

DOI 10.23946/2500-0764-2022-7-1

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 28.03.2022 г.
Дата выхода в свет 31.03.2022 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.
Заказ № 291.

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:

3.1.4 – акушерство
и гинекология,
3.1.18 – внутренние болезни,
3.1.20 – кардиология,
3.2.1 – гигиена,
3.2.2 – эпидемиология,
3.3.3 – 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, инфекционных болезней и дерматовенерологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Алешкин Андрей Владимирович**, д.б.н., к.м.н., профессор РАН; ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, зам. директора по медицинской биотехнологии, 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
- **Гончаров Артемий Евгеньевич**, д.м.н., доцент, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов, г. Санкт-Петербург, 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 имени профессора Н.А. Барбараш, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.фарм.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
- **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 НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, г. Красноярск, РФ; ФГБНУ «Научный центр неврологии мозга», главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, г. Москва, 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 10.23946/2500-0764-2022-7-1

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 2022/03/28
Published on 2022/03/31

Offset printing, 950 copies.

Order № 291.

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:

3.1.4 – Obstetrics and Gynecology,
3.1.18 – Internal Medicine,
3.1.20 – Cardiology,
3.2.1 – Hygiene,
3.2.2 – Epidemiology,
3.3.3 – 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, Infectious diseases and Dermatovenereology, 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)
- **Andrey V. Aleshkin**, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences; Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Deputy Director for Medical Biotechnology, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artymuk**, 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. Belokrinskaya**, 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)
- **Artemy E. Goncharov**, MD, DSc, Associate Professor, Institute of experimental medicine, Head of Laboratory of Functional Genomics and Proteomics of Microorganisms, Saint-Petersburg, (Russian Federation)
- **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 Professor N.A. Barbarash Department of Normal 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)
- **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, Krasnoyarsk (Russian Federation); Research Center of Neurology, Brain Research Department, Laboratory of Experimental Neurocytology, Head and Chief Research Officer, Moscow (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	
Брусенцова А.В., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А., Ширинский В.А. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ РУБИДИЯ ВЗРОСЛЫМ НАСЕЛЕНИЕМ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ (г. Омск, Россия)	с. 8
Барбараш О.Л., Кутихин А.Г., Печерина Т.Б., Тарасов Р.С., Кашталап В.В., Федорова Н.В., Богданов Л.А., Хрячкова О.Н., Седых Д.Ю. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА (г. Кемерово, Россия)	с. 17
Хасанова Г. Р., Аглиуллина С. Т., Гильмутдинова Г. Р., Нагимова Ф. И. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (г. Казань, Россия)	с. 31
Смирнов А.В., Груздева О.В., Помешкин Е.В., Брагин-Мальцев А.И. ВЛИЯНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ НА ШАНСЫ РАЗВИТИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (г. Кемерово, Россия)	с. 42
Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Глушков А.Н. АССОЦИИ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ, С ЭСТРОГЕНОВЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (г. Кемерово, Россия)	с. 53
Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. АКТИВНОСТЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ 4-1BVV/4-1BVL У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ГРИППЕ А/Н1Н1 (г. Чита, Россия)	с. 64
Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Морозова Е.И., Лукьянов С.А., Казанцева Л.С. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРА ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1Н1 (г. Чита, Россия)	с. 70
Лебедева И.Б., Шмакова М.А., Дроздова О.М., Брусина Е.Б. СМЕРТНОСТЬ ПРИ COVID-19 НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ (г. Кемерово, Россия)	с. 78
Артымук Н.В., Парфёнова Я. А., Тачкова О.А. ДИНАМИКА ВАКЦИНАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ПРОТИВ COVID-19 В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ (г. Кемерово, Россия)	с. 86
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Ремнёва О.В., Иванюк И.С., Гальченко А.И. ДИСФУНКЦИЯ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) (г. Барнаул, Россия)	с. 92
ЛЕКЦИИ	
Волков А.Н., Рытгенкова О.И. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ II: СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА (г. Кемерово, Россия)	с. 102

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Anna V. Brusentsova, Denis V. Turchaninov, Igor A. Sokhoshko, Vladimir A. Shirinskiy RUBIDIUM INTAKE IN THE ADULT POPULATION OF THE OMSK REGION (Omsk, Russian Federation)	p. 8
Olga L. Barbarash, Anton G. Kutikhin, Tamara B. Pecherina, Roman S. Tarasov, Vasiliy V. Kashtalap, Natalia V. Fedorova, Leo A. Bogdanov, Oksana N. Hryachkova, Darja Yu. Sedykh MOLECULAR MARKERS OF CARDIAC FIBROSIS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 17
Gulshat R. Khasanova, Saida T. Agliullina, Guliya R. Gilmutdinova, Firaya I. Nagimova FACTORS ASSOCIATED WITH LATE HIV DIAGNOSIS (Kazan, Russian Federation)	p. 31
Alexey V. Smirnov, Olga V. Gruzdeva, Evgeny V. Pomeshekin, Andrey I. Bragin-Maltsev DYSLIPIDEMIA AND RISK OF PROSTATE CANCER IN PATIENTS WITH UROLOGIC DISEASES (Kemerovo, Russian Federation)	p. 42
Elena G. Polenok, Stella A. Mun, Lyudmila A. Gordeeva, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy, Andrey N. Glushkov ASSOCIATIONS OF ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE WITH ESTROGEN RECEPTOR PHENOTYPE IN BREAST CANCER TISSUE (Kemerovo, Russian Federation)	p. 53
Andrey V. Malyarchikov, Konstantin G. Shapovalov 4-1BB/4-1BBL SIGNALING PATHWAY IN PATIENTS WITH INFLUENZA A (H1N1) VIRUS- ASSOCIATED PNEUMONIA (Chita, Russian Federation)	p. 64
Andrey V. Malyarchikov, Konstantin G. Shapovalov, Evgenia I. Morozova, Sergey A. Lukyanov, Lyudmila S. Kazantseva INFLAMMATORY MARKERS AND ORGAN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE INFLUENZA A (H1N1) VIRUS-ASSOCIATED PNEUMONIA (Chita, Russian Federation)	p. 70
Irina B. Lebedeva, Maria A. Shmakova, Olga M. Drozdova, Elena B. Brusina MORTALITY FROM COVID-19 IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 78
Natalia V. Artymuk, Yana A. Parfenova, Olga A. Tachkova TRENDS OF VACCINATION AGAINST COVID-19 AMONG PREGNANT WOMEN IN SIBERIA (Kemerovo, Russian Federation)	p. 86
REVIEW ARTICLES	
Olga V. Remneva, Irina S. Ivanyuk, Anzhelika I. Gal'chenko PELVIC FLOOR DYSFUNCTION IN WOMEN: CURRENT UNDERSTANDING OF THE PROBLEM (Barnaul, Russian Federation)	p. 92
LECTURES	
Alexey N. Volkov, Oksana I. Rytenkova CYTOGENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART II: CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 102

Уважаемые коллеги!

Питание человека – один из основных гигиенических факторов внешней среды, обеспечивающий сохранение здоровья, трудоспособности и продолжительности жизни. На страницах журнала рассматриваются основные группы продуктов, обеспечивающие поступление рублидия в организм. Полученные данные расширяют представления о структуре рациона населения Сибири и могут быть использованы для дальнейших исследований в области эпидемиологии питания и алиментарно-зависимых болезней.

Аспекты сердечно-сосудистой патологии рассматриваются в контексте молекулярных маркеров фиброза миокарда при его постинфарктном ремоделировании.

Проблема злокачественных новообразований представлена исследованиями ассоциации антител класса А, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg), с конверсией эстроген-рецептор положительных (ER+) опухолей в эстроген-рецептор отрицательные (ER-) при прогрессии рака молочной железы. Другое исследование оценило влияние дислипидемий на шансы развития рака предстательной железы.

Большая часть статей посвящена инфекционной патологии. Авторы обсуждают динамику лабораторных маркеров воспаления, структуру и частоту органной дисфункции, активность сигнального пути 4-1BB/4-1BBL у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 и приходят к заключению, что коррекция иммунного ответа, возникающего при активации сигнального пути 4-1BB/4-1BBL, посредством применения агонистических и антагонистических моноклональных антител, вероятно, одна из научных перспектив, направленных на разработку новых методов лечения пациентов в критических состояниях.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) вызвала во всем мире медицинские, социальные и экономические последствия. Авторы изучают фактическое влияние туберкулезной инфекции на возникновение и клинические исходы COVID-19, оценивают частоту поздней диагностики ВИЧ-инфекции и ассоциированных с ней факторов, обсуждают динамику вакцинации беременных женщин против COVID-19 в субъектах Сибирского федерального округа.

Обзорная статья посвящена современным данным о дисфункции тазового дна. В разделе «Лекции» мы публикуем продолжение материалов о цитогенетических методах в практике современных медико-биологических исследований, выявляющих структурные перестройки хромосом человека.

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор

Е.Б. Брусина



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-8-16>

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ РУБИДИЯ ВЗРОСЛЫМ НАСЕЛЕНИЕМ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

БРУСЕНЦОВА А.В.^{1*}, ТУРЧАНИНОВ Д.В., СОХОШКО И.А., ШИРИНСКИЙ В.А.

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

Резюме

Цель исследования – оценка фактического потребления рубидия с пищевыми продуктами взрослым населением Омской области.

Материалы и методы. Оценено фактическое потребление рубидия в репрезентативной выборке (n=421) взрослого населения региона (177 мужчин и 244 женщины) в возрасте от 18 до 83 лет, медиана возраста – 37 (23; 57) лет. Фактическое потребление рубидия определено на основании анализа данных о частоте потребления пищи с использованием оригинальной официально зарегистрированной базы данных химического состава продуктов питания, употребляемых населением Омской области. Дизайн: поперечное (одномоментное) неконтролируемое эпидемиологическое исследование. Период исследования: 2020 год.

Результаты. Медиана суточного потребления рубидия с пищевыми продуктами взрослым населением Омской области составила 1,1 мг/сутки (0,81; 1,48), что не ниже минимальной рекомендованной (0,1 мг/сутки). Установленная в исследовании статистическая норма составила 1,1 (0,71 – 1,71) мг/сутки. Установлена определенная тенденция к росту потребления рубидия с продуктами питания с увеличением возраста населения, хотя значимых различий между различными возрастными группами не выявлено ($p>0,05$). Также не определены значимые различия ($p>0,05$) между потреблением рубидия с пищей между мужчинами и женщинами. Основной вклад в поступление рубидия в организм у населения Омской области во всех возрастных группах вносят группы продуктов «Овощи» – 55,6% и «Напитки» – 29,6%. В группе «Овощи» ос-

новным источником рубидия был лук репчатый (31,7%) и помидоры свежие (20,7%). Основным поставщиком рубидия в группе продуктов «Напитки» был чай, вклад 84,6%. Отмечается тенденция к росту удельного веса поступления рубидия с продуктами питания в группе продуктов «Овощи» и снижение этого показателя в группе продуктов «Напитки» с увеличением возраста.

Заключение. Определено пищевое потребление рубидия в возрастно-половых группах взрослого населения Омской области, основные группы продуктов, обеспечивающие поступление рубидия в организм. Установлено отсутствие зависимости поступления рубидия с пищевыми продуктами от пола и возраста взрослого населения. Полученные данные расширяют представление о структуре рациона населения Сибири и могут быть использованы для дальнейших исследований в области эпидемиологии питания и алиментарно-зависимых болезней.

Ключевые слова: рубидий, пищевое потребление, пищевые продукты, Омская область, взрослое население, гигиена питания.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Анализ материалов исследования и подготовка рукописи статьи осуществлены в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации №056-00031-21, проект «Разработка риск-ориентированных технологий многоуровневой профилактики алиментарно-зависимых социально-значимых болезней».

Для цитирования:

Брусенцова А.В., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А., Ширинский В.А. Гигиеническая оценка пищевого потребления рубидия взрослым населением Омской области. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 8-16. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-8-16>

*Корреспонденцию адресовать:

Брусенцова Анна Владимировна, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д 12. E-mail:anna4855@mail.ru

© Брусенцова А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

RUBIDIUM INTAKE IN THE ADULT POPULATION
OF THE OMSK REGION

ANNA V. BRUSENTOVA *, DENIS V. TURCHANINOV, IGOR A. SOKHOSHKO, VLADIMIR A. SHIRINSKIY

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the nutritional consumption of rubidium in the adult population of the Omsk Region.

Materials and Methods. Here we performed a cross-sectional study which included 421 individuals (177 men and 244 women) aged 18 to 83 years (median age 37 (23; 57) years). Rubidium consumption was determined by analysing the frequency of food intake and chemical composition of food consumed by the population of the Omsk Region.

Results. Median daily rubidium intake was 1.1 mg/day (0.81; 1.48) that sufficiently exceeds minimum recommended dose (0.1 mg/day). We defined the reference range of rubidium intake as 1.1 (0.71 – 1.71) mg/day. Rubidium consumption tended to increase along with the population age, albeit no significant differences have been found between different age groups as well as between men and women. The most abundant rubidium sources were vegetables (55.6%) and beverages (29.6%). Among vegetables, the main sources of rubidium

were onion (31.7%) and fresh tomatoes (20.7%), while tea was responsible for the majority (84.6%) of rubidium consumed from beverages. The proportion of vegetable-derived rubidium increased with age, in contrast to beverage-derived rubidium which demonstrated an opposite trend.

Conclusion. The reference range of rubidium intake in the Omsk Region is 1.1 (0.71 – 1.71) mg/day. Rubidium intake does not depend on age and gender. The main sources of rubidium are vegetables and beverages.

Keywords: rubidium consumption, Omsk Region, adult population, food intake, vegetables, beverages.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was financially supported by the State Task of the Ministry of Health of the Russian Federation № 056-00031-21 «Development of risk-focused prevention of alimentary-dependent diseases».

◀ English

For citation:

Anna V. Brusentsova, Denis V. Turchaninov, Igor A. Sokhoshko, Vladimir A. Shirinskiy. Rubidium intake in the adult population of the Omsk Region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 8-16. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-8-16>

****Corresponding author:**

Dr. Anna V. Brusentsova, 12, Lenina Street, Omsk, Russia, 644099, Russian Federation E-mail: anna4855@mail.ru

© Anna V. Brusentsova, et al.

Введение

Из 92 встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека. При этом 15 из них относятся к жизненно необходимым (эссенциальным) и четыре (кадмий, свинец, олово, рубидий) являются «серьезными кандидатами на эссенциальность» [1]. Химические элементы могут поступать в организм человека с пищей, водой, воздухом, усваиваются организмом и активно участвуют в обменных процессах организма [2]. Один и тот же элемент может быть в одних концентрациях необходимым для полноценного существования человека, а в других концентрациях – токсичным и

вызывать развитие патологических состояний.

Для возможности контроля количественного содержания химических элементов в факторах окружающей среды, в том числе пищевых продуктах, на территории Российской Федерации существует система гигиенического нормирования факторов окружающей среды (установления в законодательном порядке безопасных (безвредных) для человека уровней воздействия вредных факторов окружающей среды) с использованием величины «допустимые уровни».

Однако для некоторых веществ, содержащихся в факторах окружающей среды, по ряду причин до сих пор не определены допустимые уровни.

Так, для рубидия не определен допустимый уровень в пищевых продуктах, тогда как основной путь поступления этого элемента – пищевой [3].

Рубидий постоянно присутствует в тканях растений (морские – 7,4 условных единиц (часть на 1 мл сухого вещества), наземные – 20 единиц) и животных (морские животные – 20 единиц, наземные – 17 единиц) [1]. По данным литературных источников, основное количество рубидия поступает в организм человека с чаем и кофе (около 40%) [2].

В организм человека ежедневно поступает от 1,5 до 4,0 мг рубидия [2]. Колебания зависят, вероятно, от места проживания человека, пищевых традиций. Так, жители США ежедневно потребляют 2,1 мг рубидия, Великобритании – 4,3 мг, Индии – 2,7 мг [1], Японии – 1,5 мг [5]. Данных о современном фактическом пищевом потреблении в российских популяциях в доступных источниках литературы не обнаружено. Предполагаемая потребность в рубидии у человека составляет 0,1 мг/день и меньше [2].

Поступивший в желудочно-кишечный тракт рубидий всасывается на 80–100% [2, 5]. Через 60–90 минут при пероральном поступлении рубидия его можно обнаружить в крови (в эритроцитах в три раза больше, чем в плазме) [4]. Такое быстрое попадание в кровь объясняется тем, что соединения-транспортники рубидия не отличают этот элемент от калия и перемещают оба этих элемента в одни и те же участки клеток и тканей. После всасывания рубидий накапливается в головном мозге, скелетной мускулатуре, может накапливаться в плаценте [2]. Выводится в основном с мочой, скорость выведения – умеренная (период полувыведения элемента – 80 суток) [5].

Влияние на здоровье человека рубидия изучено недостаточно, его биологическая роль до сих пор не выяснена [2, 3]. Однако есть наблюдения о сниженном содержании рубидия в крови людей, страдающих болезнью Альцгеймера, по сравнению с людьми, не страдающими данной патологией [6], сниженной концентрации рубидия в моче женщин с инвазивным раком молочной железы по сравнению с женщинами без данного диагноза [7], сниженной концентрации рубидия в волосах пациентов с язвенной болезнью желудка по сравнению со здоровыми людьми [8], сниженной концентрации рубидия в плаценте с низкой массой плода по сравнению с плодами с нормальной массой [9], сниженной концентрации в спинномозговой жидкости ряда микроэлементов, в том числе рубидия, у па-

циентов с ишемическим инсультом [10], повышенной концентрации в крови рубидия у детей, страдающих атопическим дерматитом [11, 12], повышенной концентрации рубидия в миокарде взрослых с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией по сравнению с людьми, не страдающими данными заболеваниями [13]. Представлены данные о положительном действии хлорида рубидия в качестве антидепрессанта в клинической психиатрии [14, 15, 16], положительном действии на когнитивные функции, особенно пожилых людей [17]. В настоящее время изучаются перспективы применения солей рубидия в лечении заболеваний мышечной, нервной систем [2]. Описано стимулирующее действие солей рубидия и стронция на функции кроветворных органов (стимуляция эритро- и лейкопоэза, повышают резистентность эритроцитов) [4], на иммунитет [18].

Материалы и методы

Объект исследования – взрослое население Омской области. Фактическое потребление рубидия было оценено у 421 взрослого жителя региона (177 мужчин и 244 женщины) в возрасте от 18 до 83 лет, медиана возраста – 37 (23; 57) лет. Выборка стратифицирована по полу, возрасту, местом проживания не отличалась от генеральной совокупности ($p > 0,05$), что обеспечило репрезентативность полученных данных.

Дизайн исследования: поперечное эпидемиологическое исследование.

Критерии включения в исследование: проживание анкетированных лиц на территории Омской области, наличие информированного согласия на участие в исследовании, соответствие характеристик потенциального кандидата плану исследования (по полу, возрасту, территории проживания).

Исследование проводилось в 2020 году. Фактическое потребление рубидия определялось на основании анализа опросника частоты потребления пищи (А.Н. Мартинчик с соавт., 2002) с использованием оригинальной официально зарегистрированной базы данных химического состава продуктов питания, употребляемых населением Омской области (2014 г.).

Полученную информацию обрабатывали с помощью пакета Statistica (ver. 6.0) и возможностей MS Excel. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения количественных признаков для определения

статистической значимости различий в независимых выборках применяли критерий Манна-Уитни. Различия между выборочными долями оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. В таблице 1 приведены следующие обозначения: M – среднее значение, SE – стандартная ошибка среднего, P_{16} , P_{25} , P_{50} , P_{75} , P_{84} – соответственно 16, 25, 50 (медиана), 75, 84-й процентиля потребления элемента населением региона. Под выражением вида 1,1 (0,81; 1,48) понимали медиану и интерквартильный размах.

Результаты и обсуждение

Медиана суточного потребления рубидия взрослым населением Омской области состави-

ла 1,1 мг (0,81; 1,48). Эта величина оценивается как находящаяся на уровне нижних границ потребления населением других регионов мира, но не ниже минимальной рекомендованной (0,1 мг/день) (таблица 1).

Установленная в исследовании статистическая норма потребления рубидия составила 0,71–1,71 мг/сут (интервал между 16-м и 84-м процентилем).

В возрастной группе 18–29 лет медиана потребления рубидия составила 1,06 мг/сутки (0,83; 1,4). Потребление рубидия с продуктами питания женским населением (1,12 мг/сутки (0,80; 1,38)) было несколько выше потребления рубидия мужчинами (1,04 мг/сутки (0,85; 1,45)).

