной склонностью к развитию атеросклероза, однако в этом случае представляется невозможным отдифференцировать атеросклеротические очаги, сформированные в результате воздействия КФБ. В то же время, возможно, имело бы смысл оценить общий объем атеросклеротического поражения при помощи тотального окрашивания аорты специфичными к липидам кра-

сителями (к примеру, Oil Red). В целом исследований по токсичности КФБ *in vivo* было проведено немного, и особенности формирования неоинтимы при их внутривенном введении, а также способность КФБ вызывать гипертрофию интимы *per se* (без предварительного повреждения артерии) остаются неясными, требую дальнейшего изучения. Также неясно, влияют ли КФБ на развитие воспаления в адвентиции и периваскулярной жировой ткани, которое вносит существенный вклад в развитие атеросклероза наряду с происходящими в неоинтими процессами [36]. Наконец, остается неизвестным, различается ли выраженность патогенных эффектов КФБ в сосудистых сегментах с ламинарным и турбулентным кровотоком.

Патогенные эффекты КФБ *in vitro*

Цитотоксическое действие КФБ было убедительно показано в ряде работ на различных клеточных линиях, включая эндотелиальные клетки [30], сосудистые гладкомышечные клетки [96] и макрофаги [59, 69]. Воздействие КФБ вызывало повышение уровня расщепленных форм ключевых ферментов внутреннего пути апоптоза каспазы-9 и каспазы-3, а также расщепленной формы субстрата каспазы-3 поли(АДФ-рибоза)полимеразы-1 в эндотелиальных клетках [30], в то время как предварительная обработка макрофагов ингибитором каспаз z-VAD-fmk препятствовала индуцируемой КФБ клеточной гибели [59]. В соответствии с современной классификацией путей клеточной смерти [97] можно предположить, что клеточная гибель при воздействии КФБ действительно идет по внутреннему пути апоптоза, однако проведенные эксперименты не позволяют исключить и других вариантов, в частности, лизосомально-опосредованной клеточной смерти. В то же время КФБ демонстрировали меньшую токсичность для макрофагов в сравнении с кристаллами чистого гидроксиапатита, что свидетельствует в пользу протективной роли входящих в их состав белков (альбумина, фетуина-А и других), в том числе покрывающих их [59].

В качестве морфологического субстрата цитотоксичности КФБ была предположена их интернализация, что было подтверждено при помощи просвечивающей электронной микроскопии после добавления КФБ к культурам иммортализованных венозных эндотелиальных клеток человека [30], первичных аортальных

гладкомышечных клеток свиньи [96] и иммортализованных макрофагов мыши [59]. Предварительная обработка клеток ингибитором полимеризации актина цитохалазином D или ингибитором клатрин-опосредованного эндоцитоза хлорпромазином снижало эффективность интернализации КФБ первичными макрофагами мыши, дифференцированными из соответствующих прогениторов костного мозга, в то время как воздействие ингибитора кавеол-опосредованного эндоцитоза генистеина и ингибитора макропиноцитоза 5-(N,N-диметил)амилорида не оказывало подобного эффекта [93]. Более подробная расшифровка механизма интернализации КФБ показала, что ингибирование опосредующей передачу сигнала при Fcγ-рецептор-опосредованном эндоцитозе фосфоинозитол-3-киназы Ly294002 гидрохлоридом, блокировка активности маннозосвязывающего рецептора маннаном и связывание рецептора конечных продуктов гликирования гликированным сывороточным альбумином также не влияла на интернализацию КФБ вышеуказанной линией первичных макрофагов [93].

В то же время ингибирование скавенджер-рецепторов полиинозиновой кислотой частично препятствовало интернализации КФБ, предполагая их активную роль в этом процессе с учетом участия клатрина и полимеризации актина [93]. Блокирование широкого спектра скавенджер-рецепторов (рецепторов комплемента 3 типа, CD16/CD32, Толл-подобного рецептора 2, Толл-подобного рецептора 4, CD36 и сиалоадгезина) посредством специфических антител не выявило изменений в динамике интернализации КФБ макрофагами, как и нокаут генов, кодирующих CD36, Fcγ-рецептор, аннексины A5 и A6, а также галектины 1 и 3 [93]. Ключевая роль в интернализации КФБ принадлежала скавенджер-рецептору AI/II, нокаут гена которого либо конкурентное связывание со специфическим лигандом ацетилированным липопротеином низкой плотности снижал эффективность этого процесса макрофагами в полтора-два раза [93]. Данные результаты были в дальнейшем подтверждены другой научной группой, в экспериментах которой как полиинозиновая кислота, так и блокада скавенджер-рецептора AI/II специфическим антителом существенно снижали эффективность интернализации КФБ, частично спасали макрофаги от вызываемой КФБ клеточной гибели и снижали выделение ими фактора некроза опухоли [59]. В то же время

воздействие КФБ само по себе провоцировало дозо- и времязависимое увеличение экспрессии этого рецептора на плазматической мембране макрофагов независимо от их апоптоза, запуска таким образом механизм положительной обратной связи, обуславливающей регуляцию их ускоренной интернализации в аутокринной манере и объясняющей таким образом их высокую цитотоксичность [59]. Специфичность такого эффекта КФБ на молекулярном уровне было подтверждено его неизменностью при добавлении к клеточным культурам ингибитора каспаз z-VAD-fmk [59].

Дальнейшие эксперименты на клеточных культурах продемонстрировали, что объем интернализации КФБ может зависеть от их физико-химических свойств, в частности, формы (сферическая или веретеновидная) и степени их кристалличности [85]. Кроме того, дифференцированные из прогениторов костного мозга первичные макрофаги мыши и первичные эндотелиальные клетки пупочной вены человека характеризовались различной способностью к интернализации вышеуказанных типов КФБ – макрофаги были склонны к интернализации веретеновидных высококристаллических КФБ, в то время как эндотелиальные клетки, напротив, интернализировали сферические низкокристаллические КФБ [85]. Аналогичные результаты были получены на первичных макрофагах человека, дифференцированных из моноцитов, и первичных аортальных эндотелиальных клетках человека [85]. Нокаут гена сквенджер-рецептора AI/II или их блокада соответствующим антителом снижали эффективность интернализации веретеновидных высококристаллических КФБ, однако не влияли на интернализацию сферических низкокристаллических КФБ [85]. Это, в свою очередь, позволило предположить, что КФБ с разными физико-химическими свойствами связываются различными рецепторами, экспрессия которых существенно зависит от типа клеток [85]. В то же время предварительная обработка клеточных культур цитохалазином D, хлорпромазином или полиинозиновой кислотой снижала эффективность интернализации КФБ независимо от их физико-химических свойств [85]. Таким образом, за связывание разных типов КФБ могут быть ответственны различные рецепторы, однако после этого механизм эндоцитоза и внутриклеточного мета-

болизма КФБ является универсальным и поэтому в значительной степени менее зависимым от типа клеток.

Центральную роль в развитии дисфункции эндотелия и нарушении сосудистого гомеостаза играет изменение паракринного профиля эндотелиальных клеток, сопровождающееся выделением провоспалительных цитокинов и сдвигом профиля секретируемых в микроокружение внеклеточных везикул [9, 34, 35, 98, 99]. В настоящее время считается доказанным усиление выделения ряда цитокинов различными типами клеток под воздействием КФБ, включая эндотелиальные [30], сосудистые гладкомышечные [84, 100, 101] и макрофаги [59, 69, 85]. При этом спектры цитокинов, повышено выделяемых указанными видами клеток, частично перекрываются: эндотелиальные клетки независимо от линии характеризуются увеличенной секрецией интерлейкина-6 и интерлейкина-8 [30], сосудистые гладкомышечные клетки – интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли [84, 100, 101], а макрофаги – интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли [59, 69, 85]. Нокаут гена, кодирующего Толл-подобный рецептор 4, приводил к почти полному отсутствию выделения приведенных цитокинов макрофагами как в контрольной культуре, так и при воздействии КФБ, что свидетельствует о его ключевой роли в этом процессе [85]. Интересно, что выделение цитокинов макрофагами также зависело от физико-химических свойств КФБ: сферические низкокристаллические КФБ вызывали повышенную секрецию фактора некроза опухоли, а веретеновидные высококристаллические – интерлейкина-1 β [85]. Выделение провоспалительных цитокинов различными типами клеток сосудистой стенки приводит к их паракринному влиянию друг на друга, что в конечном счете в сочетании с возможным изменением профиля секреции внеклеточных везикул создает провоспалительное микроокружение, способствующее формированию неоинтимы [9, 34, 35, 98, 99].

Одним из ведущих механизмов формирования неоинтимы является пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток, в патологических условиях меняющих фенотип с сократительного на синтетический и вследствие этого активно синтезирующих белки экстрацеллюлярного матрикса [102, 103], что в том числе вызывается воздействием КФБ [30]. При этом нарушения местного и системного фос-

форнокальциевого гомеостаза способны приводить к биоминерализации неоинтимы, обусловленной остеогенной дифференцировкой сосудистых гладкомышечных клеток [102-105]. В свою очередь, остеогенная дифференцировка сосудистых гладкомышечных клеток может вызываться непосредственно повышением ионов кальция и фосфора в микроокружении [102], индуцироваться содержащими кальций и фосфаты внеклеточными везикулами, дополнительно генерирующими ионы фосфора за счет эктонуклеотидаз (к примеру, щелочной фосфатазы или 5'-нуклеотидазы) и несущими на своей мембране высокоаффинные к ионам кальция аннексины A2, A5 и A6 [106, 108] или вызываться воздействием КФБ [60, 84, 96, 109, 110]. Данное направление клеточной трансдифференцировки сопровождается постепенным снижением экспрессии гладкомышечных маркеров (альфа-гладкомышечный актин, тяжелые цепи миозина гладких мышц, смузелин, кальпонин) и усилением остеогенных маркеров (остеопонтин, остеокальцин, щелочная фосфатаза, коллаген II и X типа) и управляется транскрипционными факторами RUNX2, Osterix, MSX2 и SOX9 [102]. Кроме того, при остеогенной дифференцировке сосудистых гладкомышечных клеток отмечается повышенная секреция провоспалительных цитокинов [102, 103], что также наблюдалось при воздействии на них КФБ [84, 100, 101].

В частности, добавление КФБ к первичным аортальным гладкомышечным клеткам человека приводило к дозозависимому формированию связанных с клетками кальцификатов в течение суток, причем данный процесс был сопряжен с клеточной жизнедеятельностью, сопровождался интернализацией КФБ и не был характерен для фиксированных параформальдегидом клеток [60, 84, 109]. Кальцификация первичных аортальных гладкомышечных клеток человека ускорялась в присутствии рекомбинантного фактора некроза опухоли, который также выделялся ими в результате экспозиции КФБ, и ингибировалась нокдауном гена, кодирующего этот белок, и гена соответствующего рецептора [84], а также добавлением к клеткам донора обладающего вазо- и цитопротективным действием сульфида водорода гидросульфида натрия [109]. Элиминация КФБ из сыворотки крови пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью предотвращала ее прокальцифицирующее влия-

ние на первичные аортальные гладкомышечные клетки человека, также снижая выделение ими интерлейкина-1 β и циклооксигеназы-2 [60]. Напротив, добавление выделенных из сыворотки крови данных пациентов КФБ к сыворотке крови от контрольных пациентов стимулировало остеогенную дифференцировку аортальных гладкомышечных клеток и выброс ими провоспалительных цитокинов в микроокружение [60]. В свою очередь, эти эффекты нейтрализовывались при добавлении к сыворотке γ -карбоксилированного Gla-богатого белка [60]. В то же время эти данные являются противоречивыми, и в некоторых исследованиях КФБ не вызывали выраженной клеточно-опосредованной кальцификации как иммортализованных аортальных гладкомышечных клеток мыши, так и клеток остеосаркомы человека [110]. Более того, добавление КФБ к клеткам остеосаркомы даже замедляло их минерализацию за счет аккумуляции растворенного кальция и фосфора [110]. Динамика клеточно-опосредованной вызываемой КФБ кальцификации может также варьировать от суток [60, 109] до 28 дней [96].

Несмотря на доказанную токсичность КФБ для эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, их роль в нарушении сосудистого гомеостаза остается в значительной степени нерасшифрованной. В частности, остается неизвестным их влияние на некоторые клеточные популяции адвентиции (лимфоциты, фибробласты, первичные адвентициальные макрофаги), а также на периваскулярные адипоциты. Отсутствие транскриптного или протеомного профилирования первичных сосудистых клеточных линий при воздействии на них КФБ ограничивает понимание специфичности и других характеристик молекулярного ответа на эти частицы. Неясно, вызывает ли воздействие КФБ повышение экспрессии способствующих прикреплению лейкоцитов молекул клеточной адгезии на плазматической мембране эндотелиальных клеток, нарушение эндотелиальной механотрансдукции или развитие феноменов трансдифференцировки, к примеру, эндотелиально-мезенхимального перехода или перехода гладкомышечных клеток в миофибробласты, макрофаги или остеобласты. Также остается совершенно неисследованным изменение профиля секретлируемых в микроокружение внеклеточных везикул сосудистыми клетками под воздействием КФБ.

Актуальные и нерешенные вопросы

К настоящему времени накоплено достаточное количество данных о функционировании системы минерального гомеостаза, обеспечивающей предотвращение эктопической кальцификации в организме человека. Доказано, что равновесие в этой системе поддерживается за счет целого ряда белков-ингибиторов, регулирующих костную резорбцию, связывающих свободные ионы кальция или нейтрализующих сформированные соединения фосфата кальция. Решающая роль в этом процессе принадлежит обладающему наибольшей avidностью и аффинностью к фосфату кальция фетуину-А, а также связывающему ионы кальция с низкой аффинностью, но присутствующему в чрезвычайно большом количестве в крови альбумину.

В случае неспособности системы минерального гомеостаза справиться с перенасыщением кальция и фосфора в крови при помощи связывания соответствующих ионов или нейтрализации фосфата кальция посредством образования субнаноразмерных кластеров в действие вступает еще один ключевой механизм поддержания фосфорнокальциевого гомеостаза – формирование КФБ. Данный механизм по своим возможностям депонирования кальция и фосфора не уступает субнаноразмерной кластеризации; в то же время, в отличие от этого механизма, КФБ не являются безвредными, обладая существенной токсичностью для эндотелия.

Морфологическим субстратом этого феномена является интернализация КФБ эндотелиальными клетками, что вызывает как их гибель по внутреннему пути апоптоза либо имеющим с ним общие эффекторные белки путем клеточной смерти, так и усиливает выделение провоспалительных цитокинов, что паракринно способствует созданию патологически измененного микроокружения и развитию дисфункции эндотелия. В конечном счете это может привести к нарушению целостности эндотелия, которое является доказанным пусковым фактором этиопатогенеза атеросклероза. Последствием вызванного воздействием КФБ повреждения эндотелия может быть формирование неинтимы, являющееся неотъемлемым звеном патогенеза атеросклероза и морфологическим субстратом развития стеноза. В ряде исследований было показано, что КФБ также способны стимулировать выделение гладкомышечными клетками провоспалительных цитокинов в ми-

кроокружение и запускать сдвиг их фенотипа с контрактильного на остеогенный, однако остается неясным, насколько полученные на клеточных культурах данные релевантны происходящему *in vivo* сценарию.

Клиническая актуальность КФБ как звена патогенеза связанных с дисфункцией эндотелия заболеваний обусловлена возможностью их измерения в сыворотке крови при помощи проточной цитометрии или склонности сыворотки крови к их формированию при помощи микропланшетной турбидиметрии. Последние клиничко-эпидемиологические работы предоставили достаточно убедительные данные о том, что повышенная склонность сыворотки крови к формированию КФБ связана с увеличенным риском острых сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смерти и, следовательно, неблагоприятным прогнозом как у пациентов с хронической почечной недостаточностью на разных стадиях, так и у других когорт, к примеру, у больных артериальной гипертензией. Кроме того, пациенты с острым коронарным синдромом и без выраженной хронической почечной недостаточности характеризуются более высоким содержанием КФБ в сыворотке крови, чем аналогичные больные со стабильной стенокардией, что может отражать связь КФБ с прогнозом ишемической болезни сердца и без почечной коморбидности. Относительный успех клинического испытания по эффективности динатриевой соли этилендиамина-тетрауксусной кислоты в профилактике острых сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда, в особенности у больных сахарным диабетом и пациентов с заболеваниями периферических артерий, позволяет также осуществлять фармакологическое воздействие на КФБ как звено патогенеза, хотя низкая биодоступность данного химического соединения при пероральном применении существенно ограничивает возможности его клинического использования.

Несмотря на убедительные доказательства токсического действия КФБ на эндотелий, остается неизвестным, чем обусловлено это явление – специфическим химическим составом КФБ или их корпускулярной природой, общей для всех типов эндогенных наночастиц и многих вводимых в кровь наноразмерных средств таргетной доставки лекарственных препаратов [111, 112]. Для получения ответа на данный вопрос представляется необходи-

мым решить задачу искусственного синтеза «идеальной группы сравнения» – наночастиц, которые бы не могли быть синтезированы эндогенно в условиях человеческого организма, но которые бы не отличались от КФБ ничем, кроме собственно составляющих их минералов. Было предположено, что в качестве подобной группы сравнения могут выступить магний-фосфатные бионы (МФБ), поскольку: 1) по литературным данным МФБ наиболее близки к КФБ по размерности и форме [29];

2) МФБ не способны образовываться в организме человека вследствиекратно превышающей летальную дозы ионов магния (Mg^{2+}), необходимой для их синтеза. Таким образом, использование МФБ в качестве контрольной группы позволяет надежно дифференцировать механизм эндотелиотоксического действия КФБ и сопоставить его с происходящим *in vivo* сценарием. В то же время эта гипотеза нуждается в экспериментальной проверке.