В возрастной группе 30–44 года медиана потребления рубидия с продуктами питания насе-

Группа населения <i>Population group</i>	Количественная оценка потребляемого населением рубидия, мкг в сутки <i>Quantitative assessment of rubidium intake, µg per day</i>								p*
	n	M	SE	P16	P25	P50	P75	P84	
18–29 лет <i>18–29 years of age</i>									
Оба пола <i>Both genders</i>	136	1179,28	49,77	660,73	831,34	1057,80	1393,24	1620,70	0,84
Мужчины <i>Men</i>	72	1209,02	74,37	778,28	854,87	1041,04	1452,59	1676,75	
Женщины <i>Women</i>	64	1145,83	65,06	622,05	809,87	1125,26	1389,08	1541,91	
30–44 года <i>30–44 years of age</i>									
Оба пола <i>Both genders</i>	123	1199,11	51,12	701,37	810,61	1137,97	1445,81	1710,75	0,33
Мужчины <i>Men</i>	50	1118,90	74,02	561,30	694,41	1167,41	1459,90	1570,13	
Женщины <i>Women</i>	73	1254,04	69,32	800,37	864,12	1125,13	1386,23	1759,54	
45–64 года <i>45–64 years of age</i>									
Оба пола <i>Both genders</i>	123	1243,97	61,70	706,46	789,60	1109,28	1472,07	1694,28	0,76
Мужчины <i>Men</i>	42	1196,50	88,95	684,16	785,89	1086,15	1453,60	1562,09	
Женщины <i>Women</i>	81	1268,58	81,79	715,38	795,45	1140,94	1464,15	1699,69	

Таблица 1.
Потребление с пищевыми продуктами рубидия взрослым населением Омской области, 2020 г.

Table 1.
Rubidium intake by the adult population of the Omsk Region (2020).

65–74 года 65–74 years of age									
Оба пола Both genders	25	1389,69	137,02	761,21	880,69	1305,75	1652,99	1805,03	0,43
Мужчины Men	9	1456,15	182,82	1001,76	1055,64	1419,65	1720,07	1909,64	
Женщины Women	16	1352,31	191,44	726,90	764,19	1291,16	1644,98	1723,83	
75 и старше > 75 years of age									
Оба пола Both genders	14	1466,48	163,13	773,75	989,98	1441,92	1968,61	2067,62	0,57
Мужчины Men	4	1623,78	365,47	1058,07	1293,45	1791,20	2121,53	2176,09	
Женщины Women	10	1403,57	185,65	848,67	989,98	1319,89	1721,33	1922,99	
Взрослое население Adult population									
Оба пола Both genders	421	1226,02	30,07	711,17	813,79	1110,91	1482,23	1713,76	0,6
Мужчины Men	177	1202,53	44,24	674,05	799,16	1086,18	1503,40	1692,66	
Женщины Women	244	1243,06	40,80	718,42	831,34	1143,08	1474,21	1718,13	

Примечание: *статистическая значимость различий по полу внутри возрастной группы, U-критерий Манна-Уитни.

Note: *statistically significant differences, Mann-Whitney U-test.

лением Омской области составила 1,1 мг/сутки (0,81; 1,44), причем потребление рублидия женским населением (1,12 мг/сутки (0,86; 1,39)) несколько ниже, чем мужским населением (1,16 мг/сутки (0,69; 1,46)).

Медиана потребления рублидия с продуктами питания в возрасте 45–64 года составила 1,1 мг/сутки (0,79; 1,47), медиана потребления рублидия мужчинами данной возрастной группы – 1,09 мг/сутки (0,79; 1,45), медиана потребления у женщин – 1,14 мг/сутки (0,79; 1,46).

В возрастной группе 65–74 года медиана поступления рублидия с пищей составила 1,31 мг/сутки (0,88; 1,65). В мужской популяции данной возрастной группы поступление рублидия составляло 1,41 мг/сутки (1,05; 1,72), в женской популяции – 1,29 мг/сутки (0,76; 1,64).

Старшая возрастная группа (75 лет и старше) потребляла в сутки около 1,4 мг (0,99; 1,97)

рубидия, в том числе мужское население – 1,79 мг/сутки (1,29; 2,12), женское – 1,32 мг/сутки (0,99; 1,72).

Таким образом, прослеживалась определенная тенденция к росту потребления рублидия с продуктами питания с увеличением возраста населения, хотя значимых различий между различными возрастными группами не выявлено ($p > 0,05$). Также не определены значимые различия ($p > 0,05$) между потреблением рублидия с пищей между мужчинами и женщинами.

Основной вклад в поступление рублидия в организм населения Омской области во всех возрастных группах вносили группы продуктов «Овощи» – 0,60 мг/сутки (55,6% от общего поступления рублидия с продуктами питания) и «Напитки» – 0,28 мг/сутки (29,6%) (таблица 2, рисунок 1).

№ п/п	Группа продуктов <i>Food products</i>	Медиана поступления (P25, P75) <i>Median rubidium intake (P25, P75)</i>
1	Хлебобулочные изделия <i>Bakery products</i>	2,74 (1,31; 4,7)
2	Каши, макароны <i>Porridge and pasta</i>	8,03 (2,66; 16,07)
3	Овощи <i>Vegetables</i>	600,03 (392,12; 906,11)
4	Фрукты <i>Fruit</i>	62,45 (28,71; 128,41)
5	Кондитерские изделия <i>Confectionery</i>	0,54 (0,00; 2,37)
6	Масла, жиры <i>Oils and fats</i>	0,00 (0,00; 0,00)
7	Мясо и мясопродукты <i>Meat and meat products</i>	14,62 (9,85; 25,71)
8	Рыба и морепродукты <i>Fish and seafood</i>	0,00 (0,00; 0,18)
9	Молоко и молочные продукты <i>Milk and dairy products</i>	3,29 (1,50; 5,93)
10	Напитки <i>Beverages</i>	278,95 (190,36; 462,05)

Таблица 2.

Поступление рубидия с пищевыми продуктами в организм взрослого населения Омской области в 2020 г., мкг/сутки.

Table 2.

Rubidium intake by food products ($\mu\text{g/day}$), adult population of the Omsk Region (2020).

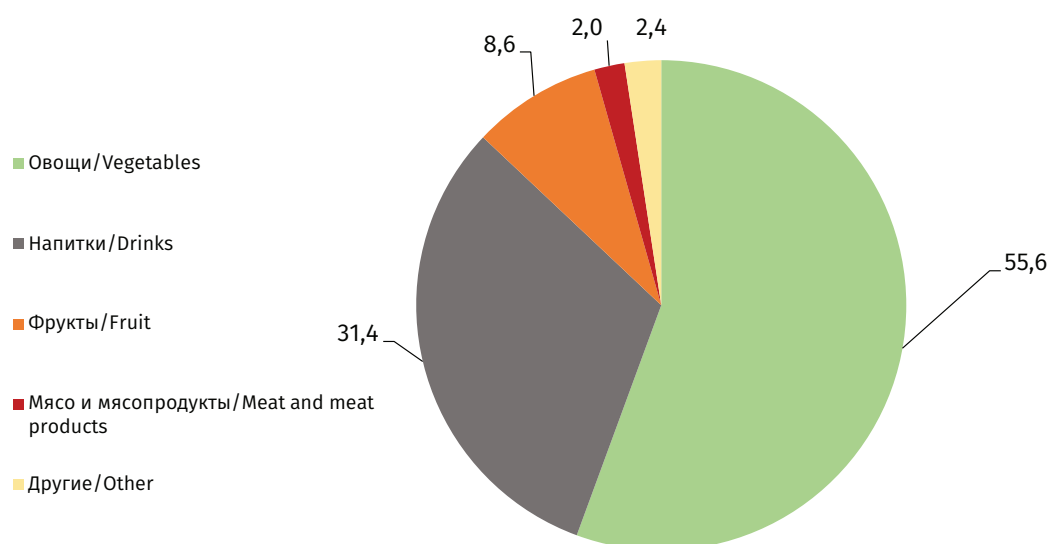


Рисунок 1.

Структура поступления рубидия в организм населения Омской области в 2020 г. по видам продуктов, %.

Figure 1.

Rubidium intake by food products (%), adult population of the Omsk Region (2020).

В группе «Овощи» основным источником поступления рубидия был лук репчатый (31,7%) и помидоры свежие (20,7%). Основным поставщиком рубидия среди группы продуктов «Напитки» был чай, вклад 84,6% (таблица 3).

Отмечена тенденция к росту удельного веса поступления рубидия с овощами и снижению вклада группы продуктов «Напитки» с увели-

чением возраста населения Омской области (рисунок 2).

Медиана суточного потребления с продуктами питания рубидия взрослым населением Омской области составила 1,1 мг/сутки (0,81; 1,48), что не ниже минимальной рекомендованной (0,1 мг/сутки). Установленная в исследовании статистическая норма составила 1,1 (0,71–1,71) мг/сутки.

Таблица 3.
Вклад отдельных групп пищевых продуктов в суммарное поступление рубидия в организм человека с пищевыми продуктами в 2020 г., мкг/сутки и в %.

Table 3.
Contribution of food products to rubidium intake ($\mu\text{g/day}$ and %), adult population of the Omsk Region (2020).

Группа продуктов <i>Food products</i>	Медиана поступления (P25, P75) <i>Median rubidium intake (P25, P75)</i>	%
Овощи всего, в том числе: <i>Vegetables:</i>	600,03 (392,12; 906,11)	100,0
Картофельное пюре <i>Mashed potatoes</i>	46,91 (20,05; 143,12)	12,1
Картофель жареный <i>Fried potatoes</i>	46,64 (0,00; 109,13)	12,0
Лук репчатый <i>Onion</i>	122,96 (23,25; 245,93)	31,7
Огурцы свежие <i>Fresh cucumbers</i>	0,06 (0,02; 0,17)	0,0
Капуста (сырая, тушеная) <i>Raw and stewed cabbage</i>	0,56 (0,00; 1,68)	0,1
Капуста квашеная <i>Sauerkraut</i>	0,00 (0,00; 0,59)	0,0
Борщи, щи, овощные супы <i>Borsch, cabbage soup, vegetable soups</i>	55,74 (27,87; 127,56)	14,3
Морковь <i>Carrot</i>	3,30 (1,41; 10,07)	0,8
Свекла, винегрет <i>Beetroot, vinaigrette</i>	24,42 (0,00; 57,14)	6,3
Редька, репа, редис <i>Radish, turnip</i>	0,00 (0,00; 0,90)	0,0
Кабачки, патиссоны, тыква <i>Zucchini, squash, pumpkin</i>	0,00 (0,00; 2,23)	0,0
Помидоры свежие <i>Fresh tomatoes</i>	80,55 (17,21; 163,86)	20,7
Петрушка, укроп <i>Parsley, dill</i>	3,51 (0,00; 14,28)	0,9
Бобовые (фасоль, горох, соя) <i>Legumes (beans, peas, soybeans)</i>	0,23 (0,00; 0,70)	0,1
Соленые и маринованные овощи <i>Salted and pickled vegetables</i>	3,60 (0,00; 11,10)	0,9
Всего напитки, в том числе: <i>Beverages:</i>	278,95 (190,30; 462,05)	100,0
Кофе <i>Coffee</i>	36,23 (0,00; 76,1)	15,4
Чай <i>Tea</i>	199,24 (190,26; 443,94)	84,6
Другие <i>Other</i>	0,00	0,0

Хотя значимых различий между различными возрастными группами не выявлено ($p>0,05$), установлена определенная тенденция к росту потребления рубидия с продуктами питания с увеличением возраста населения. Не определены значимые различия ($p>0,05$) между потреблением рубидия с пищей между мужчинами и женщинами.

Основной вклад в поступление рубидия в организм населения Омской области во

всех возрастных группах вносили группы продуктов «Овощи» (55,6%) и «Напитки» (29,6%). В группе «Овощи» основным источником рубидия были лук репчатый (31,7%) и помидоры свежие (20,7%). 84,6,4%). Отмечена тенденция к росту поступления рубидия с продуктами питания группы «Овощи» и снижению вклада группы продуктов «Напитки» с увеличением возраста населения Омской области.

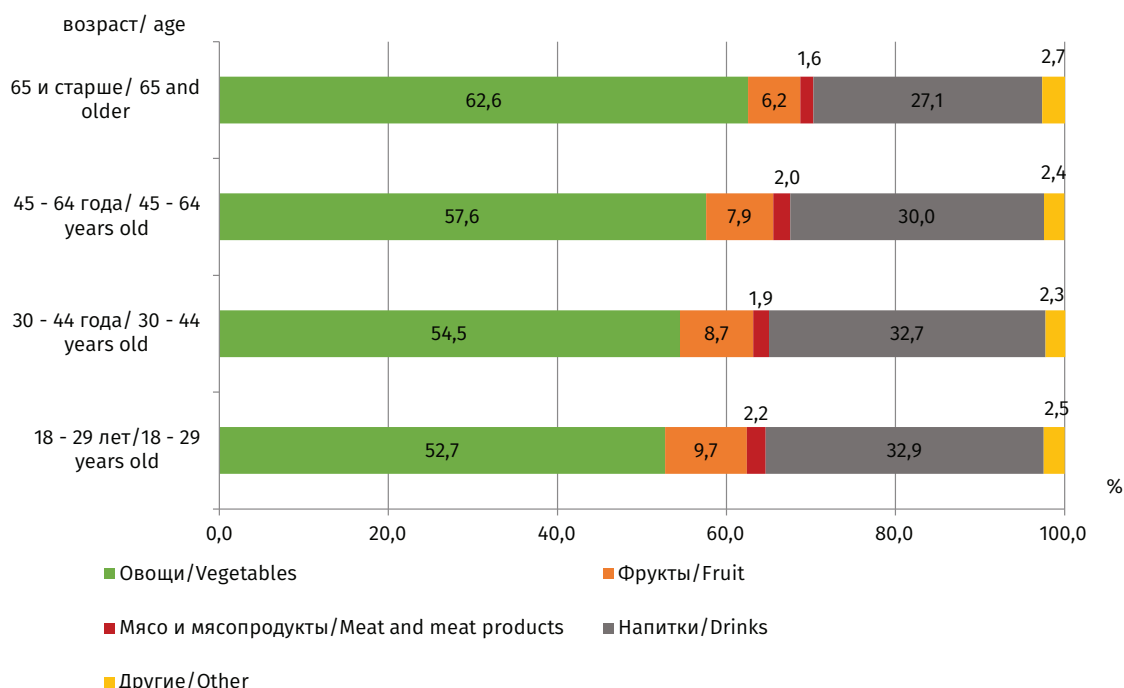


Рисунок 2. Структура поступления рубидия в организм населения Омской области в 2020 г. по видам продуктов в различных возрастных группах, %.

Figure 2. Rubidium intake by food products (%), adult population of the Omsk Region with regard to different age groups (2020).

Заключение

Определено пищевое потребление рубидия в возрастно-половых группах взрослого населения Омской области, основные группы продуктов, обеспечивающих поступление рубидия в организм. Установлено отсутствие зависимости поступления рубидия с пищевыми продук-

тами от пола и возраста взрослого населения. Полученные данные расширяют представления о структуре рациона населения Сибири и могут быть использованы для дальнейших исследований в области эпидемиологии питания и алиментарно-зависимых болезней.

Литература :

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. Москва: Медицина; 1991.
2. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине. Москва : Издательский дом «ОНИКС 21 век»; Мир; 2004.
3. Nielsen FH. How should dietary guidance be given for mineral elements with beneficial actions or suspected of being essential? *J Nutr.* 1996;126(9 Suppl):2377S-2385S. https://doi.org/10.1093/jn/126.suppl_9.2377S
4. Коломысова Н.М. Значение щелочных металлов в организме человека. *Молодежь: наука, творчество, здоровье* : материалы Региональной научно-практической конференции, Ставрополь, 19–22 декабря. Ставрополь: Общество с ограниченной ответственностью «СЕКВОЙЯ», 2017:51–54.
5. Лысков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;2:120–131.
6. Суханов А.В., Журавская Э.Я., Гырголька Л.А., Куценогий К.П., Чанкина О.В. Дисбаланс химических элементов при болезни Альцгеймера. *Бюллетень Сибирского Отделения Российской Академии Медицинских Наук.* 2006;26(4):121–123.
7. Su Y, Chen LJ, He JR, Yuan XJ, Cen YL, Su FX, Tang LY, Zhang AH, Chen WQ, Lin Y, Wang SM, Ren ZF. Urinary rubidium in breast cancers. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2305-2309. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.08.035>
8. Гаскина Т.К. Характеристика микроэлементного состава волос пациентов с язвенной болезнью до и после лечения. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2009;29(3):64–69.
9. Gómez-Roig MD, Mazarico E, Cuadras D, Muniesa M, Pascal R, Ferrer P, Cantallops M, Arraez M, Gratacós E, Falcon M. Placental chemical elements concentration in small fetuses and its relationship with Doppler markers of placental function. *Placenta.* 2021;110:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.05.001>
10. Зангиева З.К., Гусев Е.И., Громова О.А., Торшин И.Ю., Ракша А.П., Волков А.Ю., Лисица А.В., Носиков В.В. Профили уровней микроэлементов в отделах головного мозга и в ликворе при ишемическом повреждении головного мозга. *Медицинский алфавит.* 2013;4(22):22–27.
11. Зайченко Я.А. Ассоциация токсического влияния рубидия на формирование атопического дерматита у детей. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии.* 2016;4(63):22–24.
12. Молокова А.В. Микроэлементные нарушения у детей с атопическим дерматитом и сочетанными формами аллергии. *Российский иммунологический журнал.* 2019;22(2-1):414-416. <https://doi.org/10.31857/S102872210006915-1>
13. Окунева Г.Н., Караськов А.М., Чернявский А.М., Логинова И.Ю., Трунова В.А., Зверева В.В. Роль химических элементов в патологии миокарда у кардиохирургических больных с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2010;3(6):71–78.
14. Williams RH, Maturen A, Sky-Peck NH. Pharmacologic role of rubidium in psychiatric research. *Compr Ther.* 1987;13(9):46–54.
15. Фесюн А.Д., Скальный А.В. Депрессия и элементный статус человека. *Микроэлементы в медицине.* 2009;10(1-2):71–78.
16. Canaves C, Decostanzi E, Bergamo D, Sabbioni E, Stratta P. Rubidium, salami and depression. You cannot have everything in life. *Blood Purif.* 2008;26(4):311-14. <https://doi.org/10.1159/000129657>
17. Xiao L, Zan G, Qin J, Wei X, Lu G, Li X, Zhang H, Zou Y, Yang L, He M, Zhang Z, Yang X. Combined exposure to multiple metals and cognitive function in older adults. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;222:112465. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112465>
18. Муштакова В.М., Фомина В.А., Роговин В.В. Ионы металлов и активность пероксидазной системы нейтрофилов крови человека in vitro. *Токсикологический вестник.* 2008;4(91):6–8.

References:

1. Avcyn AP, ZHavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. *Mikroelementy cheloveka*. Moscow : Medicine, 1991. (In Russ).
2. Skal'nyy AV, Rudakov IA. *Bioelementy v meditsine*. Moscow : Izdatel'skiy dom «ONIKS 21 vek»: Mir; 2004.
3. Nielsen FH. How should dietary guidance be given for mineral elements with beneficial actions or suspected of being essential? *J Nutr*. 1996;126(9 Suppl):2377S-2385S. doi: 10.1093/jn/126.suppl_9.2377S
4. Kolomysova NM. Znachenie shchelochnykh metallov v organizme cheloveka. In: *Molodezh': nauka, tvorchestvo, zdorov'e* : materialy Regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Stavropol', 19–22 dekabrya. Stavropol': Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu «SEKVOYYa», 2017:51-54. (In Russ).
5. Lysikov Yu A. The role and physiological basis of the exchange of macro- and microelements in human nutrition. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2009;2:120–131. (In Russ).
6. Sukhanov AV, Zuravskay EI, Gyrgolkay LA, Kutsenogoy KP, Chankina OV. The role of chemical element disbalance in the aetiology of Alzheimer's disease. *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2006;26(4):121–123. (In Russ).
7. Su Y, Chen LJ, He JR, Yuan XJ, Cen YL, Su FX, Tang LY, Zhang AH, Chen WQ, Lin Y, Wang SM, Ren ZF. Urinary rubidium in breast cancers. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2305-2309. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.08.035>
8. Gaskina TK. Kharakteristika mikroelementnogo sostava volos patsientov s yazvennoy boleznyu do i posle lecheniya. *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2009;29(3):64–69.
9. Gómez-Roig MD, Mazarico E, Cuadras D, Muniesa M, Pascal R, Ferrer P, Cantalops M, Arraez M, Gratacós E, Falcon M. Placental chemical elements concentration in small fetuses and its relationship with Doppler markers of placental function. *Placenta*. 2021;110:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.05.001>
10. Zangieva Z, Gusev EI, Gromova OA, Torshin IYu, Nikonov AA, Raksha AP, Volkov AYU, Lisica AV. Levels of trace elements in brain and in cerebrospinal fluid in ischemic brain injury. *Medical alphabet*. 2013;4(22):22-27 (In Russ).
11. Zaychenko Ya A. Association of rubidium toxic effects on formation of atopic dermatitis in children. *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venereologii, kosmetologii*. 2016;4(63):22–24. (In Russ).
12. Molokova AV. Trace element disorders in children with atopic dermatitis and concomitant forms of allergy. *Russian journal of immunology*. 2019;22(2-1):414-416. (in Russ). <https://doi.org/10.31857/S102872210006915-1>
13. Okuneva GN, Karas'kov AM, Cherniavskii AM, Loginova IYu, Trunova VA, Zvereva VV. Role of chemical elements in myocardial pathology among cardiovascular patients with coronary heart disease and dilated cardiomyopathy. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2010;3(6):71–78. (In Russ).
14. Williams RH, Maturen A, Sky-Peck HH. Pharmacologic role of rubidium in psychiatric research. *Compr Ther*. 1987;13(9):46–54.
15. Fesyun AD, Skal'nyy AV. Depressiya i elementnyy status cheloveka. *Trace elements in medicine* (Moscow). 2009;10(1-2):71–78. (In Russ).
16. Canavese C, Decostanzi E, Bergamo D, Sabbioni E, Stratta P. Rubidium, salami and depression. You cannot have everything in life. *Blood Purif*. 2008;26(4):311–314. <https://doi.org/10.1159/000129657>
17. Xiao L, Zan G, Qin J, Wei X, Lu G, Li X, Zhang H, Zou Y, Yang L, He M, Zhang Z, Yang X. Combined exposure to multiple metals and cognitive function in older adults. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;222:112465. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112465>
18. Mushlakova VM, Fomina VA, Rogovin VV. Metal ions and activity of the peroxidatic system in human blood neutrophils in vitro. Toxicological review. *Toksikologicheskij vestnik*. 2008;4(91):6–8. (In Russ).

Сведения об авторах

Брусенцова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: сбор данных литературы, статистическая обработка, написание текста.

ORCID: 0000-0002-8796-7526

Турчанинов Денис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-6298-4872

Сохошко Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, кафедры гигиены питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: обработка данных, редактирование.

ORCID: 0000-0002-2956-5692

Ширинский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, кафедры гигиены питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: обработка данных, редактирование.

ORCID: 0000-0003-4585-0095

Authors

Dr. Anna V. Brusentsova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-8796-7526

Prof. Denis V. Turchaninov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-6298-4872

Prof. Igor A. Sokhoshko, MD, DSc, Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2956-5692

Prof. Vladimir A. Shirinskiy, MD, DSc, Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4585-0095

Статья поступила: 28.02.2022 г.

Received: 28.02.2022

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Accepted: 10.03.2022

Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30>

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА

БАРБАРАШ О.Л., КУТИХИН А.Г., ПЕЧЕРИНА Т.Б.*, ТАРАСОВ Р.С., КАШТАЛАП В.В., ФЕДОРОВА Н.В., БОГДАНОВ Л.А., ХРЯЧКОВА О.Н., СЕДЫХ Д.Ю.

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

Резюме

Несмотря на высокую распространенность и клиническую значимость фиброза миокарда, молекулярно-генетические факторы его реализации в постинфарктном периоде остаются предметом дискуссий.

Цель. Выявление молекулярных маркеров фиброза миокарда при его постинфарктном ремоделировании.

Материалы и методы. При проведении плановой коронаровентрикулографии выполнялась эндомиокардиальная биопсия миокарда пораженных и интактных областей межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка 7 пациентов с перенесенным передним распространенным инфарктом миокарда. Получены биоптаты фиброзированного и прилежащего здорового миокарда, которые были механически разделены на два равных сегмента и подвергнуты: 1) гомогенизации с последующим выделением РНК, синтезом кДНК и анализом генной экспрессии при помощи количественной полимеразной цепной реакции; 2) фиксации в формалине и заключению в парафин с дальнейшим окрашиванием по ван Гизону для гистологической верификации фиброза.

Результаты. Обнаружено, что экспрессия генов *ACTA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1*, *TGFBR1*, *AGTR1*, *CCL2* и *TNF* в фиброзированном миокарде более чем в три раза выше, чем в прилежащем здоровом миокарде, что может отражать активный синтез белков экстрацел-

люлярного матрикса миофибробластами, дифференцирующимися из синтетически неактивных фибробластов в процессе развития фиброза миокарда, который сопровождается асептическим воспалением.

Заключение. Впервые показано, что гены *AGTR1*, *CCL2* и *TNF* могут быть вовлечены в развитие фиброза у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда; подтверждена значимость генов *ACTA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1* и *TGFBR1* для этого патологического процесса.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фиброз миокарда, молекулярные маркеры, гены *AGTR1*, *CCL2*, *TNF*.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИР НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022-2026 гг.) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель – член-корреспондент РАН О.Л. Барбараш), № госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022 г.

Для цитирования:

Барбараш О.Л., Кутихин А.Г., Печерина Т.Б., Тарасов Р.С., Кашталап В.В., Федорова Н.В., Богданов Л.А., Хрячкова О.Н., Седых Д.Ю. Молекулярные маркеры фиброза при постинфарктном ремоделировании миокарда. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 17-30. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30>

*Корреспонденцию адресовать:

Печерина Тамара Борзалиевна, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: tb.pechorina@gmail.com

© Барбараш О.Л. и др.

ORIGINAL RESEARCH

MOLECULAR MARKERS OF CARDIAC FIBROSIS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Olga L. Barbarash, Anton G. Kutikhin, Tamara B. Pecherina *, Roman S. Tarasov, Vasilii V. Kashtalap, Natalia V. Fedorova, Leo A. Bogdanov, Oksana N. Hryachkova, Darja Yu. Sedykh

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

English ►

Abstract

Aim. To perform a screening for molecular markers of cardiac fibrosis upon myocardial infarction.

Materials and Methods. We carried out echocardiography-guided endomyocardial biopsy of affected and intact interventricular septum segments of 7 patients with anterior myocardial infarction. Fibrotic and adjacent intact cardiac tissue was dissected into 2 equal segments and: 1) homogenised with the further RNA extraction, reverse transcription, and quantitative polymerase chain reaction; 2) fixed in formalin and embedded into paraffin with the further van Gieson staining for the histological verification of cardiac fibrosis.

Results. We found that the expression of *AC-TA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1*, *TGFBR1*, *AGTR1*, *CCL2* and *TNF* genes in fibrotic cardiac tissue was ≥ 3 -fold higher as compared with the adjacent intact myocardium reflective of active ex-

tracellular matrix production by fibroblast-derived myofibroblasts.

Conclusion. We have for the first time shown *AGTR1*, *CCL2*, and *TNF* genes as candidates for post-infarction cardiac fibrosis in addition to *AC-TA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1*, and *TGFBR1* genes.

Keywords: myocardial infarction, cardiac fibrosis, molecular markers, *AGTR1*, *CCL2*, *TNF*.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This research was funded 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 № 0419-2022-0002 “Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbid conditions”.

For citation:

Olga L. Barbarash, Anton G. Kutikhin, Tamara B. Pecherina, Roman S. Tarasov, Vasilii V. Kashtalap, Natalia V. Fedorova, Leo A. Bogdanov, Oksana N. Hryachkova, Darja Yu. Sedykh. Molecular markers of cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 17-30. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-17-30>

****Corresponding author:**

Dr. Tamara B. Pecherina, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: tb.pechorina@gmail.com
© Olga L. Barbarash, et al.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), представляющая собой основное осложнение ишемической болезни сердца (в том числе инфаркта миокарда (ИМ)), характеризуется развитием прогрессирующего интерстициального фиброза миокарда, приводящего к снижению эластичности, сократимости и электрической проводимости сердечной мышцы [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, ХСН остается ведущей причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3]. Поскольку постинфарктный фиброз миокарда

является одной из основных причин, обуславливающих тяжесть ХСН после ИМ [1, 2], представляется актуальным изучение его патогенетических маркеров. Фибротическое ремоделирование миокарда характеризуется избыточным отложением белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) сердечными фибробластами [4–6]. Повышение плотности и, соответственно, ригидности ЭЦМ снижает сократительную способность миокарда и ускоряет прогрессирование ХСН [7]. Наряду со снижением сократимости фиброз миокарда также может нарушать электрическое сцепление кардиомиоцитов пу-

тем их разделения избыточным синтезом белков ЭЦМ [1, 2, 5]. Кроме того, фиброз миокарда приводит к снижению плотности капилляров и развитию хронической тканевой гипоксии кардиомиоцитов, что постепенно приводит к их гибели [1, 2, 5]. Важно отметить, что фиброз миокарда коррелирует не только с тяжестью ХСН, но и с риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, повышая частоту внезапной сердечной смерти [8]. Особый интерес представляет поиск молекулярно-генетических факторов постинфарктного фиброза миокарда, поскольку это имеет непосредственную ценность для диагностики тяжести ХСН [9, 10], а также будет способствовать разработке антифибротических препаратов [11, 12]. Несмотря на первоначальные ожидания [13], лучевые диагностические маркеры фиброза и ремоделирования миокарда не показали более высокой эффективности при оценке риска у пациентов с ХСН по сравнению с молекулярными [14, 15].

ИМ сопровождается некрозом участка мышечной ткани сердца с последующим развитием соединительной ткани (очаговый постинфарктный фиброз), формирующейся вследствие низкого регенеративного потенциала миокарда [1, 2]. Кроме того, к диффузному фиброзу миокарда могут приводить и первичные факторы риска ишемической болезни сердца, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и метаболический синдром [5, 16]. В норме сердечные фибробласты поддерживают гомеостаз ЭЦМ, который обеспечивает структурную основу для кардиомиоцитов, распределяет механические силы по сердечной ткани и проводит электрический потенциал [17, 18]. Однако по сравнению с другими органами сердце обладает малым регенеративным потенциалом, в связи с чем процессы репарации сердечной ткани при ишемии заключаются в распаде и поглощении подвергшихся некрозу кардиомиоцитов, после чего следует образование патологической фиброзной ткани сердечными фибробластами для сохранения структуры и предотвращения разрыва миокарда [1, 2, 5]. При этом фибробласты дифференцируются в миофибробласты для ускоренной секреции белков ЭЦМ [1, 2, 5]. Таким образом, как первичный, так и постинфарктный фиброз миокарда характеризуется избыточным отложением ЭЦМ, синтезируемого сердечными фибробластами, что ускоряет прогрессирование

ХСН [1, 2, 5]. Ремоделирование и фиброз являются неизбежными компенсаторно-приспособительными процессами восстановления миокарда в ответ на некроз. Предполагается, что за развитие постинфарктного фиброза миокарда может быть в значительной степени ответственен путь трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который действует через соответствующие рецепторы (TGFB1, TGFB2 и TGFB3) и транскрипционные факторы семейства SMAD (SMAD2, SMAD3 и SMAD4) и запускает дифференцировку фибробластов в миофибробласты, усиливая их синтетическую активность [19]. Дифференцировка фибробластов в миофибробласты отражается усилением экспрессии альфа-гладкомышечного актина в дополнение к маркеру клеток мезенхимального ряда виментину [20]. Кроме того, TGF- β также способен индуцировать синтез TGF- β -активируемой киназы 1 (TAK1/MAP3K7) и p38-семейства митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK11, MAPK12, MAPK13, MAPK14), которые способствуют апоптозу кардиомиоцитов и синтезу сердечными фибробластами белков ЭЦМ [21]. Синтетическая активность сердечных миофибробластов регулируется мощными вазоконстрикторами адреналином, ангиотензином II и эндотелином-1 (EDN1) через соответствующие рецепторы (ADRB2, AGTR1, EDNRA, EDNRB) [22-26], G-белок-связанные рецепторы [27] и транскрипционные факторы миокардин-ассоциированный транскрипционный фактор A (MRTF-A) и фактор сывороточного ответа (SRF) [28, 29]. Свой вклад в развитие фиброза миокарда вносят и секретируемые сердечными фибробластами медиаторы воспаления, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1/CCL2), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL1B) и интерлейкин-6 (IL6), которые стимулируют их пролиферацию и синтез белков ЭЦМ в аутокринной и паракринной манере [30-34]. Синтетический профиль сердечных фибробластов отражается синтезом и секрецией фактора роста соединительной ткани (CTGF) [35], семейства фактора роста тромбоцитов (PDGFA, PDGFB, PDGFC, PDGFD) [36], коллагена I типа [37, 38] и фибронектина [38]. В целом можно предположить, что открытие патогенетических и диагностических маркеров, объективно отражающих развитие фиброза миокарда, могло бы способствовать разработке таргетной терапии для лечения данной патологии [11, 12].

Цель исследования

Выявление молекулярно-генетических маркеров фиброза миокарда при его постинфарктном ремоделировании.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены 7 пациентов с ранее перенесенным ИМ передней стенки левого желудочка, госпитализированных в НИИ КПССЗ для выполнения плановой коронароангиографии (КВГ) с целью уточнения показаний к хирургической реваскуляризации миокарда. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, Американского общества по лечению ХСН и Европейского общества кардиологов [39], предварительно у всех пациентов были определены клинические показания к выполнению эндомиокардиальной биопсии миокарда (ЭБМ). Основные показания для проведения ЭБМ: дифференциальный диагноз с дилатационной кардиомиопатией; невозможность клинически исключить идеопатические нарушения ритма и проводимости; дифференциальный диагноз с гипертрофической кардиомиопатией; а также быстро прогрессирующая застойная сердечная недостаточность.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение ЭБМ в качестве исследования.

Все пациенты были мужского пола (средний возраст $59,7 \pm 9,04$ лет) и ранее перенесли эффективное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии. Всем больным проводилась трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ) на аппарате экспертного класса с визуализацией зон акинезии (Sonos 2500, Hewlett Packard). По данным ЭХО-КГ у всех больных отмечались признаки сформировавшейся постинфарктной аневризмы левого желудочка с систолической дисфункцией миокарда в виде промежуточного снижения показателя фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до $49,3 \pm 4,59\%$. В анамнезе пациентов имелись указания на наличие нарушений липидного обмена – у 4 (57,14%), артериальной гипертензии – у 6 (85,71%), са-

харного диабета 2-го типа – у 2 (28,57%), нестенозирующего церебрального атеросклероза – у 6 (85,71%), ожирения по индексу массы тела – у 4 (54,14%), желудочковой экстрасистолы 3 градации по Лауну – у 2 (28,57%). Клинические признаки стенокардии в пределах 2-го функционального класса по Канадской классификации были определены у 2 (28,57%) пациентов, проявления ХСН 1–2 класса по Нью-Йоркской классификации наблюдались у 6 (85,71%) больных. Все пациенты принимали антиагреганты, бета-блокаторы, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Двое пациентов с сахарным диабетом 2-го типа регулярно принимали пероральную гипогликемическую терапию. При проведении КВГ в рамках плановой госпитализации в НИИ КПССЗ зоны гипо- и акинезии миокарда регистрировались лишь у 2 (28,57%) пациентов, рестеноз в области ранее установленных стентов был выявлен у 1 (14,28%) больного и не достигал 40%, у 4 (54,14%) других пациентов были выявлены значимые поражения коронарного русла в другом сосудистом бассейне.

Эндомиокардиальная биопсия

У всех пациентов забирались образцы фиброзированного миокарда посредством ЭБМ в области передней или передне-верхушечной области ЛЖ после предварительно выполненной левой вентрикулографии с визуализацией контуров ЛЖ в систолу и диастолу, исключения внутрижелудочкового тромбоза и подтверждения акинеза соответствующей локализации для прицельной ЭБМ фиброзированного миокарда. Образцы условно интактного миокарда (без фибротических изменений) были получены путем ЭБМ правого желудочка (ПЖ). Процедура ЭБМ выполнялась в условиях катетеризационной лаборатории, оснащенной ангиографической установкой Innova 2100 (General Electric). Оценка гемодинамических параметров и электрокардиографический контроль осуществлялся при помощи физиологической станции Solar (General Electric). Использовали местную анестезию (новокаин, лидокаин или бупивакаин), мониторинг ЭКГ, артериального давления, сатурации кислорода, флюороскопический контроль. Умеренной гипокоагуляции достигали путем внутривенного введения нефракционированного гепарина в дозе 25–30 международных единиц (МЕ) на 1 кг массы тела пациента (в среднем 2,0–2,5 тыс. МЕ).

Для ЭБМ ЛЖ использовали доступ через правую общую бедренную артерию (ОБА). После анестезии и пункции в ОБА по проводнику устанавливали интродьюсер 10 F. После выполнения левой вентрикулографии в правой косяй проекции под углом 45–60 градусов через катетер pig-tail 6 F с объемом рентгенконтрастного вещества 30–40 мл при скорости введения 15–20 мл/сек., биоптом Cordis Bipal 7 длиной 104 см (Cordis) заводили в ЛЖ по проводниковому катетеру, которым в свою очередь катетеризировали ЛЖ с использованием катетера pig-tail 6 F на проводнике 0,035". При выходе из доставляющего катетера в свободную полость ЛЖ режущие чашечки биоптома открывали на небольшом расстоянии от миокарда ЛЖ. Далее продвигали биоптом до соприкосновения его режущих чашечек с миокардом ЛЖ. После этого приводили биоптом в закрытое состояние, что позволяло фиксировать биоптат внутри чашечек биоптома. Биоптом в закрытом состоянии заводили в систему доставки и выводили наружу, после чего биоптат удаляли из чашечек биоптома при помощи иглы и помещали в пробирку. Для исследования последовательно забирали от 2 до 4 фрагментов ЛЖ.

Для ЭБМ ПЖ использовали доступ через правую общую бедренную вену (ОБВ). После анестезии и пункции в ОБВ по проводнику устанавливали интродьюсер 10 F. В качестве биоптома использовали гибкий биоптом Cordis Bipal 7 длиной 104 см (Cordis). Данный биоптом заводили в ПЖ по проводниковому катетеру, которым в свою очередь катетеризировали ПЖ с использованием катетера pig-tail 6 F на проводнике 0,035". Методология взятия образцов из ПЖ существенно не отличалась от таковой при биопсии миокарда ЛЖ, которая была описана выше. Для исследования последовательно забирали от 2 до 4 фрагментов ПЖ.

После завершения процедуры ЭБМ интродьюсеры из ОБА и ОБВ удаляли, осуществляли компрессионный гемостаз в области пункции в течение 10–15 минут, после чего накладывали давящую повязку на срок от 12 до 24 часов, предписывая строгий постельный режим для пациента и не компрометируя кровотоки в конечности. В течение всего времени выполнения процедуры ЭБМ, гемостаза и последующего наблюдения у пациентов тщательно мониторировали гемодинамику. При подозрении на гемотампонаду в экстренном порядке выполняли ЭХО-КГ.

Гистологическая верификация фиброза миокарда и пробоподготовка образцов миокарда к анализу генной экспрессии

После ЭБМ (пораженные и интактные области межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка) 7 пациентов, перенесших передний распространенный ИМ, биоптаты фиброзированного и прилежащего интактного миокарда (всего 14 биоптатов, по 7 в каждой группе) были механически разделены на два равных сегмента: один для гистологической верификации фиброза миокарда и один для анализа генной экспрессии. Таким образом, особенности генной экспрессии в фиброзированном и нормальном миокарде были изучены на тканях, забранных у одних и тех же пациентов, что позволило исключить индивидуальные различия между пациентами в развитии постинфарктного фиброза миокарда. Гистологическая верификация фиброза миокарда проводилась при помощи окрашивания по ван Гизону после фиксации биоптатов в формалине и заключения в парафин по стандартной методике.

Для анализа различий в генной экспрессии между фиброзированным и здоровым миокардом соответствующие сегменты биоптатов были гомогенизированы (гомогенизатор Fast-Prep-24, MP Biomedicals) с последующим выделением РНК из гомогенатов согласно классической методике (TRI Reagent, каталожный номер T9424, Sigma) и обратной транскрипцией для синтеза кДНК (термоциклер Veriti, Applied Biosystems, набор High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, каталожный номер 4368814, Applied Biosystems). Количественная оценка и контроль качества выделенных нуклеиновых кислот проводились при помощи спектрофотометрии на приборе NanoDrop 2000 (Thermo Scientific).