Литература / References:

- Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(8):967-973. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00104-2](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00104-2).
- Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008;156(3):556-563. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.016>.
- Larsson TE, Olauson H, Hagström E, Ingelsson E, Arnlöv J, Lind L, Sundström J. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):333-339. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196675>.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199-204. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7255.199>.
- Sun ZL, Xie QY, Guo GL, Ma K, Huang YY. Serum fetuin-A levels in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:691540. <https://doi.org/10.1155/2014/691540>.
- El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, Yang HY, Bartley BA, Quan KK, Ingalls CM, Liao HW, Giachelli CM. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int*. 2009;75(12):1297-1307. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.83>.
- Sonou T, Ohya M, Yashiro M, Masumoto A, Nakashima Y, Ito T, Mima T, Negi S, Kimura-Suda H, Shigematsu T. Mineral Composition of Phosphate-Induced Calcification in a Rat Aortic Tissue Culture Model. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1197-1206. <https://doi.org/10.5551/jat.28647>.
- Yurdagul A Jr, Finney AC, Woolard MD, Orr AW. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. *Biochem J*. 2016; 473 (10): 1281-1295. <https://doi.org/10.1042/BJ20150844>.
- Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>.
- Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grötzinger J, Yamamoto K, Renné T, Jähnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*. 2003;278(15):13333-13341. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200>.
- Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386(6620):78-81.
- Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL, Teixeira A, Vitorino R, Luís IM, Costa RM, Santos S, Cavaco S, Neves J, Macedo AL, Willems BA, Vermeer C, Simes DC. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):399-408. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304823>.
- Bäck M, Aranyi T, Cancela ML, Carracedo M, Conceição N, Leftheriotis G, Macrae V, Martin L, Nitschke Y, Pasch A, Quaglini D, Rutsch F, Shanahan C, Sorribas V, Szeri F, Valdivielso P, Vanakker O, Kempf H. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med*. 2019;5:196. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00196>.
- Berkner KL. Vitamin K-dependent carboxylation. *Vitam Horm*. 2008;78:131-156. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(07\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(07)00007-6).
- Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med*. 2013;19(4):217-226. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.008>.
- Rafael MS, Cavaco S, Viegas CS, Santos S, Ramos A, Willems BA, Herfs M, Theuvsen E, Vermeer C, Simes DC. Insights into the association of Gla-rich protein and osteoarthritis, novel splice variants and γ-carboxylation status. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(8):1636-1646. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300941>.
- Tesfamariam B. Involvement of Vitamin K-Dependent Proteins in Vascular Calcification. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(4):323-333. <https://doi.org/10.1177/1074248419838501>.
- Mencke R, Hillebrands JL; NIGRAM consortium. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology. *Ageing Res Rev*. 2017;35:124-146. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.001>.
- Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin.

- Circ Res. 2004;95(11):1046-1057.
20. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12(9):1260-1268.
21. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med.* 2000;192(4):463-474.
22. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2035-2046.
23. Palaoian NJ, Leaf EM, Giachelli CM. Osteopontin protects against high phosphate-induced nephrocalcinosis and vascular calcification. *Kidney Int.* 2016;89(5):1027-1036. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.046>.
24. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schäfer C, Jähnen-Dechent W. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem.* 2008;283(21):14815-14825. <https://doi.org/10.1074/jbc.M709938200>.
25. Heiss A, Jähnen-Dechent W, Endo H, Schwahn D. Structural dynamics of a colloidal protein-mineral complex bestowing on calcium phosphate a high solubility in biological fluids. *Biointerphases.* 2007;2(1):16-20. <https://doi.org/10.1116/1.2714924>.
26. Heiss A, Pipich V, Jähnen-Dechent W, Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys J.* 2010;99(12):3986-3995. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.10.030>.
27. Rochette CN, Rosenfeldt S, Heiss A, Narayanan T, Ballauff M, Jähnen-Dechent W. A shielding topology stabilizes the early stage protein-mineral complexes of fetuin-A and calcium phosphate: a time-resolved small-angle X-ray study. *Chembiochem.* 2009;10(4):735-740. <https://doi.org/10.1002/cbic.200800719>.
28. Chang JC, Miura RM. Regulatory inhibition of biological tissue mineralization by calcium phosphate through post-nucleation shielding by fetuin-A. *J Chem Phys.* 2016;144(15):154906. <https://doi.org/10.1063/1.4946002>.
29. Wu CY, Young L, Young D, Martel J, Young JD. Bions: a family of biomimetic mineral-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One.* 2013;8(9):e75501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075501>.
30. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovskiy AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. <https://doi.org/10.1038/srep27255>.
31. Molenaar FM, van Reekum FE, Rookmaaker MB, Abrahams AC, van Jaarsveld BC. Extrasosseous calcification in end-stage renal disease: from visceral organs to vasculature. *Semin Dial.* 2014; 27 (5): 477-487. <https://doi.org/10.1111/sdi.12177>.
32. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gorman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66 (1): 133-146. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.034>.
33. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390 (10100): 1151-1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9).
34. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016; 14 (9): 1021-1033. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1207527>.
35. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016; 248: 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>.
36. Mulligan-Kehoe MJ, Simons M. Vasa Vasorum in Normal and Diseased Arteries. *Circulation.* 2014;129:2557-2566. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189>.
37. Michel JB, Thaunat O, Houard X, Meilhac O, Caligiuri G, Nicoletti A. Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1259–1268. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.106.137851>;
38. Gössl M, Malyar NM, Rosol M, Beighley PE, Ritman EL. Impact of coronary vasa vasorum functional structure on coronary vessel wall perfusion distribution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H2019–H2026. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00399.2003>;
39. Shi Y, O'Brien JE, Fard A, Mannion JD, Wang D, Zalewski A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996;94:1655–1664. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.7.1655>;
40. Shi Y, Pieniek M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A. Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation.* 1996;93:340–348. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.2.340>;
41. Jabs A, Okamoto E, Vinten-Johansen J, Bauriedel G, Wilcox JN. Sequential patterns of chemokine- and chemokine receptor-synthesis following vessel wall injury in porcine coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2007;192:75–84. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.050>;
42. Moos MP, John N, Gräbner R, Nossman S, Günther B, Vollandt R, Funk CD, Kaiser B, Habenicht AJ. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2386–2391. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000187470.31662.fe>;
43. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR, Richardson DM, Ritman EL, Lerman A. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res.* 2001;51:762–766. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00347-9](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00347-9);
44. Bertazzo S, Gentleman E, Cloyd KL, Chester AH, Yacoub MH, Stevens MM. Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification. *Nat Mater.* 2013;12(6): 576-583. <https://doi.org/10.1038/nmat3627>.
45. Schlieper G, Grottemeyer D, Aretz A, Schurgers LJ, Krüger T, Rehbein H, Weirich TE, Westenfeld R, Brandenburg VM, Eitner F, Mayer J, Floege J, Sandmann W, Ketteler M. Analysis of calcifications in patients with coral reef aorta. *Ann*