Анализ генной экспрессии

В соответствии с основными звеньями патогенеза постинфарктного фиброза миокарда в фиброзированном и прилежащем здоровом миокарде методом количественной полимеразной цепной реакции была оценена экспрессия следующих генов: *TGFB1*, *TGFB2*, *TGFB3*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFBR3*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *MAP3K7*, *MAPK11*, *MAPK12*, *MAPK13*, *MAPK14* (сигнальный путь TGF-β), *PDGFA*, *PDGFB*, *PDGFC*, *PDGFD*, *PDGFRA*, *PDGFRB* (семейство факторов роста тромбоцитов и их рецепторов), *CTGF*, *COL1A1*, *COL1A2*, *FN1* (маркеры активности синтеза ЭЦМ), *AC-*

TA2, VIM (маркеры миофибробластов), ADRB2, AGTR1, EDN1, EDNRA, EDNRB, RHOA, GRK2, ARRB1, ARRB2, MKL1, SRF (вазоконстрикторы и связанные с ними рецепторы и транскрипционные факторы), CCL2, TNF, IL1B, IL6, TNFR1, IL1R1, IL1R2, IL6R (медиаторы воспаления и их рецепторы).

Количественная полимеразная цепная реакция проводилась в соответствии с протоколом производителя мастер-микса (PowerUp SYBR Green Master Mix, каталожный номер A25777, Applied Biosystems) на приборе ViiA 7 (Applied Biosystems) в трех повторах для каждого образца. Праймеры для количественной полимеразной цепной реакции были разработаны в программе Primer-BLAST (National Institutes of Health) с использованием следующих параметров: длина ПЦР-продукта – от 70 до 150 пар оснований, температура плавления праймеров – от 59 до 65°C с различием между праймерами не более 3°C, включение интрона с длиной не менее 200 пар оснований – обязательно, длина праймера – от 18 до 22 нуклеотидов, содержание гуанина и цитозина в праймерах – от 40 до 60%, максимальная длина повтора одного и того же нуклеотида подряд – 4, максимальное содержание гуанина и цитозина на 3'-конце – не более 3 (60%), максимальная комплементарность праймеров – не более 5 условных единиц. Все остальные параметры программы соответствовали настройкам по умолчанию. Выбирались исключительно пары праймеров, специфичные к гену интереса.

После разработки праймеров производился контроль их качества в программах PCR Primer Stats (Sequence Manipulation Suite, www.bioinformatics.org) и Multiple Sequence Analyzer (Thermo Scientific Web Tools) на стандартных настройках. В случае обнаружения вероятных димеров разрабатывалась новая пара праймеров (до исключения всех возможных димеров). Синтез разработанных праймеров проводился в компании Евроген (г. Москва).

Статистический анализ

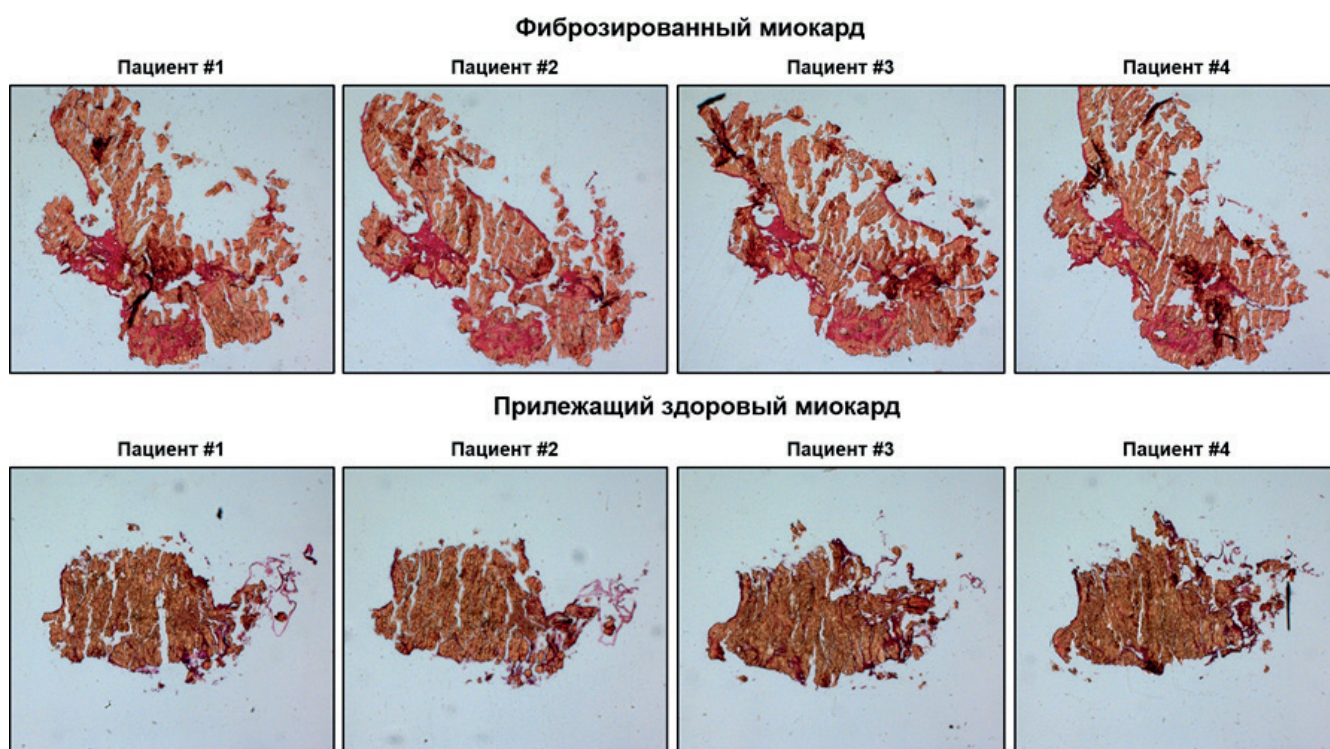
Статистическую обработку полученных данных и их графическое представление выполняли при помощи программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation) и GraphPad Prism 7 (GraphPad Software). В качестве референсных генов были выбраны гены *GAPDH*, *ACTB* и *B2M*. Уровень экспрессии генов в фиброзированном миокарде рассчитывался при помощи $2^{-\Delta\Delta C_t}$ -метода (поправка на экспрессию генов «до-

машнего хозяйства» и экспрессию гена интереса в прилежащем здоровом миокарде). Такой подход позволил определить гены-кандидаты развития фиброза миокарда (гены, экспрессия которых высока и различается не менее чем в три раза между фиброзированным и прилежащим нормальным миокардом). Данные анализа генной экспрессии (кратность изменения в фиброзированном миокарде в сравнении с прилежащим здоровым) были представлены на графиках в виде среднего и стандартного отклонения от среднего.

Результаты

Методологические подходы к диагностике постинфарктного фиброза миокарда многогранны и включают в себя как лучевые методы, так и гистологическую верификацию при ЭБМ, включающую сравнение содержания отложенных коллагена в сегментах миокарда с предполагаемым фиброзом (в частности, при помощи окрашивания по ван Гизону). На **рисунке 1** представлена такая верификация применительно к данному исследованию (выбрано 4 репрезентативных пациента из 7).

Важной задачей изучения прогрессирования постинфарктного фиброза миокарда, необходимой для выявления его патогенетических, терапевтических и прогностических маркеров, является определение информативных молекул-кандидатов, дифференциально экспрессированных на генном или белковом уровнях между миокардом, фиброзированным вследствие ИМ, и прилежащим здоровым миокардом. При исследовании молекулярных путей, ответственных за избыточный синтез ЭЦМ (путь TGF- β и путь тромбоцитарного фактора роста (PDGF), а также при измерении экспрессии собственно белков ЭЦМ и маркеров миофибробластов было обнаружено, что экспрессия гена трансформирующего фактора роста (*TGFB1*) и его рецептора (*TGFBR1*), а также генов фактора роста соединительной ткани (*CTGF*), коллагена I типа (*COL1A1*), альфа-актина гладких мышц (*ACTA2*) и виментина (*VIM*) в фиброзированном миокарде более чем в три раза выше, чем в прилежащем здоровом миокарде (**рисунок 2**). Таким образом, была выявлена экспрессия как генов, запускающих переход неактивных фибробластов в синтетически активные миофибробласты, так и собственно генов компонентов ЭЦМ (коллаген I типа, фактор роста соединительной ткани) и маркеров



▲
Рисунок 1.

Гистологический анализ фиброза миокарда, окрашивание по ван Гизону, ув. x200. Сиреневые участки (сверху) отражают отложения коллагена, характерные для постинфарктного фиброза.

Figure 1.
Histological analysis of cardiac fibrosis. Van Gieson staining, x200 magnification. Purple colour indicates collagen deposition.

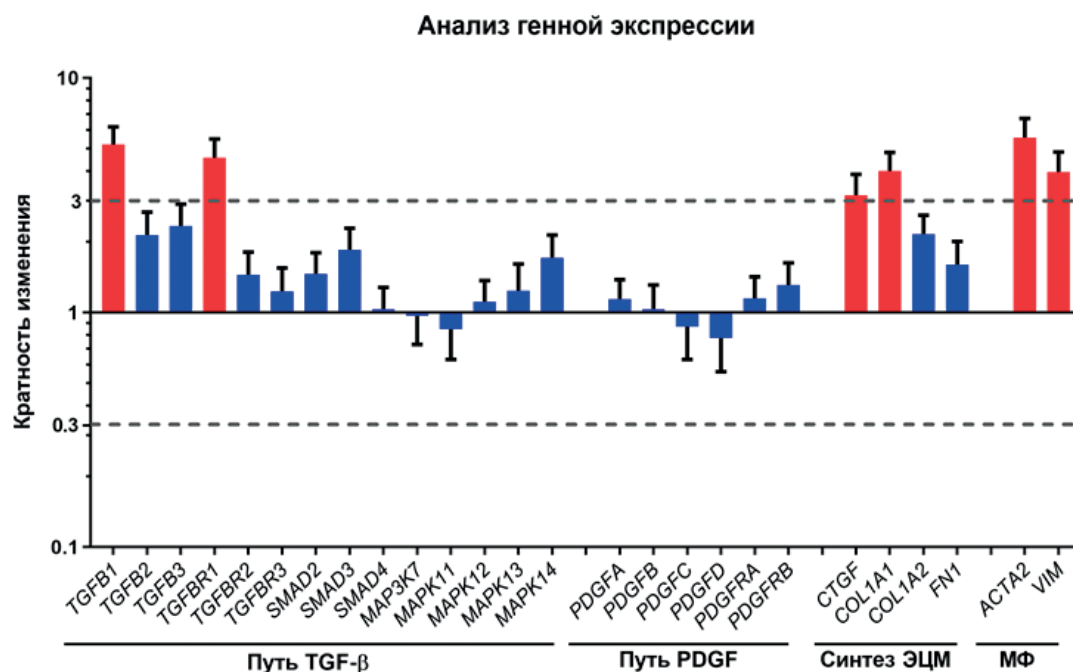


Рисунок 2.

Анализ уровня экспрессии генов интереса (путь TGF-β, путь факторов роста тромбоцитов, маркеры активности синтеза ЭЦМ, маркеры миофибробластов) в фиброзированном миокарде, расчет по $2^{-\Delta\Delta CT}$ -методу (поправка на экспрессию генов «домашнего хозяйства» и экспрессию гена интереса в прилежащем здоровом миокарде). Серые пунктирные линии отражают значимые различия между фиброзированным и прилежащим здоровым миокардом (кратность изменения ≥ 3 или $\leq 0,33$). TGF-β – трансформирующий фактор роста бета, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, МФ – миофибробласты.

Figure 2.

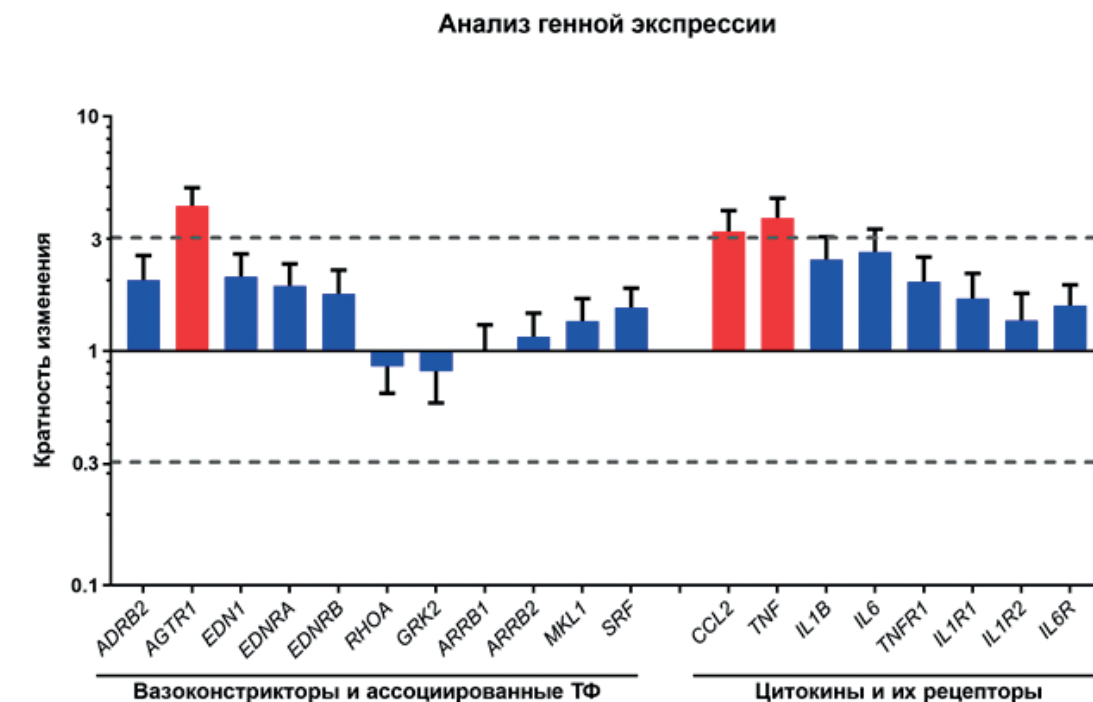
Gene expression profiling (TGF-β pathway, platelet-derived growth factor pathway, production of the extracellular matrix, myofibroblast markers) in the fibrotic cardiac tissue. Calculation was performed using $2^{-\Delta\Delta CT}$ method (adjustments for the expression of housekeeping genes and the gene of interest in the adjacent intact myocardium). Gray dotted lines reflect significant differences between the fibrotic and adjacent intact myocardium (fold change ≥ 3 or $\leq 0,33$). TGF-β – transforming growth factor beta, PDGF – platelet-derived growth factor.

Рисунок 3.

Анализ уровня экспрессии генов интереса (вазоконстрикторы и ассоциированные транскрипционные факторы, Ca^{2+} -канал TRPC6, цитокины и их рецепторы) в фиброзированном миокарде, расчет по $2^{-\Delta\Delta C_t}$ -методу (поправка на экспрессию генов «домашнего хозяйства» и экспрессию гена интереса в прилежащем здоровом миокарде). Серые пунктирные линии отражают значимые различия между фиброзированным и прилежащим здоровым миокардом (кратность изменения ≥ 3 или $\leq 0,33$). ТФ – транскрипционные факторы.

Figure 3.

Gene expression profiling (vasoconstrictors and associated transcription factors, Ca^{2+} -channel TRPC6, cytokines and their receptors) in the fibrotic cardiac tissue. Calculation was performed using $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method (adjustments for the expression of housekeeping genes and the gene of interest in the adjacent intact myocardium). Gray dotted lines reflect significant differences between the fibrotic and adjacent intact myocardium (fold change ≥ 3 or $\leq 0,33$).



миофибробластной дифференцировки (гены альфа-актина гладких мышц и виментина, который также косвенно свидетельствует о синтетическом фенотипе фибробластов).

Далее в фиброзированном вследствие ИМ и прилежащем здоровом миокарде была измерена экспрессия генов, кодирующих сосудосуживающие молекулы (вазоконстрикторы) и ассоциированные с их действием транскрипционные факторы, а также цитокины и их рецепторы, поскольку данные пути напрямую не вызывают дифференцировку фибробластов по синтетическому фенотипу, однако могут способствовать избыточному синтезу ЭЦМ уже активированными фибробластами. В результате было обнаружено, что ген рецептора 1 типа к ангиотензину II (*AGTR1*), а также ген моноцитарного хемоаттрактантного белка (*CCL2*) и фактора некроза опухоли (*TNF*) также гиперэкспрессированы более чем в три раза в фиброзированном миокарде в сравнении с прилежащими интактными тканями (рисунок 3). В совокупности полученные результаты могут отражать активный синтез белков ЭЦМ миофибробластами, дифференцирующимися в процессе развития сопровождающегося воспалением фиброза из синтетически неактивных фибробластов.

Обсуждение

В данной работе были получены приоритетные данные о возможной роли генов *AGTR1*,

CCL2 и *TNF* в развитии фиброза миокарда у пациентов после ИМ, а также подтверждена значимость для этого патологического процесса генов *ACTA2*, *VIM*, *CTGF*, *COL1A1*, *TGFB1* и *TGFBR1*, роль которых в развитии фиброза миокарда ранее была предположена в вышеуказанных экспериментальных исследованиях на животных моделях. Поэтому имеет смысл более детальный анализ литературы, касающейся участия генов *AGTR1*, *CCL2* и *TNF* в развитии постинфарктного фиброза миокарда.

Ранее было показано, что применение гидрохлортиазида у крыс с модельной ишемией миокарда в результате перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии повышает фракцию выброса левого желудочка, а также снижает выраженность фиброза миокарда и экспрессию как соответствующих генов, так и собственно ангиотензиновых рецепторов 1 типа к ангиотензину II, TGF- β и транскрипционного фактора пути TGF- β Smad2 в тканях сердца, при этом добавление ангиотензина II к культурам сердечных фибробластов крыс повышало уровень TGF- β и Smad2 (что также частично блокировалось гидрохлортиазидом) [40]. Семидневное введение ангиотензина II вызывало гиперэкспрессию генов *TNF*, *CCL2* и *TGFB1* в сердце мышей, при этом провоспалительные факторы (*TNF* и *CCL2*) были экспрессированы на 1-й день после введения, а профибротические (*TGFB1*) – на 7-й [41].

При перегрузке левого желудочка, вызванном наложением стриктуры на аорту, было отмечено повышение уровня фактора некроза опухоли в сочетании с гибелью кардиомиоцитов, гипертрофией миокарда и повышением активности матриксной металлопротеиназы-9, при этом данные эффекты были значительно менее выражены у мышей с нокаутированным геном *TNF* [42]. Применение селективного рекомбинантного ингибитора фактора некроза опухоли этанерсепта снижало дилатацию и гипертрофию левого желудочка у крыс с вызванной аортокавальной фистулой перегрузкой желудочков вследствие блокирования деградации коллагена [43]. Аналогичные результаты были получены при внутривенном введении этанерсепта крысам с перевязанной коронарной артерией, в тканях миокарда которых наблюдалось снижение лейкоцитарной инфильтрации, активности коллагеназы и улучшение систолической и диастолической функций [44]. Наконец, увеличенное содержание фактора некроза опухоли в крови было ассоциировано с более высокой смертностью пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохранной функцией левого желудочка в течение 2-летнего периода наблюдения [45]. Считается, что фактор некроза опухоли способствует секреции матриксных металлопротеиназ активированными сердечными фибробластами и вызываемой данными ферментами деградации коллагена миокарда, что, в свою очередь, ведет к последующему его фиброзу из-за избыточного синтеза и патологически измененной сборки замещающего подобные дефекты коллагена [46, 47].

Аналогично фактору некроза опухоли, хемокин *CCL2* (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) также способствует развитию фиброза миокарда. На модели краткосрочной, но регулярной ишемии и реперфузии мыши с нокаутированным геном *CCL2* или блокадой данного белка соответствующим антителом характеризовались менее выраженным интерстициальным фиброзом и более сохранной функцией желудочков, вероятно, вследствие меньшей инфильтрации миокарда макрофагами, хотя сам белок *CCL2* не вызывал миофибробластной дифференцировки [48]. Направленное ингибирование транскрипции гена *CCL2* при помощи генно-инженерного вектора после вызванного перевязкой коронарной артерии ИМ снижало выраженность интерстициального фиброза и инфильтрации миокарда макрофагами, со-

храняло функцию желудочков и также уменьшало экспрессию в пораженном миокарде фактора некроза опухоли и *TGF-β* [49]. Нейтрализация MCP-1 соответствующим антителом ингибировала макрофагальную инфильтрацию, пролиферацию фибробластов и синтез *TGF-β* и препятствовала развитию фиброза миокарда у крыс с частично перевязанной аортой [50]. Как и в случае с фактором некроза опухоли, увеличенная концентрация *CCL2* в крови была ассоциирована с повышенной смертностью у пациентов с ХСН [51]. Следует отметить взаимную регуляцию указанных молекул, поскольку нокаут гена *CCL2* также снижал экспрессию генов *TNF* и *TGFB1* [30], а нокаут гена *TNF* снижал экспрессию гена *CCL2* [52] у мышей с ИМ.

Таким образом, представленные результаты (гиперэкспрессия генов *TGFB1*, *TGFB1*, *CTGF*, *COL1A1*, *ACTA2*, *VIM*, *AGTR1*, *CCL2* и *TNF*) видятся достаточно логичными при их сопоставлении с данными литературы, учитывая, что генные пути *TGF-β*, синтеза компонентов ЭЦМ, миофибробластной дифференцировки, пути ангиотензина II и пути провоспалительной активации в той или иной степени потенцируют развитие друг друга. Идентифицированные гены-кандидаты свидетельствуют об активно идущей в фиброзированном миокарде миофибробластной дифференцировке (гиперэкспрессия генов *ACTA2* и *VIM*) под воздействием трансформирующего фактора роста (гиперэкспрессия генов *TGFB1* и *TGFB1*), сопровождающейся активным синтезом ЭЦМ (гиперэкспрессия генов *CTGF* и *COL1A1*) и усугубляющейся в результате активации ангиотензиновых рецепторов II типа (гиперэкспрессия гена *AGTR1*) и провоспалительных молекул (гиперэкспрессия генов *CCL2* и *TNF*).

В качестве мишеней для лекарственных воздействий целесообразно рассматривать рецепторы 1 типа к ангиотензину II (поскольку они успешно таргетируются применяемыми в настоящее время в клинической практике сартанами), а также провоспалительный хемокин *CCL2*, клинических испытаний ингибиторов которого применительно к фиброзу миокарда пока проведено не было. К сожалению, клинические испытания селективного ингибитора фактора некроза опухоли этанерсепта [53, 54] и моноклонального антитела к фактору некроза опухоли инфликсимаба [55] не продемонстрировали своей эффективности в терапии ХСН. В отношении относительно селек-

тивных ингибиторов TGF- β пирфенидона и траниласта результаты клинических испытаний по их эффективности у пациентов с ХСН опубликованы пока еще не были [56]. Что же касается маркеров миофибробластной дифференцировки (*ACTA2* и *VIM*), то сложно представить себе направленную на эти гены терапию, поскольку альфа-актин гладких мышц экспрессируется во всех сосудистых гладкомышечных клетках, а виментин, несмотря на то, что является суррогатным маркером синтетического фенотипа, обильно представлен во всех клетках организма человека в качестве компонента цитоскелета. Аналогично ситуация обстоит и с коллагеном и фактором роста соединительной ткани (кодируемым геном *CTGF*), которые в норме являются важными компонентами ЭЦМ всех тканей и органов, хотя моноклональные антитела против фактора роста соединительной ткани достаточно эффективно улучшали функцию желудочков и снижали выраженность желудочковой гипертрофии и фиброза миокарда в эксперименте, также способствуя выживаемости мышей по-

сле индуцированного перевязкой коронарной артерии ИМ [57].

В целом можно предположить, что изучение молекулярных маркеров фиброза и их генетического регулирования, а также сопоставление с инструментальными и гистологическими данными в перспективе позволит разработать подходы к антифибротической терапии, которая в настоящий момент сопряжена с отсутствием органоспецифичности, и, следовательно, малоэффективна.

Заключение

В настоящем исследовании впервые показано, что, помимо генов непосредственно миофибробластной дифференцировки (*ACTA2*, *VIM*, *TGFB1*, *TGFBR1*) и синтеза ЭЦМ (*CTGF* и *COL1A1*), в развитии фиброза миокарда у пациентов после ИМ гены могут играть значимую роль гены вазоконстрикторов (*AGTR1*) и провоспалительных факторов (*CCL2* и *TNF*), вероятно, также вносящих свой вклад в синтез компонентов ЭЦМ активированными сердечными фибробластами.

Литература:

- Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzy KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res*. 2016;118(6):1021-1040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306565>
- Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):563-581. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165>
- Bing R, Dwec MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart*. 2019;105:1832-1840. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315560>
- Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res*. 2015;116(7):1269-1276. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305381>
- Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549-574. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1349-6>
- Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:63-78. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034527>
- Tian J, An X, Niu L. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1660-1664. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4224>
- López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, Querejeta R, Díez J. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2449-2456. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.026>
- Heymans S, González A, Pizard A, Papageorgiou AP, López-Andrés N, Jaisser F, Thum T, Zannad F, Díez J. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(8):764-771. <https://doi.org/10.1002/ehf.312>
- Roubille F, Busseuil D, Merlet N, Kritikou EA, Rhéaume E, Tardif JC. Investigational drugs targeting cardiac fibrosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(1):111-125. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.839942>
- Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. *Biomater Res*. 2016;20:13. <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0060-8>
- Kockova R, Kacer P, Pirk J, Maly J, Sukupova L, Sikula V, Kotrc M, Barciakova L, Honsova E, Maly M, Kautzner J, Sedmera D, Penicka M. Native T1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease-Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy. *Circ J*. 2016;80(5):1202-1209. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1309>
- Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL, Lima JAC, Bluemke DA. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3102-3109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.044>
- Lurz JA, Luecke C, Lang D, Besler C, Rommel KP, Klingel K, Kandolf R, Adams V, Schöne K, Hindricks G, Schuler G, Linke A, Thiele H, Gutberlet M, Lurz P. CMR-Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis: The Importance of Coexisting Myocardial Inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.025>
- Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res*. 2014;164(4):323-35. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.001>
- Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res*. 2009;105(12):1164-1176. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.209809>
- Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther*. 2009;123(2):255-278. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.05.002>
- Dobaczewski M, Bujak M, Li N, Gonzalez-Quesada C, Mendoza LH, Wang XF, Frangogiannis NG. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(3):418-428. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.216101>
- Krishnan P, Purushothaman KR, Purushothaman M, Turnbull IC, Taricone A, Vasquez M, Jain S, Baber U, Lascano RA, Kini AS, Sharma SK, Moreno PR. Enhanced neonatal fibroblast, myofibroblast content and altered extracellular matrix composition: Implications in the progression of human peripheral artery stenosis. *Atherosclerosis*. 2016;251:226-233. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.046>

21. See F, Thomas W, Way K, Tzanidis A, Kompa A, Lewis D, Itescu S, Krum H. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition improves cardiac function and attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1679-1689. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.038>
22. Turner NA, Porter KE, Smith WH, White HL, Ball SG, Balmforth AJ. Chronic beta2-adrenergic receptor stimulation increases proliferation of human cardiac fibroblasts via an autocrine mechanism. *Cardiovasc Res*. 2003;57(3):784-792. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00729-0](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00729-0)
23. Katwa LC. Cardiac myofibroblasts isolated from the site of myocardial infarction express endothelin de novo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(3):H1132-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01141.2002>
24. Hafizi S, Wharton J, Chester AH, Yacoub MH. Profibrotic effects of endothelin-1 via the ETA receptor in cultured human cardiac fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2004;14(4-6):285-292. <https://doi.org/10.1159/000080338>
25. Gao X, He X, Luo B, Peng L, Lin J, Zuo Z. Angiotensin II increases collagen I expression via transforming growth factor-beta1 and extracellular signal-regulated kinase in cardiac fibroblasts. *Eur J Pharmacol*. 2009;606(1-3):115-120. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.12.049>
26. Chen XQ, Liu X, Wang QX, Zhang MJ, Guo M, Liu F, Jiang WF, Zhou L. Pioglitazone inhibits angiotensin II-induced atrial fibroblasts proliferation via NF-kB/TGF-β1/TRIF/TRAF6 pathway. *Exp Cell Res*. 2015;330(1):43-55. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.08.021>
27. Li J, Philip JL, Xu X, Theccanat T, Abdur Razzaque M, Akhter SA. Beta-arrestins regulate human cardiac fibroblast transformation and collagen synthesis in adverse ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;76:73-83. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.08.006>
28. Small EM, Thatcher JE, Sutherland LB, Kinoshita H, Gerard RD, Richardson JA, Dimaio JM, Sadek H, Kuwahara K, Olson EN. Myocardium-related transcription factor-a controls myofibroblast activation and fibrosis in response to myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(2):294-304. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223172>
29. Weng X, Yu L, Liang P, Chen D, Cheng X, Yang Y, Li L, Zhang T, Zhou B, Wu X, Xu H, Fang M, Gao Y, Chen Q, Xu Y. Endothelial MRTF-A mediates angiotensin II induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;80:23-23. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.11.009>
30. Dewald O, Zymek P, Winkelmann K, Koerting A, Ren G, Abou-Khamis T, Michael LH, Rollins BJ, Entman ML, Frangogiannis NG. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts. *Circ Res*. 2005;96(8):881-889. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163017.13772.3a>
31. Mitchell MD, Laird RE, Brown RD, Long CS. IL-1β stimulates rat cardiac fibroblast migration via MAP kinase pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(2):H1139-47. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00881.2005>
32. Banerjee I, Fuseler JW, Intwala AR, Baudino TA. IL-6 loss causes ventricular dysfunction, fibrosis, reduced capillary density, and dramatically alters the cell populations of the developing and adult heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(5):H1694-704. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00908.2008>
33. Christia P, Bujak M, Gonzalez-Quesada C, Chen W, Dobaczewski M, Reddy A, Frangogiannis NG. Systematic characterization of myocardial inflammation, repair, and remodeling in a mouse model of reperfusion myocardial infarction. *J Histochem Cytochem*. 2013;61(8):555-570. <https://doi.org/10.1369/0022155413493912>
34. Duerschmid C, Crawford JR, Reineke E, Taffet GE, Trial J, Entman ML, Haudek SB. TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensin-II-induced cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;57:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.01.006>
35. Rosin NL, Falkenham A, Sipel MJ, Lee TD, Legare JF. Regulation and role of connective tissue growth factor in angii-induced myocardial fibrosis. *Am J Pathol*. 2013;182(3):714-726. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.11.014>
36. Zhao W, Zhao T, Huang V, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Platelet-derived growth factor involvement in myocardial remodeling following infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):830-838. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.023>
37. Liu C, Zhao W, Meng W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, Liu H, Sun Y. Platelet-derived growth factor blockade on cardiac remodeling following infarction. *Mol Cell Biochem*. 2014;397(1-2):295-304. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2197-x>
38. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, Kelly DJ, Gilbert RE, Krum H. Direct actions of urotenin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res*. 2003;93(3):246-253. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000084382.64418.BC>
39. Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1095-1102. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0296>
40. Luo J, Chen X, Luo C, Lu G, Peng L, Gao X, Zuo Z. Hydrochlorothiazide modulates ischemic heart failure-induced cardiac remodeling via inhibiting angiotensin II type 1 receptor pathway in rats. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(2). <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12246>
41. Duerschmid C, Trial J, Wang Y, Entman ML, Haudek SB. Tumor necrosis factor: a mechanistic link between angiotensin-II-induced cardiac inflammation and fibrosis. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):352-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001893>
42. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, Kassiri Z, Kirshenbaum LA, Arnold M, Khokha R, Liu PP. Tumor necrosis factor-α mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation*. 2007;115(11):1398-407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643585>
43. Jobe LJ, Meléndez GC, Levick SP, Du Y, Brower GL, Janicki JS. TNF-α inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1462-8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00442.2009>
44. Berry MF, Woo YJ, Pirolli TJ, Bish LT, Moise MA, Burdick JW, Morine KJ, Jayasankar V, Gardner TJ, Sweeney HL. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial infarction attenuates subsequent ventricular remodeling. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(9):1061-1068. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.06.021>
45. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor-α and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008;118(6):625-631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191>
46. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, Mann DL. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001;104(7):826-831. doi: <https://doi.org/10.1161/hc3401.093154>
47. Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, Feldman AM. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(23):12746-12751. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.23.12746>
48. Frangogiannis NG, Dewald O, Xia Y, Ren G, Haudek S, Leucker T, Kraemer D, Taffet G, Rollins BJ, Entman ML. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 in the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;115(5):584-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646091>
49. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Ikeuchi M, Matsusaka H, Suematsu N, Wen J, Egashira K, Takeshita A. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(17):2134-2140. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000092890.29552.22>
50. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, Imai-zumi T. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension*. 2004;43(4):739-745. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000118584.33350.7d>
51. Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Hülsman M, Berger R, Mörtl D, Richter B, Huber K, Wojta J, Pacher R, Niessner A. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):435-441. <https://doi.org/10.1160/TH09-06-0399>
52. Maekawa N, Wada H, Kanda T, Niwa T, Yamada Y, Saito K, Fujiwara H, Sekikawa K, Seishima M. Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor-α. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1229-1235. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01738-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01738-2)
53. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariliti-Eiswirth S, Hayes FA, Bloesch C, Mann DL. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1999;99(25):3224-3226. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.25.3224>
54. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chron-

ic heart failure: results of the Randomized Etenarcept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-1602. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2>

55. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2>

References:

1. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzev KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res*. 2016;118(6):1021-1040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306565>
2. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):563-581. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>
3. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.165>
4. Bing R, Dweck MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart*. 2019;105:1832-1840. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315560>
5. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circ Res*. 2015;116(7):1269-1276. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305381>
6. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549-574. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1349-6>
7. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:63-78. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034527>
8. Tian J, An X, Niu L. Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1660-1664. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4224>
9. López B, González A, Ravassa S, Beaumont J, Moreno MU, San José G, Querejeta R, Díez J. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2449-2456. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.026>
10. Heymans S, González A, Pizard A, Papageorgiou AP, López-Andrés N, Jaissier F, Thum T, Zannad F, Díez J. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(8):764-771. <https://doi.org/10.1002/ejhf.312>
11. Roubille F, Busseuil D, Merlet N, Kritikou EA, Rhéaume E, Tardif JC. Investigational drugs targeting cardiac fibrosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(1):111-125. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.839942>
12. Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. *Biomater Res*. 2016;20:13. <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0060-8>
13. Kockova R, Kacer P, Pirk J, Maly J, Sukupova L, Sikula V, Kotrc M, Barciakova L, Honsova E, Maly M, Kautzner J, Sedmera D, Penicka M. Native T1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease-Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy. *Circ J*. 2016;80(5):1202-1209. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1309>
14. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL, Lima JAC, Bluemke DA. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3102-3109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.044>
15. Lurz JA, Luecke C, Lang D, Besler C, Rommel KP, Klingel K, Kandolf R, Adams V, Schöne K, Hindricks G, Schuler G, Linke A, Thiele H, Guterlet M, Lurz P. CMR-Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis: The Importance of Coexisting Myocardial Inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.025>
16. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res*. 2014;164(4):323-35. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.001>
17. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res*. 2009;105(12):1164-1176. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.209809>
18. Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther*. 2009;123(2):255-278. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.05.002>
19. Dobaczewski M, Bujak M, Li N, Gonzalez-Quesada C, Mendoza LH, Wang XF, Frangogiannis NG. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(3):418-428. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.216101>
20. Krishnan P, Purushothaman KR, Purushothaman M, Turnbull IC, Taricone A, Vasquez M, Jain S, Baber U, Lascano RA, Kini AS, Sharma SK, Moreno PR. Enhanced neointimal fibroblast, myofibroblast content and altered extracellular matrix composition: Implications in the progression of human peripheral artery restenosis. *Atherosclerosis*. 2016;251:226-233. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.046>
21. See F, Thomas W, Way K, Tzanidis A, Kompa A, Lewis D, Itescu S, Krum H. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition improves cardiac function and attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1679-1689. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.038>
22. Turner NA, Porter KE, Smith WH, White HL, Ball SG, Balmforth AJ. Chronic beta2-adrenergic receptor stimulation increases proliferation of human cardiac fibroblasts via an autocrine mechanism. *Cardiovasc Res*. 2003;57(3):784-792. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00729-0](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00729-0)
23. Katwa LC. Cardiac myofibroblasts isolated from the site of myocardial infarction express endothelin de novo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(3):H1132-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01141.2002>
24. Hafizi S, Wharton J, Chester AH, Yacoub MH. Profibrotic effects of endothelin-1 via the ETA receptor in cultured human cardiac fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2004;14(4-6):285-292. <https://doi.org/10.1159/000080338>
25. Gao X, He X, Luo B, Peng L, Lin J, Zuo Z. Angiotensin II increases collagen I expression via transforming growth factor- β 1 and extracellular signal-regulated kinase in cardiac fibroblasts. *Eur J Pharmacol*. 2009;606(1-3):115-120. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.12.049>
26. Chen XQ, Liu X, Wang QX, Zhang MJ, Guo M, Liu F, Jiang WF, Zhou L. Pioglitazone inhibits angiotensin II-induced atrial fibroblasts proliferation via NF- κ B/TGF- β 1/TRIF/TRAF6 pathway. *Exp Cell Res*. 2015;330(1):43-55. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.08.021>
27. Li J, Philip JL, Xu X, Theccanat T, Abdur Razzaque M, Akhter SA. Beta-arrestins regulate human cardiac fibroblast transformation and collagen synthesis in adverse ventricular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;76:73-83. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.08.006>
28. Small EM, Thatcher JE, Sutherland LB, Kinoshita H, Gerard RD, Richardson JA, Dimaio JM, Sadek H, Kuwahara K, Olson EN. Myocardium-related transcription factor-a controls myofibroblast activation and fibrosis in response to myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;107(2):294-304. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223172>
29. Weng X, Yu L, Liang P, Chen D, Cheng X, Yang Y, Li L, Zhang T, Zhou B, Wu X, Xu H, Fang M, Gao Y, Chen Q, Xu Y. Endothelial MRTF-A mediates angiotensin II induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;80:23-23. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.11.009>
30. Dewald O, Zymek P, Winkelmann K, Koerting A, Ren G, Abou-Khamis T, Michael LH, Rollins BJ, Entman ML, Frangogiannis NG. CCL2/Monocyte Chemoattractant Protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts. *Circ Res*. 2005;96(8):881-889. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000163017.13772.3a>

31. Mitchell MD, Laird RE, Brown RD, Long CS. IL-1 β stimulates rat cardiac fibroblast migration via MAP kinase pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(2):H1139-47. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00881.2005>
32. Banerjee I, Fuseler JW, Intwala AR, Baudino TA. IL-6 loss causes ventricular dysfunction, fibrosis, reduced capillary density, and dramatically alters the cell populations of the developing and adult heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296(5):H1694-704. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00908.2008>
33. Christia P, Bujak M, Gonzalez-Quesada C, Chen W, Dobaczewski M, Reddy A, Frangogiannis NG. Systematic characterization of myocardial inflammation, repair, and remodeling in a mouse model of reperfused myocardial infarction. *J Histochem Cytochem*. 2013;61(8):555-570. <https://doi.org/10.1369/0022155413493912>
34. Duerschmid C, Crawford JR, Reineke E, Taffet GE, Trial J, Entman ML, Haudek SB. TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensin-II-induced cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;57:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.01.006>
35. Rosin NL, Falkenham A, Sopol MJ, Lee TD, Legare JF. Regulation and role of connective tissue growth factor in angiotensin-II-induced myocardial fibrosis. *Am J Pathol*. 2013;182(3):714-726. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.11.014>
36. Zhao W, Zhao T, Huang V, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Platelet-derived growth factor involvement in myocardial remodeling following infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):830-838. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.06.023>
37. Liu C, Zhao W, Meng W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, Liu H, Sun Y. Platelet-derived growth factor blockade on cardiac remodeling following infarction. *Mol Cell Biochem*. 2014;397(1-2):295-304. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2197-x>
38. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, Kelly DJ, Gilbert RE, Krum H. Direct actions of urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res*. 2003;93(3):246-253. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000084382.64418.BC>
39. Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1095-1102. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0296>
40. Luo J, Chen X, Luo C, Lu G, Peng L, Gao X, Zuo Z. Hydrochlorothiazide modulates ischemic heart failure-induced cardiac remodeling via inhibiting angiotensin II type 1 receptor pathway in rats. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(2). <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12246>
41. Duerschmid C, Trial J, Wang Y, Entman ML, Haudek SB. Tumor necrosis factor: a mechanistic link between angiotensin-II-induced cardiac inflammation and fibrosis. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):352-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001893>
42. Sun M, Chen M, Dawood F, Zurawska U, Li JY, Parker T, Kassiri Z, Kirshenbaum LA, Arnold M, Khokha R, Liu PP. Tumor necrosis factor- α mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation*. 2007;115(11):1398-407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643585>
43. Jobe LJ, Meléndez GC, Levick SP, Du Y, Brower GL, Janicki JS. TNF- α inhibition attenuates adverse myocardial remodeling in a rat model of volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1462-8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00442.2009>
44. Bery MF, Woo YJ, Pirollo TJ, Bish LT, Moise MA, Burdick JW, Morine KJ, Jayasankar V, Gardner TJ, Sweeney HL. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial infarction attenuates subsequent ventricular remodeling. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(9):1061-1068. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.06.021>
45. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor necrosis factor- α and mortality in heart failure: a community study. *Circulation*. 2008;118(6):625-631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191>
46. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, Mann DL. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001;104(7):826-831. doi: <https://doi.org/10.1161/hc3401.093154>
47. Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, Feldman AM. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor α can be modulated by anti-tumor necrosis factor α therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(23):12746-12751. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.23.12746>
48. Frangogiannis NG, Dewald O, Xia Y, Ren G, Haudek S, Leucker T, Kraemer D, Taffet G, Rollins BJ, Entman ML. Critical role of monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine ligand 2 in the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2007;115(5):584-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.646091>
49. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Ikeuchi M, Matsusaka H, Suematsu N, Wen J, Egashira K, Takeshita A. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(17):2134-2140. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000092890.29552.22>
50. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, Imaizumi T. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? *Hypertension*. 2004;43(4):739-745. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000118584.33350.7d>
51. Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Hülsman M, Berger R, Mörtl D, Richter B, Huber K, Wojta J, Pacher R, Niessner A. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):435-441. <https://doi.org/10.1160/TH09-06-0399>
52. Maekawa N, Wada H, Kanda T, Niwa T, Yamada Y, Saito K, Fujiwara H, Sekikawa K, Seishima M. Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor- α . *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1229-1235. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01738-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01738-2)
53. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilli-Eiswirth S, Hayes FA, Bloch C, Mann DL. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1999;99(25):3224-3226. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.25.3224>
54. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Džijan J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-1602. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2>
55. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-3140. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2>
56. Parichatikanond W, Luangmonkong T, Mangmool S, Kurose H. Therapeutic Targets for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- β Signaling. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:34. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00034>
57. Vainio LE, Szabó Z, Lin R, Ulvila J, Yrjölä R, Alakoski T, Pihola J, Koch WJ, Ruskoaho H, Fouse SD, Seeley TW, Gao E, Signore P, Lipson KE, Magga J, Kerkelä R. Connective Tissue Growth Factor Inhibition Enhances Cardiac Repair and Limits Fibrosis After Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.10.007>

Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ полученных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Authors

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; checked the critical intellectual content; approved the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ генной экспрессии, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: ведение пациентов, анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: проведение эндомиокардиальной биопсии, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0003-3882-709X

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Вклад в статью: координация работы научного коллектива, анализ полученных результатов, написание статьи.