- Vasc Surg. 2010;24(3): 408-414. [https://doi.org/ 10.1016/j.avsg.2009.11.006](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2009.11.006).
46. Schlieper G, Aretz A, Verberckmoes SC, Krüger T, Behets GJ, Ghadimi R, Weirich TE, Rohrmann D, Langer S, Tordoir JH, Amann K, Westenfeld R, Brandenburg VM, D'Haese PC, Mayer J, Ketteler M, McKee MD, Floege J. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4): 689-696. [https://doi.org/ 10.1681/ASN.2009080829](https://doi.org/10.1681/ASN.2009080829).
 47. Pruijm M, Lu Y, Megdiche F, Piskunowicz M, Milani B, Stuber M, Bachtler M, Vogt B, Burnier M, Pasch A. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2017;35(10):2044-2052. [https://doi.org/ 10.1097/HJH.0000000000001406](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001406).
 48. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Bodenham E, McMahon LP, Farese S, Rajkumar C, Holt SG, Pasch A. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):339-348. [https://doi.org/ 10.1681/ASN.2013060635](https://doi.org/10.1681/ASN.2013060635).
 49. Pasch A, Block GA, Bachtler M, Smith ER, Jahnke-Dechent W, Arampatzis S, Chertow GM, Parfrey P, Ma X, Floege J. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(2):315-322. [https://doi.org/ 10.2215/CJN.04720416](https://doi.org/10.2215/CJN.04720416).
 50. Keyzer CA, de Borst MH, van den Berg E, Jahnke-Dechent W, Arampatzis S, Farese S, Bergmann IP, Floege J, Navis G, Bakker SJ, van Goor H, Eisenberger U, Pasch A. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):239-248. [https://doi.org/ 10.1681/ASN.2014070670](https://doi.org/10.1681/ASN.2014070670).
 51. Dahle DO, Åsberg A, Hartmann A, Holdaas H, Bachtler M, Jenssen TG, Dionisi M, Pasch A. Serum Calcification Propensity Is a Strong and Independent Determinant of Cardiac and All-Cause Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2016;16(1):204-212. [https://doi.org/ 10.1111/ajt.13443](https://doi.org/10.1111/ajt.13443).
 52. Bostom A, Pasch A, Madsen T, Roberts MB, Franceschini N, Steubl D, Garimella PS, Ix JH, Tuttle KR, Ivanova A, Shireman T, Gohh R, Merhi B, Jarolim P, Kusek JW, Pfeffer MA, Liu S, Eaton CB. Serum Calcification Propensity and Fetuin-A: Biomarkers of Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol*. 2018;48(1):21-31. [https://doi.org/ 10.1159/000491025](https://doi.org/10.1159/000491025).
 53. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, Dobres MA, Chen J, Hsu CY, Leonard MB, Go AS, Rao PS, Lash JP, Townsend RR, Feldman HI, de Boer IH, Block GA, Wolf M, Smith ER, Pasch A, Isakova T; CRIC Study Investigators. Serum Calcification Propensity and Coronary Artery Calcification Among Patients With CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):806-814. [https://doi.org/ 10.1053/j.ajkd.2019.01.024](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.024).
 54. Nakazato J, Hoshida S, Wake M, Miura Y, Kuro-O M, Kario K. Association of calciprotein particles measured by a new method with coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: A cross-sectional study. *J Cardiol*. 2019 May 15. pii: S0914-5087(19)30115-30117. [https://doi.org/ 10.1016/j.jjcc.2019.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.04.008).
 55. Smith ER, Hewitson TD, Cai MMX, Aghagolzadeh P, Bachtler M, Pasch A, Holt SG. A novel fluorescent probe-based flow cytometric assay for mineral-containing nanoparticles in serum. *Sci Rep*. 2017;7(1):5686. [https://doi.org/ 10.1038/s41598-017-05474-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05474-y).
 56. Miura Y, Iwazu Y, Shiizaki K, Akimoto T, Kotani K, Kurabayashi M, Kurosu H, Kuro-O M. Identification and quantification of plasma calciprotein particles with distinct physical properties in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):1256. [https://doi.org/ 10.1038/s41598-018-19677-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-19677-4).
 57. Chen W, Anokhina V, Dieudonne G, Abramowitz MK, Kashyap R, Yan C, Wu TT, de Mesy Bentley KL, Miller BL, Bushinsky DA. Patients with advanced chronic kidney disease and vascular calcification have a large hydrodynamic radius of secondary calciprotein particles. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):992-1000. [https://doi.org/ 10.1093/ndt/gfy117](https://doi.org/10.1093/ndt/gfy117).
 58. Cai MMX, Smith ER, Kent A, Huang L, Hewitson TD, McMahon LP, Holt SG. Calciprotein Particle Formation in Peritoneal Dialysis Effluent Is Dependent on Dialysate Calcium Concentration. *Perit Dial Int*. 2018;38(4):286-292. [https://doi.org/ 10.3747/pdi.2017.00163](https://doi.org/10.3747/pdi.2017.00163).
 59. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One*. 2013;8(4):e60904. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0060904](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060904).
 60. Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, Matos AA, Silva AP, Neves PL, Staes A, Gevaert K, Morais R, Vermeer C, Schurgers L, Simes DC. Chronic Kidney Disease Circulating Calciprotein Particles and Extracellular Vesicles Promote Vascular Calcification: A Role for GRP (Gla-Rich Protein). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(3):575-587. [https://doi.org/ 10.1161/ATVBAHA.117.310578](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310578).
 61. Smith ER, Hewitson TD, Hanssen E, Holt SG. Biochemical transformation of calciprotein particles in uraemia. *Bone*. 2018;110:355-367. [https://doi.org/ 10.1016/j.bone.2018.02.023](https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.02.023).
 62. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL, Lindblad L, Lewis EF, Drisko J, Lee KL; TACT Investigators. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA*. 2013;309(12):1241-1250. [https://doi.org/ 10.1001/jama.2013.2107](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2107).
 63. Escolar E, Lamas GA, Mark DB, Boineau R, Goertz C, Rosenberg Y, Nahin RL, Ouyang P, Rozema T, Magaziner A, Nahas R, Lewis EF, Lindblad L, Lee KL. The effect of an EDTA-based chelation regimen on patients with diabetes mellitus and prior myocardial infarction in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(1):15-24. [https://doi.org/ 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000663](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000663).
 64. Yamada H, Kuro-O M, Ishikawa SE, Funazaki S, Kusaka I, Kakei M, Hara K. Daily variability in serum levels of calciprotein particles and their association with mineral metabolism parameters: A cross-sectional pilot study. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(3):226-230. [https://doi.org/ 10.1111/nep.12994](https://doi.org/10.1111/nep.12994).
 65. Ujueta F, Arenas IA, Escolar E, Diaz D, Boineau R, Mark DB, Golden P, Lindblad L, Kim H, Lee KL, Lamas GA. The effect of EDTA-based chelation on patients with diabetes and peripheral artery disease in the Trial to Assess Chelation Therapy (TACT). *J Diabetes Complications*. 2019;33(7):490-494. [https://doi.org/ 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.04.005).
 66. Avila MD, Escolar E, Lamas GA. Chelation therapy after the trial to assess chelation therapy: results of a unique trial. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(5):481-488. [https://doi.org/ 10.1097/HCO.0000000000000096](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000096).
 67. Foreman H, Trujillo TT. The metabolism of C14 labeled

- ethylenediaminetetraacetic acid in human beings. *J Lab Clin Med.* 1954;43(4):566-571.
68. Young JD, Martel J, Young D, Young A, Hung CM, Young L, Chao YJ, Young J, Wu CY. Characterization of granulations of calcium and apatite in serum as pleomorphic mineralo-protein complexes and as precursors of putative nanobacteria. *PLoS One.* 2009; 4 (5): e5421. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0005421](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005421).
69. Peng HH, Wu CY, Young D et al. Physicochemical and biological properties of biomimetic mineralo-protein nanoparticles formed spontaneously in biological fluids. *Small.* 2013;9(13):2297-2307. [https://doi.org/ 10.1002/smll.201202270](https://doi.org/10.1002/smll.201202270).
70. Lebre F, Sridharan R, Sawkins MJ et al. The shape and size of hydroxyapatite particles dictate inflammatory responses following implantation. *Sci Rep.* 2017;7(1):2922. [https://doi.org/ 10.1038/s41598-017-03086-0](https://doi.org/10.1038/s41598-017-03086-0).
71. Xu Z, Liu C, Wei J, Sun J. Effects of four types of hydroxyapatite nanoparticles with different nanocrystal morphologies and sizes on apoptosis in rat osteoblasts. *J Appl Toxicol.* 2012;32(6):429-435. [https://doi.org/ 10.1002/jat.1745](https://doi.org/10.1002/jat.1745).
72. Zhao X, Ng S, Heng BC, Guo J, Ma L, Tan TT, Ng KW, Loo SC. Cytotoxicity of hydroxyapatite nanoparticles is shape and cell dependent. *Arch Toxicol.* 2013; 87(6):1037-1052. doi: 10.1007/s00204-012-0827-1.
73. Zhang B, Sai Lung P, Zhao S et al. Shape dependent cytotoxicity of PLGA-PEG nanoparticles on human cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):7315. [https://doi.org/ 10.1038/s41598-017-07588-9](https://doi.org/10.1038/s41598-017-07588-9).
74. Shi X, Zhou K, Huang F, Wang C. Interaction of hydroxyapatite nanoparticles with endothelial cells: internalization and inhibition of angiogenesis in vitro through the PI3K/Akt pathway. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:5781-5795. [https://doi.org/ 10.2147/IJN.S140179](https://doi.org/10.2147/IJN.S140179).
75. Richards JM, Kunitake JAMR, Hunt HB, Wnorowski AN, Lin DW, Boskey AL, Donnelly E, Estroff LA, Butcher JT. Crystallinity of hydroxyapatite drives myofibroblastic activation and calcification in aortic valves. *Acta Biomater.* 2018;71:24-36. [https://doi.org/ 10.1016/j.actbio.2018.02.024](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.02.024).
76. Santos C, Turiel S, Sousa Gomes P, Costa E, Santos-Silva A, Quadros P, Duarte J, Battistuzzo S, Fernandes MH. Vascular biosafety of commercial hydroxyapatite particles: discrepancy between blood compatibility assays and endothelial cell behavior. *J Nanobiotechnology.* 2018;16(1):27. [https://doi.org/ 10.1186/s12951-018-0357-y](https://doi.org/10.1186/s12951-018-0357-y).
77. Love SA, Maurer-Jones MA, Thompson JW, Lin YS, Haynes CL. Assessing nanoparticle toxicity. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2012; 5: 181-205. [https://doi.org/ 10.1146/annurev-anchem-062011-143134](https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-062011-143134).
78. Lai DY. Toward toxicity testing of nanomaterials in the 21st century: a paradigm for moving forward. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2012; 4 (1): 1-15. [https://doi.org/ 10.1002/wnan.162](https://doi.org/10.1002/wnan.162).
79. Sukhanova A, Bozrova S, Sokolov P, Berestovoy M, Karaulov A, Nabiev I. Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties. *Nanoscale Res Lett.* 2018; 13 (1): 44. [https://doi.org/ 10.1186/s11671-018-2457-x](https://doi.org/10.1186/s11671-018-2457-x).
80. Martel J, Young D, Young A, Wu CY, Chen CD, Yu JS, Young JD. Comprehensive proteomic analysis of mineral nanoparticles derived from human body fluids and analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Biochem.* 2011;418(1):111-125. [https://doi.org/ 10.1016/j.ab.2011.06.018](https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.06.018).
81. Martel J, Wu CY, Hung CY, Wong TY, Cheng AJ, Cheng ML, Shiao MS, Young JD. Fatty acids and small organic compounds bind to mineralo-organic nanoparticles derived from human body fluids as revealed by metabolomic analysis. *Nanoscale.* 2016; 8 (10): 5537-5545. [https://doi.org/ 10.1039/c5nr08116e](https://doi.org/10.1039/c5nr08116e).
82. Wu CY, Martel J, Young JD. Comprehensive organic profiling of biological particles derived from blood. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 11310. [https://doi.org/ 10.1038/s41598-018-29573-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-29573-6).
83. Wu CY, Young D, Martel J, Young JD. A story told by a single nanoparticle in the body fluid: demonstration of dissolution-reprecipitation of nanocrystals in a biological system. *Nanomedicine (Lond).* 2015;10(17):2659-2676. [https://doi.org/ 10.2217/nmm.15.88](https://doi.org/10.2217/nmm.15.88).
84. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A, Radpour R, Pasch A. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis.* 2016;251:404-414. [https://doi.org/ 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.044).
85. Köppler S, Büscher A, Babler A, Ghallab A, Buhl EM, Latz E, Hengstler JG, Smith ER, Jahnen-Dechent W. Cellular Clearance and Biological Activity of Calciprotein Particles Depend on Their Maturation State and Crystallinity. *Front Immunol.* 2018 Sep 4;9:1991. [https://doi.org/ 10.3389/fimmu.2018.01991](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01991).
86. Price PA, Thomas GR, Pardini AW, Figueira WF, Caputo JM, Williamson MK. Discovery of a high molecular weight complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats. *J Biol Chem.* 2002;277(6):3926-3934.
87. Price PA, Caputo JM, Williamson MK. Bone origin of the serum complex of calcium, phosphate, fetuin, and matrix Gla protein: biochemical evidence for the cancellous bone-remodeling compartment. *J Bone Miner Res.* 2002;17(7):1171-1179.
88. Price PA, Williamson MK, Nguyen TM, Than TN. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *J Biol Chem.* 2004;279(3):1594-600.
89. Price PA, Nguyen TM, Williamson MK. Biochemical characterization of the serum fetuin-mineral complex. *J Biol Chem.* 2003;278(24):22153-22160.
90. Matsui I, Hamano T, Mikami S, Fujii N, Takabatake Y, Nagasawa Y, Kawada N, Ito T, Rakugi H, Imai E, Isaka Y. Fully phosphorylated fetuin-A forms a mineral complex in the serum of rats with adenine-induced renal failure. *Kidney Int.* 2009;75(9):915-928. [https://doi.org/ 10.1038/ki.2008.700](https://doi.org/10.1038/ki.2008.700).
91. Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, Tsuruya K, Kitazono T, Ooboshi H. Very low protein diet enhances inflammation, malnutrition, and vascular calcification in uremic rats. *Life Sci.* 2016;146:117-123. [https://doi.org/ 10.1016/j.lfs.2015.12.050](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.050).
92. Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem.* 2003;278(24):22144-22152.
93. Herrmann M, Schäfer C, Heiss A, Gräber S, Kinkeldey A, Büscher A, Schmitt MM, Bornemann J, Nimmerjahn F, Herrmann M, Helming L, Gordon S, Jahnen-Dechent W. Clearance of fetuin-A--containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res.* 2012;111(5):575-584. [https://doi.org/ 10.1161/CIRCRESAHA.111.261479](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261479).
94. Schwartz MA, Lieske JC, Kumar V, Farrell-Baril G, Miller VM. Human-derived nanoparticles and vascular response to injury in rabbit carotid arteries: proof of principle. *Int J Nanomedicine.* 2008;3(2):243-248.
95. Cenizo Revuelta N, Gonzalez-Fajardo JA, Bratos MA, Alvarez-Gago T, Aguirre B, Vaquero C. Role of calcifying nanoparticle

- in the development of hyperplasia and vascular calcification in an animal model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(6):640-646. [https://doi.org/ 10.1016/j.ejvs.2014.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.03.002).
96. Hunter LW, Charlesworth JE, Yu S, Lieske JC, Miller VM. Calcifying nanoparticles promote mineralization in vascular smooth muscle cells: implications for atherosclerosis. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:2689-2698. [https://doi.org/ 10.2147/IJN.S63189](https://doi.org/10.2147/IJN.S63189).
 97. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M, Antonov AV et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. [https://doi.org/ 10.1038/s41418-017-0012-4](https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4).
 98. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):969-979. [https://doi.org/ 10.1161/ATVBAHA.110.207415](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207415).
 99. Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(6):673-685. [https://doi.org/ 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.04.003).
 100. Callegari A, Coons ML, Ricks JL, Rosenfeld ME, Scatena M. Increased calcification in osteoprotegerin-deficient smooth muscle cells: Dependence on receptor activator of NF- κ B ligand and interleukin 6. *J Vasc Res.* 2014;51(2):118-131. [https://doi.org/ 10.1159/000358920](https://doi.org/10.1159/000358920).
 101. Zickler D, Luecht C, Willy K, Chen L, Witowski J, Girndt M, Fiedler R, Storr M, Kamhieh-Milz J, Schoon J, Geissler S, Ringden O, Schindler R, Moll G, Dragun D, Catar R. Tumour necrosis factor- α in uraemic serum promotes osteoblastic transition and calcification of vascular smooth muscle cells via extracellular signal-regulated kinases and activator protein 1/c-FOS-mediated induction of interleukin 6 expression. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):574-585. [https://doi.org/ 10.1093/ndt/gfx316](https://doi.org/10.1093/ndt/gfx316).
 102. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):590-600. [https://doi.org/ 10.1093/cvr/cvy010](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy010).
 103. Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, Francis GA, Bochaton-Piallat ML. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):540-550. [https://doi.org/ 10.1093/cvr/cvy022](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy022).
 104. Iyemere VP, Proudfoot D, Weissberg PL, Shanahan CM. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification. *J Intern Med.* 2006;260(3):192-210. [https://doi.org/ 10.1111/j.1365-2796.2006.01692.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01692.x).
 105. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res.* 2011;109(6):697-711. [https://doi.org/ 10.1161/CIRCRESAHA.110.234914](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234914).
 106. Kapustin AN, Davies JD, Reynolds JL, McNair R, Jones GT, Sidibe A, Schurgers LJ, Skepper JN, Proudfoot D, Mayr M, Shanahan CM. Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization. *Circ Res.* 2011;109(1):e1-12. [https://doi.org/ 10.1161/CIRCRESAHA.110.238808](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.238808).
 107. Kapustin AN, Chatrou ML, Drozdov I, Zheng Y, Davidson SM, Soong D, Furmanik M, Sanchis P, De Rosales RT, Alvarez-Hernandez D, Shroff R, Yin X, Muller K, Skepper JN, Mayr M, Reutelingsperger CP, Chester A, Bertazzo S, Schurgers LJ, Shanahan CM. Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion. *Circ Res.* 2015;116(8):1312-1323. [https://doi.org/ 10.1161/CIRCRESAHA.116.305012](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305012).
 108. New SE, Goettsch C, Aikawa M, Marchini JF, Shibasaki M, Yabusaki K, Libby P, Shanahan CM, Croce K, Aikawa E. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res.* 2013;113(1):72-77. [https://doi.org/ 10.1161/CIRCRESAHA.113.301036](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301036).
 109. Aghagolzadeh P, Radpour R, Bachtler M, van Goor H, Smith ER, Lister A, Odermatt A, Feelisch M, Pasch A. Hydrogen sulfide attenuates calcification of vascular smooth muscle cells via KEAP1/NRF2/NQO1 activation. *Atherosclerosis.* 2017;265:78-86. [https://doi.org/ 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.012).
 110. Cai MMX, Smith ER, Tan SJ, Hewitson TD, Holt SG. The Role of Secondary Calciprotein Particles in the Mineralisation Paradox of Chronic Kidney Disease. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(6):570-580. [https://doi.org/ 10.1007/s00223-017-0313-0](https://doi.org/10.1007/s00223-017-0313-0).
 111. Blau R, Krivitsky A, Epshtein Y, Satchi-Fainaro R. Are nanotheranostics and nanodiagnostics-guided drug delivery stepping stones towards precision medicine? *Drug Resist Updat.* 2016; 27: 39-58. [https://doi.org/ 10.1016/j.drug.2016.06.003](https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.06.003).
 112. Matea WCT, Mocan T, Tabaran F, Pop T, Mosteanu O, Puia C, et al. Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. *Int J Nanomedicine.* 2017; 12: 5421-5431. [https://doi.org/ 10.2147/IJN.S138624](https://doi.org/10.2147/IJN.S138624).

Сведения об авторе

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 03.02.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Received: 03.02.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-94-98>

ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ В РУДИМЕНТАРНЫЙ РОГ МАТКИ

КОЛЕСНИКОВА Н.Б.^{1*}, МАРОЧКО Т.Ю.¹, ЧУЙКОВА А.С.², АРТЫМУК Н.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Резюме

Беременность в рудиментарном роге относится к редко встречающемуся варианту внематочной беременности и, в некоторых случаях, сложна для диагностики. В статье представлен случай благополучного исхода беременности и родов в сроке 28 недель при вращении плаценты в рудиментарный рог матки. При патоморфологическом исследовании установлено полное прорастание истонченного миометрия рудиментарного рога матки на всем протяжении с разрывом. В последе выявлены морфологические признаки субкомпенсации смешанной формы хронической плацентарной недостаточности, очагового продуктивного виллусита: гематогенной инфекции последа. Трудности визуализации были связаны с наложением тени беременного рога матки на второй рог и шейку матки. Своевременное и

качественное оказание экстренной помощи при внутрибрюшном кровотечении с использованием современных кровосберегающих технологий позволило избежать геморрагического шока и гемотрансфузии. Ребенок выписан из отделения патологии новорожденных через 65 дней с массой тела 2370 г.