Федорова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, заведующая консультативно-диагностическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: ведение пациентов, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-3841-8539

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: гистологическая верификация фиброза миокарда, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Хрячкова Оксана Николаевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: участие в анализе генной экспрессии, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0002-6620-5960

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: ведение пациентов, участие в написании статьи.

ORCID: 0000-0001-7058-2008

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the gene expression analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Dr. Tamara B. Pecherina, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory for Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Dr. Roman S. Tarasov, MD, DSc, Head of the Laboratory for Endovascular and Reconstructive Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the endomyocardial biopsy; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3882-709X

Prof. Vasily V. Kashtalap, MD, DSc, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: scientific guidance; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Dr. Natalia B. Fedorova, MD, PhD, Head of the Diagnostic Facility, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care.

ORCID: 0000-0002-3841-8539

Mr. Leo A. Bogdanov, BSc, Junior Research Fellow, Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the histological verification of cardiac fibrosis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Dr. Oksana N. Hryachkova, PhD, Junior Research Fellow, Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: assistance in the gene expression analysis; wrote the manuscript. **ORCID:** 0000-0002-6620-5960

Dr. Daria Yu. Sedykh, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory for Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7058-2008

Статья поступила: 24.02.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Received: 24.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-31-41>

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ХАСАНОВА Г. Р.^{1,2}, АГЛИУЛЛИНА С. Т.^{1*}, ГИЛЬМУТДИНОВА Г. Р.³, НАГИМОВА Ф. И.²

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

²ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Россия

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», г. Казань, Россия

Резюме

Цель. Оценить частоту поздней диагностики ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных случаев в 2019 г. и определить ассоциированные с ней факторы (по данным Республики Татарстан).

Материалы и методы. Использовались данные 1073 пациентов старше 18 лет, проживающих в Республике Татарстан, у которых в 2019 г. была выявлена ВИЧ-инфекция. Определена доля пациентов с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции. Критериями поздней диагностики считались уровень CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ и/или выявление у пациента 4-й стадии заболевания на момент постановки диагноза. Оценка влияния вероятных факторов на своевременность диагностики проведена при помощи бинарной логистической регрессии. В регрессионную модель вошли данные 958 человек, у которых удалось оценить своевременность диагностики. По результатам многофакторного анализа рассчитаны скорректированные показатели отношения шансов (сОШ) и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Результаты. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции отмечена в 37,7% случаев выявления ВИЧ-инфекции. Обследование по клиническим показаниям было ассоциировано с поздней диагностикой в сравнении с обследованием с профилактической целью (сОШ 2,060; 95% ДИ [1,405–3,019]). Возраст 50 лет и старше был

ассоциирован с поздней диагностикой в сравнении с лицами 30–49 лет (сОШ 2,182; 95% ДИ [1,412–3,370]). Шансы поздней диагностики в возрасте до 30 лет в 2,2 раза ниже, чем в группе 30–49 лет (сОШ 0,445; 95% ДИ 0,294–0,676). Проживание в городе было ассоциировано с поздней диагностикой (сОШ 1,470; 95% ДИ [1,002–2,153]) в сравнении с проживанием в сельской местности.

Заключение. Факторами, связанными с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции, явились: обследование по клиническим показаниям в сравнении с обследованием с профилактической целью, возраст 50 лет и старше в сравнении с лицами 30–49 лет, проживание в городе в сравнении с проживанием в сельской местности. Для сдерживания эпидемии ВИЧ-инфекции необходимо повышение охвата скрининговым тестированием всех групп населения, в особенности лиц старшей возрастной группы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ, отсроченная диагностика, поздняя диагностика, факторы риска.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Хасанова Г. Р., Аглиуллина С. Т., Гильмутдинова Г. Р., Нагимова Ф. И. Анализ факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 31-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-31-41>

*Корреспонденцию адресовать:

Аглиуллина Саида Тахировна, 6420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, E-mail: saida.agliullina@kazangmu.ru
© Хасанова Г.Р. и др.

ORIGINAL RESEARCH

FACTORS ASSOCIATED WITH LATE HIV DIAGNOSIS

Gulshat R. Khasanova^{1,2}, Saida T. Agliullina^{1*}, Guliya R. Gilmutdinova³, Firaya I. Nagimova²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation²Tatarstan Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan, Russian Federation³Hygiene and Epidemiology Center in Tatarstan Republic, Kazan, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To assess the frequency of late HIV diagnosis among newly diagnosed HIV cases in 2019 and to determine associated risk factors.

Materials and Methods. The study included data from 1073 adult patients who lived in the Tatarstan Republic and were first diagnosed with HIV infection in 2019. Criteria for late HIV diagnosis were the presence of stage 4 HIV-infection (AIDS) and/or < 200 CD4⁺ cells per mm³ at the time of diagnosis. The influence of various factors on the timeliness of diagnosis was carried out using binary logistic regression and adjusted odds ratios (aOR) with 95% confidence intervals (95% CI).

Results. Late diagnosis was documented in 37.7% of HIV infection cases. Clinical examination was associated with late diagnosis in comparison with a preventive examination (aOR = 2.06; 95% CI = 1.40–3.02). The age of ≥ 50 years was associated with late diagnosis in comparison with 30–49

years age range (aOR = 2.18; 95% CI = 1.41–3.37). Vice versa, the age of < 30 years was associated with timely diagnosis as compared to 30–49 years age range (aOR 0.44; 95% CI = 0.30–0.68). Living in urban areas has been associated with late HIV diagnosis (aOR = 1.470; 95% CI = 1.002–2.153) in comparison with living in rural areas.

Conclusion. The factors associated with the late HIV diagnosis were examination for clinical indications, age ≥ 50 years, and living in urban areas. For curbing the HIV epidemic, it is necessary to expand the HIV screening to all population groups, especially elderly.

Keywords: HIV infection; HIV; delayed diagnosis; late diagnosis; risk factors

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

For citation:

Gulshat R. Khasanova, Saida T. Agliullina, Guliya R. Gilmutdinova, Firaya I. Nagimova. Factors associated with late HIV diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 31-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-31-41>

****Corresponding author:**

Saida T. Agliullina, 49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation, E-mail: saida.agliullina@kazangmu.ru
© Gulshat R. Khasanova et al.

Введение

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), по-прежнему остается серьезной проблемой общественного здоровья. Во многом это обусловлено отсутствием специфических симптомов как в начале заболевания, так и в течение последующих нескольких лет, что влияет на своевременность ее диагностики и способствует распространению ВИЧ-инфекции в популяции. В соответствии с результатами моделирования, на Земле в 2020 году проживало 6,1 млн людей с ВИЧ-инфекцией, не знающих о наличии у них заболевания, что составляет 16,0% от общего числа всех выявленных в этом году лиц с ВИЧ-инфекцией [1].

Эпидемиологическая обстановка в Российской Федерации остается напряженной: на 30 сентября 2021 г. число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составило 1 546 017 [2]. Зачастую люди передают вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), не зная его статуса [3], при этом показатель передачи ВИЧ-инфекции от лиц, не подозревающих о наличии у них заболевания, в 3,5 раза превышает показатель передачи от лиц, знающих о своем ВИЧ-статусе [4].

На сегодняшний день одним из эффективных подходов к профилактике ВИЧ-инфекции является как можно более раннее назначение антиретровирусной терапии лицам, живущим с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ) [5–7]. Данное

лечение способствует снижению уровня вирусной нагрузки и, как следствие, риска передачи ВИЧ-инфекции. Следовательно, поздняя диагностика (ПД) представляется серьезной проблемой в области профилактики ВИЧ-инфекции и преградой на пути достижения цели раннего лечения. Одним из важнейших компонентов стратегии Всемирной организации здравоохранения 95-95-95 является расширение доступа к консультированию и тестированию с целью выявления не менее 95% ЛЖВ [8].

Несмотря на важность проблемы поздней диагностики, исследования этого вопроса в Российской Федерации не проводились.

Цель исследования

Оценить частоту поздней диагностики ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных случаев в 2019 г. и определить ассоциированные с ней факторы (по данным Республики Татарстан).

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Использовались данные амбулаторных карт и электронной базы всех пациентов старше 18 лет, постоянно проживающих в Республике Татарстан, которым в 2019 г. впервые был выставлен диагноз ВИЧ-инфекции. Проанализированы данные 1073 пациентов. Оценивались социально-демографические данные (возраст, пол, место проживания, социальный и семейный статус), коды обследования на ВИЧ-инфекцию (согласно приказа Министерства здравоохранения Республики Татарстан №1838 от 04.09.2017), клинико-эпидемиологические данные – путь заражения, стадия заболевания (согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции 2006 г. [9]) и показатели количества CD4+ клеток при постановке на учёт. Коды обследования на ВИЧ-инфекцию при анализе данных были сгруппированы нами в соответствии с целями обследования на следующие группы:

- обследование по собственной инициативе;
- обследование с профилактической целью (обследование доноров, беременных, военнослужащих, медицинских работников, при госпитализации, при поступлении в исправительные учреждения);
- обследование по эпидемиологическим по-

казаниям представителей «ключевых групп» (обследование потребителей инъекционных наркотиков (ПИН); партнёров ЛЖВ; мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ); лиц с инфекциями, передающимися половым путем и/или вирусными гепатитами);

– обследование по клиническим показаниям (по направлению врача при наличии симптомов, подозрительных на ВИЧ-инфекцию).

Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и доли (%). Количественные не соответствовали нормальному распределению (по критерию Колмогорова-Смирнова) и представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения количественных показателей использовался U-критерий Манна-Уитни, для сравнения долей – критерий χ^2 Пирсона.

Анализ влияния потенциальных факторов на своевременность диагностики ВИЧ-инфекции выполнен с использованием бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовалась поздняя диагностика. В соответствии с рекомендациями Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) случаями поздней диагностики ВИЧ-инфекции считаются случаи с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ на момент постановки диагноза [10]. В качестве дополнительного критерия ПД мы взяли также наличие у пациента симптомов 4 стадии ВИЧ-инфекции, т.е. оппортунистических заболеваний на момент постановки диагноза.

Из группы ЛЖВ с поздней диагностикой нами были исключены лица, имеющие уровень CD4+ клеток менее 200 клеток/мм³ и находящиеся при этом на стадии первичных проявлений заболевания (в соответствии с клиническими симптомами и результатами эпидемиологического расследования). В регрессионную модель вошли данные 958 человек из 1073; остальные были исключены по причине отсутствия данных о клинической стадии заболевания и/или об уровне CD4+ лимфоцитов на момент постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» или в течение 3 месяцев после него. Для каждого фактора рассчитаны показатели отношения шансов (ОШ): нОШ – нескорректированные (по результатам однофакторного анализа) и сОШ – скорректированные (по результатам многофакторного анализа), а также их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Полученные данные обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel и StatTech

в. 2.6.4. (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Структура заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2019 г. в Республике Татарстан

В Республике Татарстан в 2019 г. в половой структуре заболевших ВИЧ-инфекцией преобладали мужчины (66,4%, 712/1073). Медиана возраста пациентов была одинаковой у мужчин и женщин: для женщин $Me = 37,0$ лет ($Q1-Q3 = 30,0-45,0$ лет), для мужчин – $37,0$ лет ($Q1-Q3 = 32,0-44,0$ лет), U -критерий Манна-Уитни = 123843, $p = 0,329$. У большей части пациентов (67,8%, 727/1073) диагноз был выставлен в возрасте 30–49 лет, у 17,4% (187/1073) – в возрасте до 30 лет, а 14,8% пациентов (159/1073) среди вновь выявленных случаев в 2019 г. были в возрасте 50 лет и старше.

Доли работающих и неработающих были фактически равны: 45,3% (486/1073) и 43,5% (467/1073), соответственно. В 4,2% (45/1073) случаев ВИЧ-инфекция выявлялась у пенсионеров, прочие контингенты составили 7,0% (75/1073).

По семейному статусу вновь выявленные лица распределились следующим образом: незамужние/холостые – 45,1% (484/1073), лица, находящиеся в официальном браке – 16,5% (177/1073), в гражданском браке – 19,7% (211/1073), разведенные – 9,7% (104/1073), овдовевшие – 3,1% (33/1073). У 6,0% (64/1073) лиц семейный статус выяснить не удалось.

Большая часть вновь выявленных пациентов заразилась половым путем – 67,5% (724/1073), в том числе половой (гетеросексуальный) путь установлен у 65,1% (699/1073), половой (гомосексуальный) – у 2,3% (25/1073). При употреблении инъекционных наркотиков заразились 32,5% пациентов (349/1073).

Большинство пациентов обследовались на ВИЧ-инфекцию с профилактической целью (49,0%, 526/1073), около четверти (27,6%, 296/1073) – по эпидемиологическим показаниям, 17,0% (182/1073) – по клиническим показаниям. 6,4% лиц (69/1073) прошли тестирование по собственной инициативе.

Характеристика своевременности диагностики ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан

Своевременность диагностики удалось оценить у 89,3% пациентов среди впервые выявленных лиц (958/1073), в том числе у 91,7% (331/361) женщин, и у 88,1% (627/712) мужчин. Стадия заболевания была определена лишь у

76,7% пациентов (823/1073): большинство пациентов (48,6%, 521/1073) на момент выявления ВИЧ-инфекции находились на 3-й субклинической стадии, четверть (26,4%, 283/1073) – на 4-й стадии, включая стадии 4А, 4Б, 4В. Лишь у 19 человек (1,8%, 19/1073) ВИЧ-инфекция была диагностирована на стадии первичных проявлений. Уровень $CD4^+$ лимфоцитов был определен у 87,5% пациентов (939/1073). Медиана уровня $CD4^+$ клеток на момент выявления ВИЧ-инфекции составила 377 клеток/ mm^3 ($Q1-Q3 = 227-560$). Уровень $CD4^+$ лимфоцитов менее 200 клеток/ mm^3 имели 18,4% пациентов (197/1073), в диапазоне 200–499 клеток/ mm^3 – 41,2% (442/1073), 500 и более – 27,8% пациентов (299/1073). У 12,6% пациентов (135/1073) уровень $CD4^+$ лимфоцитов определен не был по причине неявки пациента или отказа его от обследования.

Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции, согласно принятым в исследовании критериям, наблюдалась в 37,7% случаев (361/958). Среди женщин доля лиц с поздней диагностикой составила 36,3% (120/331), среди мужчин – 38,4% (241/627); значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 0,352$, $df = 1$, $p = 0,553$).

Оценка возраста на момент диагностики показала, что медиана возраста лиц, выявленных до развития клинических или лабораторных признаков иммуносупрессии ($Me = 36,0$ лет, $Q1-Q3 = 30,0-42,0$ лет), значимо ниже, чем у лиц с поздней диагностикой ($Me = 40,0$ лет, $Q1-Q3 = 34,0-49,0$ лет, U -критерий Манна-Уитни = 78907, $p = 0,000000000004$). Среди впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в возрастной группе 50 лет и старше чаще встречались лица с поздней диагностикой, чем в группе пациентов 30–49 лет и 18–29 лет (**таблица 1**).

Доля лиц с поздней диагностикой была выше в группе обследованных по клиническим показаниям в сравнении с группами обследованных с профилактической целью, по эпидемиологическим показаниям и по собственной инициативе (**таблица 1**).

Также в **таблице 1** представлены результаты оценки своевременности диагностики ВИЧ-инфекции в зависимости от трудового статуса, семейного статуса и путей заражения.

Факторы, ассоциированные с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции

По результатам однофакторного анализа, представленного в **таблице 1**, обследование по клиническим показаниям ассоциирова-

Таблица 1.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа за потенциальных факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции, в Республике Татарстан.

* референсная категория

** влияние фактора на позднюю диагностику ВИЧ-инфекции статистически значимо ($p < 0,05$)

Таблица 1.

Univariate and multivariate analysis of potential factors associated with late HIV diagnosis in the Tatarstan Republic.