Ключевые слова: беременность в рудиментарном роге матки, внематочная беременность, внутрибрюшное кровотечение во время беременности, вращение плаценты, преждевременные роды.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Колесникова Н.Б., Марочко Т.Ю., Чуйкова А.С., Артымук Н.В. Вращение плаценты в рудиментарный рог матки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-94-98>

*Корреспонденцию адресовать:

Колесникова Наталья Борисовна, 650029. г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а, E-mail: kolesnikovanb@rambler.ru
© Колесникова Н.Б. и др.

CASE REPORTS

PREGNANCY IN THE RUDIMENTARY UTERINE HORN

NATALIA B. KOLESNIKOVA^{1**}, TATYANA YU. MAROCHKO¹, ALEXANDRA S. CHUYKOVA², NATALIA V. ARTYMU¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To develop the methodology to assess the standards of physical development of children and adolescents.

Materials and Methods. We have analyzed the available literature and our previous results to

identify current problems in evaluating physical development of children with the focus on regional standards.

Results. Current methodology in the field clearly needs standardization. We propose that “Standards of physical development of children and ad-

olescents” software enables the objective evaluation of physical development in relation to children and adolescents and therefore can be suggested as a golden standard. Comparative analysis of the anthropometric data using this program and standard descriptive statistics (SPSS 21) showed the similarity of the results.

Conclusions. Contemporary problems in the study of physical development of children and ad-

olescents include the lack of standardized methods, standards, and official documents. We suggest our novel approach as a promising solution.

Keywords: physical development, children, preventive examinations, standardization.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Natalia B. Kolesnikova, Tatyana Yu. Marochko, Alexandra S. Chuikova, Natalia V. Artymuk. Pregnancy in the rudimentary uterine horn. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-94-98>

****Corresponding author:**

Dr. Natalia B. Kolesnikova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: kolesnikovanb@rambler.ru
© Natalia B. Kolesnikova et al.

Большинство исследователей относят беременность в рудиментарном роге матки к варианту внематочной беременности, учитывая схожесть клинической картины в случае её прерывания. Частота этого вида внематочной беременности, по данным В.Е. Радзинского, составляет 0,1–0,9% [1]. Случаи прогрессирования внематочной беременности чаще связаны с беременностью в рудиментарном роге и составляют, по сведениям Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании (RCOG, 2016), 1:76000 случаев [2]. Вынашивание беременности до срока жизнеспособности плода и рождения живого ребенка очень редки. Так как эндометрий рудиментарного рога более тонкий, миометрий меньше васкуляризован и имеется преобладание соединительнотканного компонента, то риск вставания плаценты с последующим разрывом матки высок, что чаще регистрируется при сроке беременности 8–16 недель [2]. Разрыв матки сопровождается массивным кровотечением, геморрагическим шоком и угрожает жизни женщины [3]. Течение беременности обычно осложняет абдоминальный болевой синдром, который рассматривается как угроза прерывания беременности и приводит к неоднократным госпитализациям [1].

Как правило, диагностика беременности в рудиментарном роге не вызывает сложностей, и диагноз устанавливается на основании данных ультразвукового исследования и определения уровня β -хорионического гонадотропина в ранние сроки беременности. Однако в некоторых случаях диагностика беременности в рудиментарном роге представляет трудности [4]. В литературе имеется описание случаев благополучного исхода родов при доношенной беременности в рудимен-

тарном роге матки [5] и антенатальной гибели плода в 34 недели гестации [6]. В обоих случаях локализация беременности в рудиментарном роге матки была установлена на операционном столе. Королевский колледж акушерства и гинекологии Великобритании (RCOG, 2016) предложил следующие ультразвуковые критерии беременности в рудиментарном роге матки:

- определение только одного интерстициального участка маточной трубы в основном роге матки или прилегающего к плодному яйцу;
- плодное яйцо полностью окружено миометрием, подвижно и видно отдельно от матки;
- к плодному яйцу рудиментарного рога прижимается сосудистая ножка [2].

Эти критерии улучшили диагностику, но полностью не исключили ошибок. Предложены дополнительные критерии ультразвуковой картины беременности в рудиментарном роге матки: расстояние от центра плодного яйца до боковой стенки полости матки более 1 см, а толщина миометрия, окружающего гестационный мешок, менее 5 мм [7].

Данный клинический случай демонстрирует редкую возможность донашивания беременности в рудиментарном роге до жизнеспособности плода.

Пациентка Ф., 33 лет, была родоразрешена в сроке беременности 28 недель при вставании плаценты в рудиментарный рог матки. Беременная в течение 6 лет страдает вирусным гепатитом С, ВИЧ-инфекцией, 4А стадии, осложненной аногенитальным кондиломатозом. Длительно получала антиретровирусную терапию, которая была продолжена во время беременности. В анамнезе употребление героина внутривенно, табакоку-

рение. В 2001 году оперирована по поводу аппендицита. Группа крови O(I), резус положительный. Наследственность, аллергологический анамнез не отягощены. Брак первый, не зарегистрированный. Мужу 39 лет, имеет положительный ВИЧ статус. Менструальная функция не нарушена.

Данная беременность первая, желанная, планированная, без прегравидарной подготовки. На учете в женской консультации с 8 недель беременности, наблюдалась регулярно. При взятии на диспансерный учет диагностирована тромбоцитопения легкой степени (тромбоциты $51 \cdot 10^6/\text{л}$, в динамике - 51, 25, 56, $40 \cdot 10^6/\text{л}$), которая сохранялась до родов, в специфической терапии не нуждалась.

С 8 недель беременность сопровождалась клиническими проявлениями угрожающего выкидыша, которые проявлялись периодическими кровяными выделениями из половых путей и сопровождалась неоднократным стационарным лечением. Пациентка получала прогестерон в дозе 400 мг в сутки вагинально до 23 недель беременности.

Ультразвуковое исследование плода проведено 19.10.16 г. По фетометрии беременность составила 13^{+3} недель. Плацента располагалась по задней стенке. Длина шейки матки была 46 мм. Форма матки правильная. При первом комбинированном скрининге расчетные риски низкие.

При проведении второго ультразвукового скрининга плода от 14.12.16 г. выявлено, что размеры плода пропорциональные, соответствуют 21 неделе беременности. Плацента располагалась по передней левой боковой и задней стенке. По передней стенке определялась дополнительная доля плаценты размерами 61×23 мм, нижний край дополнительной доли плаценты прилежал к внутреннему зеву.

В 24 недели беременности пациентка поступила в отделение патологии беременности учреждения 3 уровня с жалобами на снижение двигательной активности плода в течение 3 дней. При осмотре состояние пациентки было удовлетворительное, гемодинамика стабильная, матка в нормальном тонусе, правильной формы, положение плода продольное, предлежание головное, частота сердечных сокращений плода 132 удара в минуту. При доплерометрии выявлено нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока 3 степени – нулевой диастолический кровотока в сосудах пуповины. По данным ультразвукового исследования плацента расположена по передней, левой боковой и задней стенке мат-

ки. По правой боковой стенке матки определялась добавочная доля плаценты 34×16 мм. Трансвагинально обнаружен край плаценты, который перекрывал внутренний зев примерно на 29 мм. Внутренний зев был замкнут, длина шейки матки составила 35 мм. Толщина плаценты – нормальная до 22 мм. Структурность плаценты – 1 степени, имелись точечные гиперэхогенные включения. Количество околоплодных вод нормальное при амниотическом индексе 19. Форма матки правильная. Структура миометрия однородная. Заключение: Размеры плода соответствуют 23^{+5} недель по фетометрии. Эхо-признаки предлежания плаценты, изменений плаценты диффузного характера, добавочной доли плаценты.

После проведения обследования пациентке установлен диагноз: Беременность 24 недели. Предлежание дополнительной доли плаценты. Гестационный сахарный диабет. Угрожающее состояние плода. ВИЧ, 4А стадия. Хронический вирусный гепатит С минимальной активности. Аногенитальный кондиломатоз. Тромбоцитопения сложного генеза без геморрагического синдрома. Никотиновая зависимость. Наркотическая зависимость.

Прогноз дальнейшего течения и исхода беременности как при пролонгировании беременности, так и при родоразрешении в данном сроке гестации для жизни и здоровья плода определен как неблагоприятный, имелся высокий риск антенатальной гибели плода. Пациентка информирована, что при оперативном родоразрешении имеется высокая вероятность расширения объема операции до тотальной гистерэктомии без добавочных. Перинатальные риски: риск врожденного порока сердца и реализации внутриутробного инфицирования.

Пациентке назначена профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) согласно клиническим рекомендациям: 4 дозы дексаметазона внутримышечно по 6 мг с интервалом 12 часов [8]. От предложенного родоразрешения после профилактики РДС новорожденного пациентка отказалась.

В последующем, при наблюдении за беременной, проведении доплерометрии в динамике сохранялось нарушение плодово-плацентарного кровотока 2-3 степени. Выявлен гестационный сахарный диабет, корригируемый диетой.