*reference group

** $p < 0,05$

Показатели Parameters	Случаи поздней диагностики (%) Late diagnosis, n (%)	Случаи, не соответ- ствующие критериям поздней диагностики, n (%) Timely diagnosis, n (%)	Всего Total	ОШ нескорректированное (НОШ); 95% ДИ Unadjusted odds ratio; 95% confidence interval	p	ОШ скорректированное (сОШ); 95% ДИ Adjusted odds ratio; 95% confidence interval	p
Цель обследования Purpose of testing							
- профилактическая Preventive	168 (35,6%)	304 (64,4%)	472	1*	-	1*	-
- по эпидемиологическим показаниям Epidemiological	84 (32,2%)	177 (67,8%)	261	0,720; 0,533 – 0,972	0,032**	0,901; 0,642 – 1,264	0,544
- по клиническим показаниям Clinical examination	90 (56,3%)	70 (43,8%)	160	2,500; 1,770 – 3,529	< 0,001**	2,060; 1,405 – 3,019	< 0,001**
- по собственной инициативе Voluntary	19 (29,2%)	46 (70,8%)	65	0,665; 0,383 – 1,155	0,148	0,711; 0,394 – 1,283	0,257
Пол Gender							
- женщины Female gender	120 (36,3%)	211 (63,7%)	331	1*	-	1*	-
- мужчины Male gender	241 (38,4%)	386 (61,6%)	627	1,098; 0,833 – 1,446	0,507	1,054; 0,766 – 1,451	0,746
Место проживания Place of residence							
- село Rural areas	50 (30,7%)	113 (69,3%)	163	1*	-	1*	-
- город Urban areas	311 (39,1%)	484 (60,9%)	795	1,452; 1,011 – 2,085	0,043**	1,470; 1,002 – 2,153	0,049**

Age range						
- лица 18-29 лет 18-29 years	36 (20,9%)	136 (79,1%)	172	0,375; 0,253 – 0,557	< 0,001**	0,445; 0,294 – 0,676
- лица 30-49 лет 30-49 years	241 (37,5%)	402 (62,5%)	643	1*	–	1*
- лица 50 лет и старше ≥ 50 years	84 (58,7%)	59 (41,3%)	143	2,765; 1,923 – 3,975	< 0,001**	2,182; 1,412 – 3,370
Трудовой статус Working status						
- не работающие Unemployed	142 (35,9%)	253 (64,1%)	395	1*	–	1*
- работающие Employed	175 (38,4%)	281 (61,6%)	456	1,058; 0,815 – 1,374	0,672	1,178; 0,862 – 1,610
- пенсионеры Retired	22 (59,5%)	15 (40,5%)	37	2,518; 1,289 – 4,918	0,007**	1,113; 0,502 – 2,467
- прочие контингенты Others	22 (31,4%)	48 (68,6%)	70	0,742; 0,440 – 1,251	0,264	0,999; 0,560 – 1,781
Семейный статус Marital status						
- холост/ незамужем Single	153 (36,4%)	267 (63,6%)	420	1*	–	1*
- в официальном браке Married	59 (35,8%)	106 (64,2%)	165	0,905; 0,638 – 1,283	0,575	0,855; 0,566 – 1,290
- в гражданском браке Cohabitation	67 (33,8%)	131 (66,2%)	198	0,811; 0,584 – 1,126	0,211	0,967; 0,654 – 1,430
- разведенные / Divorced	46 (46,5%)	53 (53,5%)	99	1,499; 0,986 – 2,277	0,058	1,207; 0,754 – 1,933
- овдовевшие Widowed	16 (57,1%)	12 (42,9%)	28	2,261; 1,058 – 4,836	0,035**	1,514; 0,654 – 3,501
- лица с неизвестным семейным статусом Unknown	20 (41,7%)	28 (58,3%)	48	1,192; 0,661 – 2,149	0,559	1,047; 0,549 – 1,996
Путь передачи Transmission route						
- парентеральный путь Parenteral	106 (36,3%)	186 (63,7%)	292	1*	–	1*
- половой (гетеросексуальный) Heterosexual	245 (38,2%)	396 (61,8%)	641	1,072; 0,811 – 1,416	0,625	0,976; 0,695 – 1,372
- половой (гомосексуальный) Homosexual	10 (40,0%)	15 (60,0%)	25	1,105; 0,491 – 2,487	0,809	1,370; 0,559 – 3,360
Всего Total	361 (37,7%)	597 (62,3%)	958			

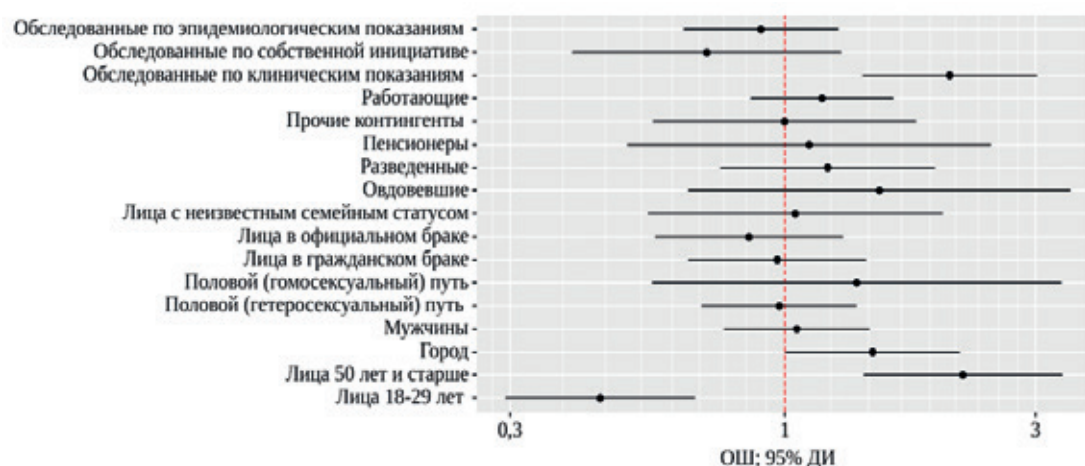


Рисунок 1.

Скорректированные показатели отношения шансов с 95% доверительными интервалами для изучаемых предикторов поздней диагностики.

Figure 1.

Predictors of late HIV diagnosis, adjusted odds ratios with 95% confidence intervals.

но с большими шансами поздней диагностики ВИЧ-инфекции, в сравнении с обследованием с профилактической целью (НОШ 2,5; 95% ДИ 1,770–3,529; $p < 0,001$), соответственно, обследование по эпидемиологическим показаниям, напротив, с меньшими шансами поздней диагностики (ПД) (НОШ 0,720; 95% ДИ 0,533–0,972; $p = 0,032$). Шансы поздней диагностики были выше среди пенсионеров в сравнении с неработающими лицами (НОШ 2,518; 95% ДИ 1,289–4,918; $p = 0,007$). У лиц 50 лет и старше шансы поздней диагностики ВИЧ-инфекции выше, чем среди лиц 30–49 лет, в то же время шансы ПД в возрасте до 30 лет ниже, чем у лиц 30–49 лет (таблица 1, показатели НОШ). При оценке влияния места проживания на вероятность случаев поздней диагностики ВИЧ-инфекции было выявлено, что проживание в городе повышало шансы поздней диагностики по сравнению с проживанием в сельской местности.

Результаты многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии влияния различных факторов (пол, возраст, трудовой статус, место проживания, семейный статус, путь передачи, цель обследования) на вероятность поздней диагностики ВИЧ-инфекции представлены в **таблице 1** (показатели сОШ) и на **рисунке 1**.

Обследование по клиническим показаниям было ассоциировано с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции в сравнении с обследованием с профилактической целью. Возраст 50 лет и старше был ассоциирован с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции в сравнении с лицами 30–49 лет (сОШ 2,182; 95% ДИ 1,412–3,370; $p < 0,001$). Шансы поздней диагностики в возрасте до 30 лет в 2,2 раза ниже, чем в группе 30–49 лет (сОШ 0,445; 95% ДИ 0,294–0,676; $p < 0,001$). Шансы поздней диагностики были значимо выше среди лиц, про-

живающих в городах, в сравнении с лицами из сельской местности (сОШ 1,470; 95% ДИ 1,002–2,153; $p = 0,049$). Пол, семейное положение, трудовой статус, путь передачи в нашем исследовании не имели значимой связи с поздней диагностикой ($p > 0,05$) (**таблица 1**).

Обсуждение

Анализ данных пациентов с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», проживающих в Республике Татарстан, показал, что поздняя диагностика ВИЧ-инфекции наблюдалась в 37,7% случаев. Это значение индикатора лучше таковых, представленных в публикациях из других регионов мира, где доля лиц с поздней диагностикой варьировала от 44,6% до 72,6% [11–16], но все же не может не вызывать серьезной озабоченности. В соответствии с современными данными антиретровирусную терапию рекомендовано начинать как можно раньше, независимо от количества CD4+ лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки [9], лучше всего – сразу после постановки диагноза. Это важно как для улучшения индивидуального прогноза заболевания, так и для как можно более раннего прерывания эпидемической цепочки.

Изучение связи поздней диагностики с полом в различных работах дало противоречивые результаты – некоторые авторы отмечают большие шансы позднего выявления заболевания у мужчин [14, 17, 18], другие – у женщин [16, 19]. Исследования проведены в разных странах, с разными гендерными стереотипами, что не могло не отразиться на результатах. В нашем исследовании статистически значимых различий выявлено не было, хотя среди мужчин доля лиц с ПД были несколько выше, чем у женщин (38,4% и 36,3%, соответственно).

Рядом исследований было продемонстрировано, что принадлежность к группе мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), ассоциирована с меньшей вероятностью поздней диагностики ВИЧ-инфекции [11, 20, 21]. Мы не выявили каких-либо значимых различий между лицами, заразившимися при гомосексуальных контактах, лицами с половым (гетеросексуальным) путем заражения и инфицированными при употреблении инъекционных наркотиков.

Фактором, ассоциированным с поздней диагностикой, явился возраст. Доля лиц с поздней диагностикой чаще встречалась в группе лиц 50 лет и старше, чем среди лиц 30–49 лет. Шансы ПД в возрасте до 30 лет были в 2,2 раза ниже, чем в группе 30–49 лет. Наши данные согласуются с результатами других исследований, где доля лиц с ПД также была выше среди лиц старшего возраста, чем среди более молодых [11, 14, 16, 18]. В последние годы во всем мире отмечается смещение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в более старшие возрастные группы. По-видимому, это связано с тем, что люди более старших возрастных групп не склонны проецировать на себя риски, связанные с заражением ВИЧ-инфекцией, следствием чего является небольшой интерес их к профилактическим мероприятиям, включая кампании по тестированию населения на ВИЧ-инфекцию [22, 23]. Даже при появлении симптомов ВИЧ-инфекции на поздних стадиях заболевания пожилые люди, вероятнее всего, будут связывать их с какими-нибудь иными хроническими заболеваниями, накапливающимися к данному возрасту.

Наше исследование выявило, что тестирование по клиническим показателям ассоциировано с поздней диагностикой в сравнении с ситуациями, когда обследование на ВИЧ-инфекцию проводилось с профилактической целью (сОШ 2,060; 95% ДИ 1,405–3,019; $p < 0,001$). Проведенное в Венесуэле исследование демонстрирует схожие с нашими результаты. При тестировании по собственной инициативе шансы поздней диагностики ВИЧ-инфекции были ниже (сОШ 0,44, 95% ДИ, 0,21–0,94), в то время как у лиц, обследованных на ВИЧ-инфекцию в связи с какими-либо жалобами или симптомами, вероятность выявления ВИЧ-инфекции на стадиях, соответствующих ПД, повышалась в 8 раз ($p < 0,001$) [18].

В исследовании, проведенном в Испании, было показано, что наличие инфекций, передающихся половым путем, было связано с ранней

диагностикой ВИЧ-инфекции (сОШ 0,37; 95% ДИ 0,17–0,77) [11]. Следует отметить, что в нашем исследовании доля случаев поздней диагностики была ниже среди лиц, обследованных по эпидемиологическим показаниям (32,2%), т.е. лиц с высоким риском заражения ВИЧ-инфекцией (потребители инъекционных наркотиков; половые партнёры ЛЖВ, мужчины, имеющие секс с мужчинами, лица с инфекциями, передающимися половым путем и/или вирусными гепатитами), в сравнении с теми, кто обследовался с профилактической целью, и обследованными по клиническим показаниям (35,5% и 56,3%, соответственно).

В исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах Америки, было выявлено, что проживание в сельской местности повышает шансы поздней диагностики ВИЧ-инфекции [24, 25]. Наше исследование, напротив, продемонстрировало, что проживание в городе ассоциировано с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции в сравнении с проживанием в сельской местности (сОШ 1,470; 95% ДИ 1,002–2,153). Для объяснения данного факта требуется проведение дополнительных исследований.

Среди ограничений нашего исследования следует отметить, что анализ проведен не по всем вновь выявленным пациентам в 2019 г. Данные о 115 пациентах (10,7%) не были нами использованы по причинам отсутствия результатов обследования в течение выбранного нами трехмесячного интервала после выявления ВИЧ-инфекции, отказа от обследования или смерти пациента.

Заключение

Среди вновь выявленных в 2019 г. в Республике Татарстан пациентов поздняя диагностика ВИЧ-инфекции отмечена в 37,7% случаев.

Факторами, ассоциированными с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции, явились: обследование по клиническим показателям в сравнении с обследованием с профилактической целью, возраст 50 лет и старше в сравнении с лицами 30–49 лет, проживание в городе в сравнении с проживанием в сельской местности.

Республика Татарстан характеризуется относительно высоким уровнем охвата населения тестированием на ВИЧ-инфекцию. Тем не менее, для сдерживания эпидемии ВИЧ-инфекции необходимо повышение охвата скрининговым тестированием всех групп населения, в особенности лиц старшей возрастной группы.

Литература :

- Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. UNAIDS 2021 epidemiological estimates. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (access date: 08.11.2021).
- Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 сентября 2021 г.». <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2021-g..pdf> (дата обращения: 01.03.2022)
- Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS*. 2012;26(7):893-6. doi: 10.1097/QAD.0b013e328351f73f. PMID: 22313960.
- Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS*. 2006 Jun 26;20(10):1447-50. doi: 10.1097/01.aids.0000233579.79714.8d. PMID: 16791020.
- Jiwatram-Negrón T, El-Bassel N. Systematic Review of Couple-Based HIV Intervention and Prevention Studies: Advantages, Gaps, and Future Directions. *AIDS Behav*. 2014;18(10):1864–87. doi: 10.1007/s10461-014-0827-7
- Knight R, Small W, Thomson K, Gilbert M, Shoveller J. Implementation challenges and opportunities for HIV Treatment as Prevention (TasP) among young men in Vancouver, Canada: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2016;16(1):262. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2943-y> (2016).
- Liu P, Tang Z., Lan G., Zhu Q., Chen H., You Y., Yang X., Liang S., Chen Y., Xing H., Liao L., Feng Y., Shen Z., Ruan Y., Shao Y. Early antiretroviral therapy on reducing HIV transmission in China: strengths, weaknesses and next focus of the program. *Sci Rep*. 2018;8(1):3431. doi: 10.1038/s41598-018-21791-2
- Fast-Track: accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pdf (access date: 29.12.2021)
- Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». Министрство здравоохранения Российской Федерации, 2020. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377651/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ (дата обращения: 10.10.2021)
- Global AIDS Monitoring 2019. UNAIDS 2018, Guidance Indicators for monitoring the 2016 Political Declaration on Ending AIDS. <https://www.medbox.org/document/global-aids-monitoring-2019#GO> (access date: 08.11.2021).
- Palacios-Baena ZR, Martín-Ortega M, Ríos-Villegas MJ. Profile of new HIV diagnoses and risk factors associated with late diagnosis in a specialized outpatient clinic during the 2014-2018 period. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(11):482-487. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.035.
- Muelas Fernandez M, Rojas Lievano JF, Perez Vidal R, Flor Perez A, Tapiz Reula A, Mallolas Masferrer J. Prevalencia de diagnóstico tardío en infección por VIH. *Med Clínica*. 2020;155(9):388–91. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.029.
- Dai S-Y, Liu J-J, Fan Y-G, Shan G-S, Zhang H-B, Li M-Q, Ye D-Q. Prevalence and factors associated with late HIV diagnosis: Prevalence, Factors, and Late HIV Diagnosis. *J Med Virol*. 2015;87(6):970–7. doi: 10.1002/jmv.24066.
- Elgalib A., Shah S., Al-Wahaibi A., Al-Habsi Z., Al-Fouri M., Lau R., Al-Kindi H., Al-Rawahi B., Al-Abri S. Predictors of late presentation and advanced HIV disease among people living with HIV in Oman (2000–2019). *BMC Public Health*. 2021;21:2029. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12048-1>
- Noble G, Okpo E, Tonna I, Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: a six-year retrospective study. *Public Health*. 2016;139:36–43. doi: 10.1016/j.puhe.2016.06.007
- Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, Martins MDRO, Vandamme AM, Bobkova M, Böhm M, Seguin-Devaux C, Paredes R, Rubio R, Zazzi M, Incardona F, Abecasis A. Determinants of HIV-1 Late Presentation in Patients Followed in Europe. *Pathogens*. 2021;10(7):835. doi: 10.3390/pathogens10070835.
- Hu X, Liang B, Zhou C, Jiang J, Huang J, Ning C, Liu J, Zhou B, Zang N, Lai J, Chen R, Liao Y, Pan P, Liu X, Lan G, Pang X, Ye L, Shen Z, Liang H. HIV late presentation and advanced HIV disease among patients with newly diagnosed HIV/AIDS in Southwestern China: a large-scale cross-sectional study. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):6. <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0221-7>
- Bonjour MA, Montagne M, Zambrano M, Molina G, Lippuner C, Wadskier FG, Castrillo M, Incani RN, Tami A. Determinants of late disease-stage presentation at diagnosis of HIV infection in Venezuela: A case-case comparison. *AIDS Res Ther*. 2008;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-5-6>
- Yombi JC, Jonckheere S, Vincent A, Wilmes D, Vandercam B, Belkhir L. Late presentation for human immunodeficiency virus HIV diagnosis results of a Belgian single centre. *Acta Clin Belg*. 2014;69(1):33–9. doi: 10.1179/0001551213Z.000000000014
- Horino T, Sato F, Kato T, Hosaka Y, Shimizu A, Kawano S, Hoshina T, Nakaharai K, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M, Hori S. Associations of HIV testing and late diagnosis at a Japanese university hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(2):73-7. doi: 10.6061/clinics/2016(02)04.
- Op de Coul ELM, van Sighem A, Brinkman K, Benthem BH van, Ende ME van der, Geerlings S, et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996–2014: results from a national observational cohort. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009688. doi:10.1136/bmjopen-2015-009688
- Musumari PM, Techasrivichien T, Srithanaviboonchai K, Tangmunkongvorakul A, Ono-Kihara M, Kihara M. Factors associated with HIV testing and intention to test for HIV among the general population of Nonthaburi Province, Thailand. Yi S, editor. *PLOS ONE*. 2020;15(8):e0237393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237393>
- De Anda S, Njoroge A, Njuguna I, Dunbar MD, Abuna F, Macharia P, Betz B, Cherutich P, Bukusi D, Farquhar C, Katz DA. Predictors of First-Time and Repeat HIV Testing Among HIV-Positive Individuals in Kenya. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(4):399–407. doi: 10.1097/QAI.00000000000002469
- Weis KE, Liese AD, Hussey J, Gibson JJ, Duffus WA. Associations of rural residence with timing of HIV diagnosis and stage of disease at diagnosis, South Carolina 2001-2005. *J Rural Health*. 2010;26(2):105-12. doi: 10.1111/j.1748-0361.2010.00271.x.
- Trepka MJ, Fennie KP, Sheehan DM, Lutfi K, Maddox L, Lieb S. Late HIV diagnosis: Differences by rural/urban residence, Florida, 2007-2011. *AIDS Patient Care STDS*. 2014;28(4):188-97. doi: 10.1089/apc.2013.0362.

References:

- Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. UNAIDS 2021 epidemiological estimates. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (access date: 08.11.2021).
- Information from the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor 'HIV infection in the Russian Federation for September 30, 2021. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2021-g..pdf> (access date: 01.03.2022). (In Russ.)
- Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS*. 2012;26(7):893-6. doi: 10.1097/QAD.0b013e328351f73f. PMID: 22313960.
- Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS*. 2006 Jun 26;20(10):1447-50. doi: 10.1097/01.aids.0000233579.79714.8d. PMID: 16791020.
- Jiwatram-Negrón T, El-Bassel N. Systematic Review of Couple-Based HIV Intervention and Prevention Studies: Advantages, Gaps, and Future Directions. *AIDS Behav*. 2014;18(10):1864–87. doi: 10.1007/s10461-014-0827-7
- Knight R, Small W, Thomson K, Gilbert M, Shoveller J. Implementation

- challenges and opportunities for HIV Treatment as Prevention (TasP) among young men in Vancouver, Canada: a qualitative study. BMC Public Health. 2016;16(1):262. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2943-y> (2016).
7. Liu P., Tang Z., Lan G., Zhu Q., Chen H., You Y., Yang X., Liang S., Chen Y., Xing H., Liao L., Feng Y., Shen Z., Ruan Y., Shao Y. Early antiretroviral therapy on reducing HIV transmission in China: strengths, weaknesses and next focus of the program. Sci Rep. 2018;8(1):3431. doi: 10.1038/s41598-018-21791-2
 8. Fast-Track: accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pdf (access date: 29.12.2021)
 9. Clinical guidelines 'HIV infection in adults'. Russian Federation Ministry of Health, 2020. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377651/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ (access date: 10.10.2021). (In Russ.)
 10. Global AIDS Monitoring 2019. UNAIDS 2018, Guidance Indicators for monitoring the 2016 Political Declaration on Ending AIDS. <https://www.medbox.org/document/global-aids-monitoring-2019#GO> (access date: 08.11.2021).
 11. Palacios-Baena ZR, Martín-Ortega M, Ríos-Villegas MJ. Profile of new HIV diagnoses and risk factors associated with late diagnosis in a specialized outpatient clinic during the 2014-2018 period. Med Clin (Barc). 2020;155(11):482-487. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.035.
 12. Muelas Fernandez M, Rojas Lievano JF, Perez Vidal R, Flor Perez A, Tapiz Reula A, Mallolas Masferrer J. Prevalencia de diagnóstico tardío en infección por VIH. Med Clínica. 2020;155(9):388-91. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.029.
 13. Dai S-Y, Liu J-J, Fan Y-G, Shan G-S, Zhang H-B, Li M-Q, Ye D-Q. Prevalence and factors associated with late HIV diagnosis: Prevalence, Factors, and Late HIV Diagnosis. J Med Virol. 2015;87(6):970-7. doi: 10.1002/jmv.24066.
 14. Elgalib A., Shah S., Al-Wahaibi A., Al-Habsi Z., Al-Fouri M., Lau R., Al-Kindi H., Al-Rawahi B., Al-Abri S. Predictors of late presentation and advanced HIV disease among people living with HIV in Oman (2000-2019). BMC Public Health. 2021;21:2029. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12048-1>
 15. Noble G, Okpo E, Tonna I, Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: a six-year retrospective study. Public Health. 2016;139:36-43. doi: 10.1016/j.puhe.2016.06.007
 16. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, Martins MDRO, Vandamme AM, Bobkova M, Böhm M, Seguin-Devaux C, Paredes R, Rubio R, Zazzi M, Incardona F, Abecasis A. Determinants of HIV-1 Late Presentation in Patients Followed in Europe. Pathogens. 2021;10(7):835. doi: 10.3390/pathogens10070835.
 17. Hu X, Liang B, Zhou C, Jiang J, Huang J, Ning C, Liu J, Zhou B, Zhang N, Lai J, Chen R, Liao Y, Pan P, Liu X, Lan G, Pang X, Ye L, Shen Z, Liang H. HIV late presentation and advanced HIV disease among patients with newly diagnosed HIV/AIDS in Southwestern China: a large-scale cross-sectional study. AIDS Res Ther. 2019;16(1):6. <https://doi.org/10.1186/s12981-019-0221-7>
 18. Bonjour MA, Montagne M, Zambrano M, Molina G, Lippuner C, Wadskier FG, Castrillo M, Incani RN, Tami A. Determinants of late disease-stage presentation at diagnosis of HIV infection in Venezuela: A case-case comparison. AIDS Res Ther. 2008;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-5-6>
 19. Yombi JC, Jonckheere S, Vincent A, Wilmes D, Vandercam B, Belkhir L. Late presentation for human immunodeficiency virus HIV diagnosis results of a Belgian single centre. Acta Clin Belg. 2014;69(1):33-9. doi: 10.1179/0001551213Z.00000000014
 20. Horino T, Sato F, Kato T, Hosaka Y, Shimizu A, Kawano S, Hoshina T, Nakaharai K, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M, Hori S. Associations of HIV testing and late diagnosis at a Japanese university hospital. Clinics (Sao Paulo). 2016;71(2):73-7. doi: 10.6061/clinics/2016(02)04.
 21. Op de Coul ELM, van Sighem A, Brinkman K, Benthem BH van, Ende ME van der, Geerlings S, et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort. BMJ Open. 2016;6(1):e009688. doi:10.1136/bmjopen-2015-009688
 22. Musumari PM, Techasrivichien T, Srithanaviboonchai K, Tangmunkongvorakul A, Ono-Kihara M, Kihara M. Factors associated with HIV testing and intention to test for HIV among the general population of Nonthaburi Province, Thailand. Yi S, editor. PLOS ONE. 2020;15(8):e0237393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237393>
 23. De Anda S, Njoroge A, Njuguna I, Dunbar MD, Abuna F, Macharia P, Betz B, Cherutich P, Bukusi D, Farquhar C, Katz DA. Predictors of First-Time and Repeat HIV Testing Among HIV-Positive Individuals in Kenya. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;85(4):399-407. doi: 10.1097/QAI.0000000000002469
 24. Weis KE, Liese AD, Hussey J, Gibson JJ, Duffus WA. Associations of rural residence with timing of HIV diagnosis and stage of disease at diagnosis, South Carolina 2001-2005. J Rural Health. 2010;26(2):105-12. doi: 10.1111/j.1748-0361.2010.00271.x.
 25. Trepka MJ, Fennie KP, Sheehan DM, Lutfi K, Maddox L, Lieb S. Late HIV diagnosis: Differences by rural/urban residence, Florida, 2007-2011. AIDS Patient Care STDS. 2014;28(4):188-97. doi: 10.1089/apc.2013.0362.