На 32-й день пребывания в стационаре у беременной внезапно появились резкие боли в эпигастрии, однократная рвота и жидкий стул, сопровождавшиеся обморочным состоянием. Па-

циентка осмотрена дежурным врачом. При объективном обследовании состояние оценено как тяжелое. Кожные покровы бледные с мраморным рисунком, одышка 20 в минуту, тахикардия 118 ударов в минуту, пульс слабого наполнения, гипотония 80/40, 90/50 мм рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации несколько подвздут, мягкий, резко болезненный в области правого подреберья и фланка, умеренное напряжение мышц передней брюшной стенки справа, положительный симптом Щеткина – Блюмберга справа. Мочеиспускание не нарушено.

При наружном акушерском исследовании обращала на себя внимание сглаженность контуров матки, болезненность в области дна. Тонус матки нормальный. Родовой деятельности нет. Положение плода продольное. Предлежание головное. Сердцебиение плода 138 уд/мин., ритмичное, приглушено. Консилиумом установлен диагноз: Беременность 28 недель. Внутрибрюшное кровотечение неясного генеза. Осложнения: Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. Угрожающее состояние плода. Полное предлежание плаценты. Гестационный сахарный диабет (на диете). Сенсибилизация по АВО. Сопутствующий: ВИЧ, 4 А стадия, ремиссия на антиретровирусной терапии. Хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. Аногенитальный кондиломатоз. Тромбоцитопения без геморрагического синдрома сложного генеза. Никотиновая зависимость. Наркотическая зависимость.

В связи с внутрибрюшным кровотечением принято решение о проведении экстренной лапаротомии с ревизией органов брюшной полости и родоразрешением путем операции кесарево сечение.

По вскрытии брюшной полости обнаружено около 500 мл жидкой крови. В рану предлежит синюшно-багровая матка с выраженной сетью расширенных маточных сосудов. В зоне, свободной от сосудов, произведен поперечный линейный разрез до 2,0 см, тупо продлен до 8 см. Толщина стенки плодовместилища на разрезе 2 мм, миометрий на разрезе четко не прослеживается. Излилось небольшое количество светлых околоплодных вод. За головку без затруднений в переднем виде затылочного предлежания извлечен недоношенный мальчик массой 850 г, длиной 33 см с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. рН крови пуповины 7,334.

При ревизии обнаружено, что плацента занимает всю внутреннюю поверхность матки. В об-

ласти дна матки обнаружена кровоточащая поверхность размером 6 на 8 см, представленная плацентарной тканью с нарушением серозного покрова матки. Визуализировались только левые придатки в едином конгломерате с сальником, поперечной ободочной и сигмовидной кишкой, круглая связка матки слева гипопластична. При дополнительном осмотре выявлено, что беременность локализовалась в левом рудиментарном роге матки, который прикреплялся в области перешейки и не имел сообщения с правым рогом, увеличенным до 4 недель беременности и сообщаемым с шейкой матки. Правые придатки не изменены. Произведено удаление рудиментарного левого рога с маточной трубой. Культия круглой связки, собственной связки яичника фиксирована к правому рогу по верхнему углу шва. Удалены «организованные» сгустки крови из подпеченочного пространства в объеме 350 мл. Общая кровопотеря составила 1500 мл, аппаратная реинфузия крови – 487 мл.

При патоморфологическом исследовании установлено полное прорастание истонченного миометрия рудиментарного рога матки на всем протяжении с разрывом. В последе выявлены морфологические признаки субкомпенсации смешанной формы хронической плацентарной недостаточности, очагового продуктивного виллузита: гематогенной инфекции последа.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 7-е сутки.

Ребенок выписан из отделения патологии новорожденных через 65 дней месяца в удовлетворительном состоянии с массой тела 2370 г.

Данный клинический случай демонстрирует запоздалую диагностику беременности в рудиментарном роге матки, обусловленную ошибкой ультразвуковой визуализации, проведенной достаточно опытным врачом, в 8 недель беременности. Трудности визуализации были связаны с наложением тени беременного рога матки на второй рог и шейку матки. Тем не менее, своевременное и качественное оказание экстренной помощи при внутрибрюшном кровотечении с использованием современных кровосберегающих технологий позволило избежать геморрагического шока и гемотрансфузии.

Таким образом, клиническое наблюдение свидетельствует о трудности диагностики редко встречающейся прогрессирующей беременности рудиментарного рога матки несмотря на проведение ультразвукового исследования в ранние сроки беременности.

Литература / References:

1. Гинекология: национальное руководство / под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Savlieva GM, Suchikh GT, Serov VN, Radzinsky VE, Manuchin IB. *Gynecology*. Moscow: GEOTAR-MediaPubl; 2017. (In Russ.).]
2. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG*. 2016;123(13):e15-e55. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14189>
3. Dagar M, Srivastava M, Ganguli I, Bhardwaj P, Sharma N, Chawla D. Interstitial and Cornual Ectopic Pregnancy: Conservative Surgical and Medical Management. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(6):471-476. <https://doi.org/10.1007/s13224-017-1078-0>
4. Thurber BW, Fleischer AC. Ultrasound Features of Rudimentary Horn Ectopic Pregnancies. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1643-1647. <https://doi.org/10.1002/jum.14847>
5. Лискович В.А., Егорова Т.Ю., Наумов И.А., Минюк Л.Л., Гурин А.Л., Плоцкий А.Р. Доношенная беременность в рудиментарном роге матки: случай клинического наблюдения. *Журнал Гродненского государственного университета*. 2005;(1(9)):71-74. [Liskovich VA, Yegorova TYu, Naumov IA, Minyuk LL, Gurin AL, Plotskiy AR. Term Pregnancy in Rudimentary Uterus: Clinical Care. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2005;(1(9)):71-74. In Russ.).]
6. Elsayegh A, Nwosu EC. Rupture of pregnancy in the communicating rudimentary uterine horn at 34 weeks. *Human Reproduction*. 1998;13(12):3566-3568. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.12.3566>
7. Abdelazim IA, Shikanova S, Bekzhanova M. Regarding Laparoscopic Management 4 Cases of Recurrent Cornual Ectopic Pregnancy and Review of Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(4):774. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.11.020>
8. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Баев О.Р., Клименченко Н.И., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.Л., Ходжаева З.С., Холин А.М. *Преждевременные роды*. Клинические рекомендации (протокол): методические указания. М.; 2013. [Sukhikh GT, Serov VN, Adamyan LV, Filipov OS, Baev OR, Klimenchenko NI, Tetruashvili NK, Tyutyunnik VL, Khodjaeva ZS, Kholin AM. *Prezhdevremennyye rody*. Clinical guidelines (protocol): methodical instructions. Moscow; 2013. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Колесникова Наталья Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: работа с литературными источниками, обработка материала, написание и оформление статьи.
ORCID: 000-0001-6563-5507

Марочко Татьяна Юрьевна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: принимала участие в написании и редактировании статьи.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

Чуйкова Александра Сергеевна, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский 22).

Вклад в статью: принимала участие в обработке материала и написании статьи.
ORCID: 0000-0001-8852-4623

Артымук Наталья Владимировна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: принимала участие в работе с литературными источниками, написании и редактировании статьи.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Статья поступила: 05.07.2019г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Natalia B. Kolesnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search; collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: ORCID: 000-0001-6563-5507

Dr. Tatyana Yu. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

Dr. Alexandra S. Chuikova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Pregnancy Pathology Unit, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy avenue, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-8852-4623

Prof. Natalia V. Artyumuk, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Received: 05.07.2019

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>

СЛУЧАЙ ГИПЕРТРИПЛОИДИИ У АБОРТУСА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ВОЛКОВ А.Н.^{1,2*}, НАЧЕВА Л.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Резюме

Хромосомные аномалии считаются ведущей причиной прекращения развития эмбриона в ранние сроки беременности. Выявление и описание генетических аномалий, несовместимых с эмбриональным развитием, помогает разобраться в причинах неразвивающейся беременности и определить возможные способы профилактики или лечения пациенток. В статье описан случай гипертриплоидии у абортуса при кариотипе 70,XXY,+16. Хромосомная аномалия привела к замиранию беременности в сроке 4 недели, 5

дней. Клинический случай подчеркивает необходимость цитогенетического анализа абортного материала при репродуктивных неудачах.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, цитогенетический анализ, хромосомные аномалии, гипертриплоидия.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Волков А.Н., Начева Л.В. Случай гипертриплоидии у абортуса при неразвивающейся беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-5-1-99-102>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Волков А.Н. и др.

CASE REPORTS

HYPERTRIPLOIDY AS A CAUSE OF EARLY EMBRYONIC ARREST

ALEXEY N. VOLKOV^{1,2**}, LYUBOV V. NACHEVA¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Chromosomal abnormalities are a leading cause of early embryonic arrest. Identification of genetic abnormalities incompatible with embryonic development significantly contributes to the understanding of early embryonic arrest causes and to the development of prevention strategies. Here we describe a case of hypertriploid abortus with 70, XXY,+16 karyotype. This chromosomal abnormality led to the early embryonic arrest at 4 weeks and 5 days of pregnancy.

The clinical report emphasizes the necessity for the cytogenetic analysis of abortion material in the patients who underwent a reproductive failure.

Keywords: early embryonic arrest, cytogenetic analysis, chromosomal abnormalities, hypertriploid abortus.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva. Hypertriploidy as a cause of early embryonic arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>

**Corresponding author:

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Alexey N. Volkov et al.

Введение

Пренатальный период индивидуального развития человека является естественным «полигоном» для создания и апробации природой новых генетических комбинаций, поддерживающих пластичность вида в ходе адаптации к меняющимся условиям среды обитания. Одной из составляющих генетической изменчивости является мутационный процесс. Его интенсивность при гаметогенезе, оплодотворении и на ранних стадиях онтогенеза, по-видимому, чрезвычайно высока. Многочисленные цитогенетические исследования клеток спонтанных абортусов показывают, что более половины случаев самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 8 недель связаны с геномными и хромосомными мутациями, которые оказались несовместимыми с дальнейшим развитием эмбриона [1–6].

С учетом этого цитогенетический анализ абортного материала стал рутинной диагностической процедурой при выяснении причин неразвивающейся беременности. Выявление генетических аномалий в исследуемом биоматериале принято считать достаточной причиной выкидыша, а поиск дополнительных этиологических факторов в данном случае оказывается излишним.

Анализ спектра цитогенетических нарушений у абортусов является важной практической задачей медицинской генетики. Выявление и каталогизация генетических аномалий, несовместимых с эмбриональным развитием, помогает разобраться в причинах репродуктивных неудач и определить возможную тактику профилактики или лечения пациентов.

Клинический случай

Под наблюдением врачей находилась беременная женщина возрастом 33 года. Беременность 3-я по счету, в анамнезе 2 замершие беременности. Очередное ультразвуковое исследование выявило прекращение развития эмбриона в сроке 4 недели, 5 дней. Плодное яйцо без признаков деформации, располагалось в верхней трети матки, средний внутренний диаметр плодного яйца 12 мм, копчико-теменное расстояние – 3,5 мм, желточный мешок – 2 мм. Сердечная деятельность эмбриона не определялась. В ходе искусственного прерывания замершей беременности были получены образец хориона, послужившие материалом для цитогенетического исследования.

Для сохранения тканей во время хранения и транспортировки использовали физиологический раствор с гепарином в качестве антикоагу-

лянта. В течение рабочей смены образец был доставлен в цитогенетическую лабораторию медико-генетической консультации ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», где выполнялись дальнейшие этапы исследования. Отбор, гипотоническая обработка, фиксация ворсин хориона и приготовление препаратов осуществлялись согласно рекомендациям [7]. Цитогенетический анализ осуществлялся после дифференциального GTG-окрашивания препаратов. Порядок и критерии изучения метафазных хромосом соответствовали международным требованиям [8].

В соответствии с результатами исследования клеток ворсин хориона у абортуса определен мужской пол при гипертриплоидном кариотипе (70,XXY,+16). Помимо кратного увеличения числа хромосом до 3n присутствовала дополнительная хромосома 16 (**рисунок 1**). Очевидно, причиной прекращения развития беременности в данном случае стала выявленная хромосомная аномалия.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай представляет интерес прежде всего с фундаментальной биологической точки зрения. Необходимо понять, является ли выявленная у абортуса генетическая аномалия уникальным событием, присущим только данной беременности (или данной пациентке), и каковы ее возможные причины.

Опираясь на собственный опыт и данные предшествующих исследований, можно констатировать, что хромосомные аномалии являются ведущей причиной прекращения развития эмбриона в первом триместре беременности. Доля абортусов с аномальным кариотипом, установленная цитогенетиками медико-генетической консультации ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», составляет 67,3% от всех изученных случаев [2]. Согласно данным других исследований, величина этого показателя находится в пределах 64 % – 74,7% [1, 3–6]. Очевидно, гаметогенез и оплодотворение у человека сопровождаются интенсивным мутагенезом, что является необходимым условием эволюционных преобразований кариотипа.

Анализ спектра хромосомных нарушений у абортусов, ранее исследованных в лаборатории медико-генетической консультации, показывает, что наиболее частой изолированной геномной мутацией является трисомия по 16 хромосоме, встречающаяся в 17,1% аномальных кариотипов.



Рисунок 1.

Кариотип абортуса с гипертриплоидией (70,XXY,+16)

Figure 1.

Karyotype of hypertriploid abortus (70,XXY,+16)

Данная хромосома также выявляется в сочетании с дополнительными хромосомами из других пар (при двойных анеуплоидиях) [2]. Установленная закономерность подтверждается результатами предшествовавших исследований других авторов [1, 3–5, 9].

Полипloidии, связанные с кратным увеличением числа гаплоидных наборов хромосом, являются частой находкой при цитогенетическом анализе абортного материала. При этом наиболее распространенной полипloidией является трипloidия. Частота трипloidных кариотипов среди генетически аномальных абортусов, по-видимому, находится в пределах 14–21 % [1, 3–5, 9], а по данным нашей лаборатории, она составляет 14,3% [2].

Обнаруженная в нашем случае гипертрипloidия может рассматриваться как сочетание двух независимых мутационных событий, произошедших в гаметах родителей или при оплодотворении. Ожидаемая частота такой гипертрипloidии должна быть пропорциональна частотам трисомии-16 и трипloidии, что определяет низкую встречаемость такой сочетанной мутации у абортусов. Нельзя также исключать возможность повышенного летального эффекта гипертрипloidии в ранние сроки беременности, что снижает вероятность обнаружения аномалии. Ранее о подобных случаях сообщалось лишь в единичных публикациях [10].

Принято считать, что мутации являются спорадическими и не поддаются ранней диагностике и контролю с учетом имеющихся в настоящее

время знаний и технических возможностей. Можно лишь обсуждать данные события post factum, а их следствие в виде замершей беременности рассматривать как «сброс» летальных генетических комбинаций. В такой ситуации обнаружение хромосомной аномалии у плода позволяет надеяться на отсутствие у женщины иных патологий, повлекших замирание беременности. Последующие беременности могут реализоваться вполне успешно. Напротив, отсутствие в эмбриональных клетках хромосомных нарушений побуждает продолжить поиск причин репродуктивной неудачи, что будет сопряжено с дополнительными обследованиями женщины и, возможно, терапевтическими процедурами.

Особое значение цитогенетический анализ эмбрионального материала приобретает в связи с расширением спектра вспомогательных репродуктивных технологий. Оптимальным является проведение анализа кариотипа эмбриона на предимплантационной стадии, что гарантирует отсутствие у него хромосомных аномалий и повышает шансы на нормальное вынашивание и деторождение. Невозможность повсеместного внедрения этой технологии делает цитогенетический анализ абортного материала полезным инструментом для выяснения возможных причин неудач при проведении процедур экстракорпорального оплодотворения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Цитогенетическое исследование дает ценную информацию для врача и позволяет наметить пути дальнейшего анализа и решения возникших репродуктивных проблем.

Литература / References:

1. Russo R, Sessa AM, Fumo R, Gaeta S. Chromosomal anomalies in early spontaneous abortions: interphase FISH analysis on 855 FFPE first trimester abortions. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(2):186-191. <https://doi.org/10.1002/pd.4768>
2. Волков А.Н., Рытенкова О.И., Бабарыкина Т.А., Лысенко Д.И. Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(9):553-556 [Volkov AN, Rytenkova OI, Babarykina TA, Lysenko DI. The cytogenetic diagnostic of chromosome anomalies under non-developing pregnancy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(9):553-556. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
3. Тихомирова С.В., Диунов А.Г., Гурьев Д.Л., Нестулей С.Ю. Анализ аномалий кариотипа хориона при неразвивающейся беременности. *Медицинская генетика*. 2016;15(167):45-47 [Tikhomirova SV, Diunov AG, Guriev DL, Nestuley SYu. Analysis of abnormalities of chorion karyotype in cases of non-developing pregnancy. *Medical Genetics*. 2016;15(167):45-47. (In Russ.).]
4. Van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(12):1951-1959. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.07.001>
5. Чиряева О.Г., Петрова Л.И., Садик Н.А., Дудкина В.С., Пендина А.А., Федорова И.Д., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007;LVI(1):35-45 [Chiryaeva OG, Petrova LI, Sadik NA, Dudkina VS, Pendina AA, Fedorova ID, Kuznetsova TV, Baranov VS. Direct Cytogenetic Study of Chorionic Samples From The Arrested Pregnancy Tissues. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2007; LVI(1):35-45. (In Russ.).]
6. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1724-1732. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg309>
7. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. *Цитогенетика эмбрионального развития человека*. СПб.: Издательство Н-Л; 2007 [Baranov VS, Kuznetsova TV. *Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka*. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2007. (In Russ.).]
8. Shaffer LJ, McGowan-Jordan J, Schmid M. *ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013)*. Basel: Karger; 2013.
9. Jacobs P, Hassold T. The origin of numerical chromosome abnormalities. *Adv. Genet*. 1995;33:101-133. [https://doi.org/10.1016/s0065-2660\(08\)60332-6](https://doi.org/10.1016/s0065-2660(08)60332-6)
10. Jobanputra V, Sobrino A, Kinney A, Kline J, Warburton D. Multiplex interphase FISH as a screen for common aneuploidies in spontaneous abortions. *Human Reproduction*. 2002;17(5):1166-1170. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.5.1166>

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии; с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а), биолог медико-генетической консультации ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский 22).

Вклад в статью: цитогенетический анализ, подготовка иллюстративного материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Начева Любовь Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Статья поступила: 22.11.2019г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology; Senior Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Biologist, Department of Genetic Counseling Unit, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Avenue, Kemerovo, 650056, Russian Federation)

Contribution: performed the cytogenetic analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Prof. Lyubov V. Nacheva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Received: 22.11.2019

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.