Сведения об авторах

Хасанова Гульшат Рашатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, Россия, г. Казань, ул. Бутиловой, д. 49); врач-инфекционист ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (420061, Россия, г. Казань, ул. Николая Ершова, д. 65).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание статьи, редактирование текста, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

ORCID: 0000-0002-1733-2576

Аглиуллина Саида Тахировна, кандидат медицинских наук, профессор, старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, Россия, г. Казань, ул. Бутиловой, д. 49).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, написание статьи, поиск литературы.

ORCID: 0000-0003-4733-6911

Authors

Prof. Gulshat R. Khasanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation); Infectious Disease Specialist, Tatarstan Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases (65, Nikolaya Yershova Street, Kazan, 420061, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-1733-2576

Dr. Saida T. Agliullina, MD, PhD, Professor, Senior Lecturer, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University (49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; conducted literature search and analysis; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4733-6911

Dr. Guliya R. Gilmudtinova, MD, Epidemiologist, Hygiene and Epidemiology Center in Tatarstan Republic (49, Butlerova Street, Kazan, 420012, Russian Federation).

Contribution: collected the data; conducted a literature search and analysis.

ORCID: 0000-0003-0257-8466

Гильмутдинова Гулия Ринатовна, врач-эпидемиолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан» (420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, поиск литературы.
ORCID: 0000-0003-0257-8466

Нагимова Фирая Идиятулловна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (420061, Россия, г. Казань, ул. Николая Ершова, д. 65).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-5703-6712

Dr. Firaya I. Nagimova, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Tatarstan Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases (65, Nikolaya Yershova Street, Kazan, 420061, Russian Federation).

Contribution: collected the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5703-6712

Статья поступила: 01.03.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Received: 01.03.2022

Accepted: 10.03.2022

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-42-52>

ВЛИЯНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ НА ШАНСЫ РАЗВИТИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

СМИРНОВ А.В.^{1*}, ГРУЗДЕВА О.В.^{1,2}, ПОМЕШКИН Е.В.^{1,3}, БРАГИН-МАЛЬЦЕВ А.И.^{1,3}

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

³ГАОУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние различных параметров гомеостаза на шансы развития рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование включено 108 пациентов урологического профиля. Обе группы (люди с раком предстательной железы и неонкологической патологией) сформированы случайным образом, были равны по численности ($n = 54$) и сопоставимы возрасту (медиана возраста равна 67 лет, межквартильный интервал 64–73 года). Все заболевания были диагностированы в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи. Общие сведения и результаты анализов крови (биохимического, на общий тестостерон и простатспецифический антиген взяты из карт амбулаторного больного (№ 025/у) и карт стационарного больного (№ 003/у) данных пациентов. Статистическая обработка и графическое представление результатов выполнены в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Для сравнения качественных признаков между двумя группами выполнен расчет критерия согласия Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Межгрупповое сравнение проведено с использованием U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ – при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Отношение шансов рассчитано в программе EpiInfoTM версии 7.2. Различия считали статистически

значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты. Вероятными факторами риска рака предстательной железы являлись повышенные молярные концентрации в сыворотке крови таких показателей липидного обмена, как уровень общего холестерина ($p = 0,023$), липопротеинов низкой плотности ($p = 0,035$) и триглицеридов ($p = 0,048$). Показана роль в патогенезе рака простаты общего тестостерона ($p = 0,002$), высокие концентрации которого имели прямую корреляционную связь со стадией опухолевого процесса ($r = 0,56$). Подтверждено, что концентрация простатспецифического антигена в крови зависит от уровней липидного обмена и остается надежным диагностическим критерием ($p = 0,002$).

Заключение. Полученные результаты расширили представление о возможных факторах риска рака предстательной железы и дают возможность усовершенствовать систему профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: эпидемиология, рак предстательной железы, факторы риска, гомеостаз, тестостерон.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Смирнов А.В., Груздева О.В., Помешкин Е.В., Брагин-Мальцев А.И. Влияние дислипидемии на шансы развития рака предстательной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 42-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-42-52>

*Корреспонденцию адресовать:

Смирнов Алексей Валерьевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: alsmirnov_95@mail.ru
© Смирнов А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

DYSLIPIDEMIA AND RISK OF PROSTATE CANCER
IN PATIENTS WITH UROLOGIC DISEASESALEXEY V. SMIRNOV¹ *, OLGA V. GRUZDEVA^{1,2}, EVGENY V. POMESHKIN^{1,3}, ANDREY I. BRAGIN-MALTSEV^{1,3}¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation³Podgorbunskiy Kuzbass Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the impact of homeostasis parameters on risk of prostate cancer.

Materials and Methods. The study included 108 patients with urologic diseases and with (n = 54) or without (n = 54) prostate cancer. Median age in both groups was 67 (interquartile range 64-73) years. Clinicopathological data and blood test results have been collected from outpatient and inpatient records. In particular, we measured serum levels of total testosterone and prostate-specific antigen.

Results. Risk factors for prostate cancer included increased total cholesterol (p = 0.023), low-density lipoprotein cholesterol (p = 0.035), total triglycerides (p = 0.048), and total testosterone (p

= 0.002). High levels of total testosterone directly correlated with the tumor stage (r = 0.56). The concentration of prostate-specific antigen correlated with the lipid parameters and remained a reliable diagnostic criterion (p = 0.002).

Conclusion. The association of hyper/dyslipidemia with prostate cancer provides an opportunity to improve its prevention by routine lipid screening in high-risk groups.

Keywords: epidemiology, prostate cancer, risk factors, homeostasis, testosterone.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Alexey V. Smirnov, Olga V. Gruzdeva, Evgeny V. Pomeskin, Andrey I. Bragin-Maltsev. Dyslipidemia and risk of prostate cancer in patients with urologic diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 42-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-42-52>

****Corresponding author:**

Dr. Alexey V. Smirnov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: alsmirnov_95@mail.ru
© Alexey V. Smirnov, et al.

Введение

В 2020 году ВОЗ объявила об увеличении количества онкологических больных до 19,3 млн чел. С каждым годом всё большую долю из них занимают люди, страдающие раком предстательной железы (РПЖ). Он является вторым по распространенности типом рака (более 1,5 млн новых случаев в год) и пятой по частоте встречаемости причиной мужской онкологической смертности во всем мире [1].

Заболеваемость раком предстательной железы подвержена сильной изменчивости в разных районах мира. Наиболее высокие уровни чаще регистрируются в странах Европы и Северной Америки, имеющих развитую социальную структуру и большую продолжительность жизни [2].

Основными факторами риска данной патологии признаются возраст старше 65 лет [3], афроамериканская раса [4] и наличие рака простаты у членов семьи первой степени родства (отец, братья) [5–6].

Опухолевый процесс неразрывно связан с метаболическим синдромом, под которым понимаются изменения в концентрациях гормонов (тестостерон, эстроген) и показателях жирового обмена (общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов) [7–11]. Такая ассоциация объясняется использованием циркулирующего холестерина для синтеза тестостерона, влияющего на рост и дифференцировку клеток простаты [12]. Эти данные уже нашли первое применение в профилактике и лечении рака предстательной же-

лезы при помощи статинов в высоких дозах, что говорит о необходимости дальнейшего исследования влияния показателей гомеостаза на канцерогенез простаты [13].

Цель исследования

Оценить влияние различных параметров гомеостаза на шансы развития рака предстательной железы.

Материалы и методы

В исследование включено 108 пациентов урологического профиля, проходивших лечение на базах поликлиники №1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса «Кузбасский клинический онкологический диспансер» и отделения урологии государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского». Для обеспечения репрезентативности выборки группы были сформированы случайным образом по методу соответствующих (меткированных) пар: все пациенты были мужского пола, старше 50 лет и проживали в Кемеровской области не менее 10 лет подряд. Чтобы соблюсти равенство объемов двух групп исследования, соотношение случаев и контролей выбрано как 1:1 с равной медианой возраста 67 лет и межквартильным интервалом 64–73 года в обеих группах. В группу исследования вошли 54 пациента с подтвержденным гистологическим методом раком предстательной железы (далее – больные), в контрольную – 54 пациента (далее – условно здоровые), проходивших лечение по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы и других урологических заболеваний (мочекаменная болезнь, варикоцеле, цистит, орхоэпидидимит, гидроуретронефроз, гломеруло- и пиелонефрит). Все заболевания были диагностированы в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи.

У всех пациентов собраны следующие сведения: возраст, район проживания (паспортная часть), концентрации в сыворотке крови калия и натрия (минеральный гомеостаз), концентрации мочевины и креатинина (почечный гомеостаз), уровни глюкозы натощак, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеинов

низкой (ЛПНП) и высокой плотностей (ЛПВП) (метаболический гомеостаз), а также уровни простатспецифического антигена (ПСА) и общего тестостерона (диагностические показатели). В почечный гомеостаз включена скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная при помощи уравнения Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Все анализируемые данные взяты из карт амбулаторного больного (№ 025/у) и карт стационарного больного (№ 003/у) данных пациентов.

Статистическая обработка и графическое представление результатов выполнены в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Для сравнения качественных признаков между двумя группами выполнен расчет критерия согласия Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Из-за малого объема выборки распределение заранее считалось отличным от нормального. Межгрупповое сравнение проведено с использованием U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ – при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Отношение шансов (ОШ) и их доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны в программе EpiInfoTM версии 7.2. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время достаточных данных о влиянии минерального обмена (уровней натрия и калия в сыворотке крови) на риск заболеваемости урологической онкопатологией и смертности от нее не найдено [14]. В нашем исследовании не было установлено влияния показателей ионного обмена на шансы развития РПЖ: $\chi^2 = 0,087$, $df = 1$, $p = 0,767$ (для концентрации натрия в сыворотке крови) и $\chi^2 = 0,660$, $df = 1$, $p = 0,416$ (для калия), **таблица 1, рисунок 2**.

При оценке влияния почечного гомеостаза также не установлено статистически значимых различий между группами как по концентрации мочевины ($\chi^2 = 0,181$, $df = 1$, $p = 0,671$) и креатинина ($\chi^2 = 0,310$, $df = 1$, $p = 0,578$), так и по скорости клубочковой фильтрации ($\chi^2 = 0,884$, $df = 1$, $p = 0,347$), **таблица 2, рисунок 3**. Анализ корреляционной матрицы показал наличие прямой сильной корреляционной связи между показателями мочевины и креатинина ($r = 0,77$), а также выраженной связи между ними с концентрацией натрия ($r = 0,58$ и $r = 0,57$ соответственно), **рисунок 1**. Выявлена обратная

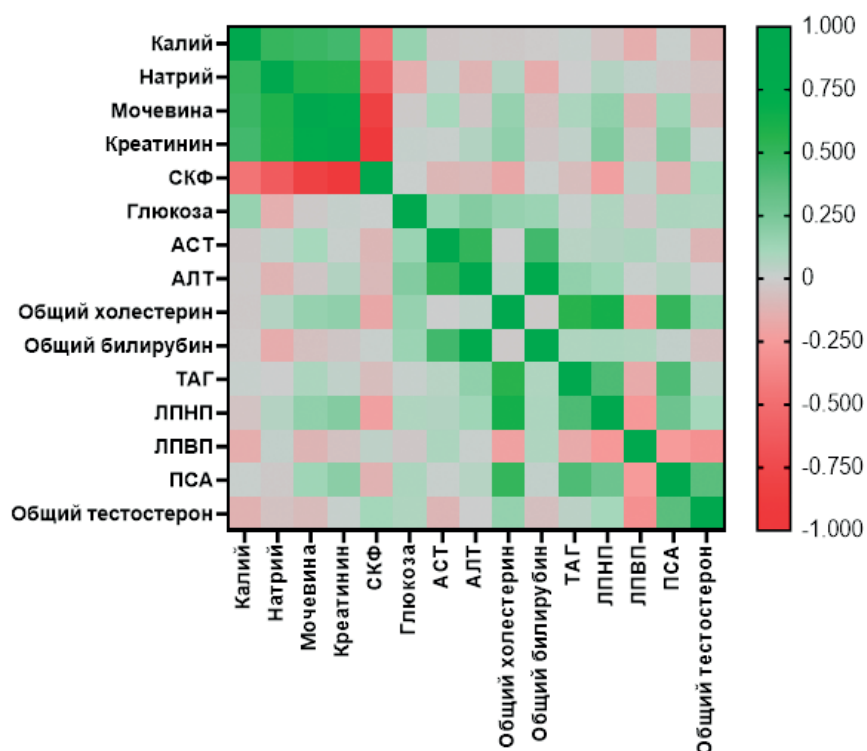


Рисунок 1.

Тепловая карта коэффициентов ранговой корреляционной матрицы исследуемых параметров гомеостаза по Спирмену.

Figure 1.

Correlation matrix of biochemical parameters represented as a heat map. Spearman's rank correlation coefficient.

Параметры минерального гомеостаза <i>Parameters of mineral homeostasis</i>	Медиана (больные / здоровые) <i>Median (patients with and without prostate cancer)</i>	Отношение шансов <i>Odds ratio</i>	95% доверительный интервал <i>95% confidence interval</i>	p
Калий, ммоль/л <i>Serum potassium, mmol/L</i>	4,40 / 4,45	1,19	0,32 – 4,63	0,77
Натрий, ммоль/л <i>Serum sodium, mmol/L</i>	142,00 / 142,00	1,82	0,54 – 6,59	0,42

Таблица 1.

Отношения шансов развития рака простаты в двух группах пациентов в зависимости от минерального гомеостаза.

Table 1.

Correlation matrix of biochemical parameters represented as a heat map. Spearman's rank correlation coefficient.

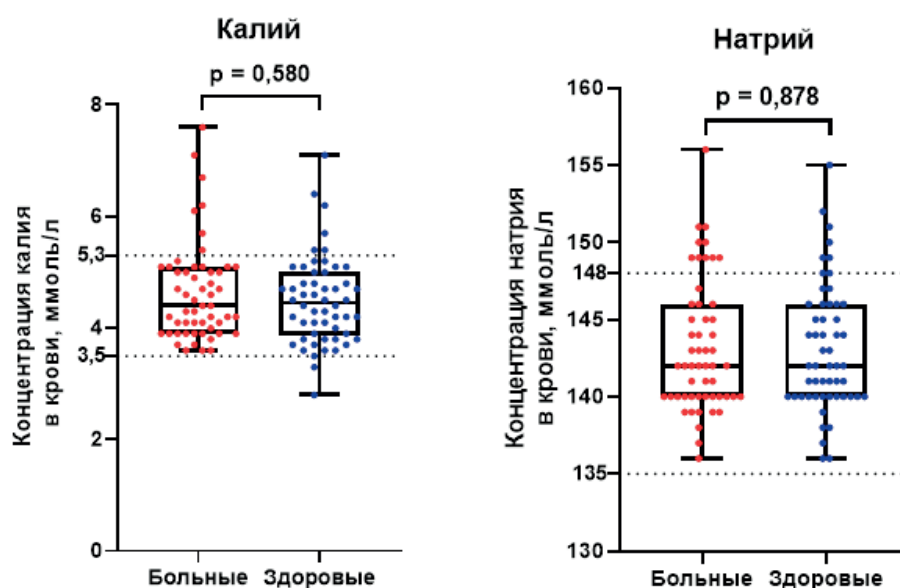


Рисунок 2.

Параметры почечного гомеостаза у больных раком простаты и здоровых людей.

Figure 2.

Association of mineral homeostasis parameters with prostate cancer in patients with urologic diseases.

Таблица 2.

Отношения шансов развития рака простаты в двух группах пациентов в зависимости от почечного гомеостаза.

Table 2.

Association of serum urea and creatinine levels and glomerular filtration rate with prostate cancer in patients with urologic diseases.

Параметры почечного гомеостаза <i>Parameters of renal homeostasis</i>	Медиана (больные / здоровые) <i>Median (patients with and without prostate cancer)</i>	Отношение шансов <i>Odds ratio</i>	95% доверительный интервал <i>95% confidence interval</i>	p
Мочевина, ммоль/л <i>Serum urea, mmol/L</i>	6,85 / 5,70	1,31	0,52 – 3,31	0,67
Креатинин, ммоль/л <i>Serum creatinine, mmol/L</i>	97,35 / 94,50	1,60	0,46 – 5,91	0,31
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² <i>Glomerular filtration rate, mL/min/1,73 m²</i>	68,35 / 70,20	1,66	0,60 – 4,79	0,88

корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и показателями почечного гомеостаза: выраженная для натрия ($r = -0,62$), сильная для мочевины ($r = -0,83$) и очень сильная для креатинина сыворотки ($r = -0,94$), рисунок 1.

Известно, что большинство раковых клеток склонны к производству энергии окислением глюкозы до молочной кислоты (эффект Варбурга). Клетки рака предстательной железы являются наиболее гликолитически активными, блокируя нормальное образование цитрата. Этому способствует усиленная экспрессия переносчиков глюкозы (GLUT 1, 3 и 4) под действием андрогенов [15–16].

В нашем исследовании при анализе влияния метаболического гомеостаза не установлено,

что повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови ($>6,1$ ммоль/л) достоверно влияет на шансы развития рака простаты: $\chi^2 = 2,362$, $df = 1$, $p = 0,124$, таблица 3, рисунок 4.

Не обнаружено влияния общего билирубина и уровней печеночных ферментов на шансы развития рака предстательной железы: для общего билирубина $\chi^2 = 0,049$, $df = 1$, $p = 0,824$, для аспаратаминотрансферазы $\chi^2 = 0,059$, $df = 1$, $p = 0,808$, для аланинаминотрансферазы $\chi^2 = 0,844$, $df = 1$, $p = 0,358$, таблица 3, рисунок 4. Анализ корреляционной матрицы показал наличие прямой сильной корреляционной связи между показателями аланинаминотрансферазы и общего билирубина ($r = 0,79$), рисунок 1.

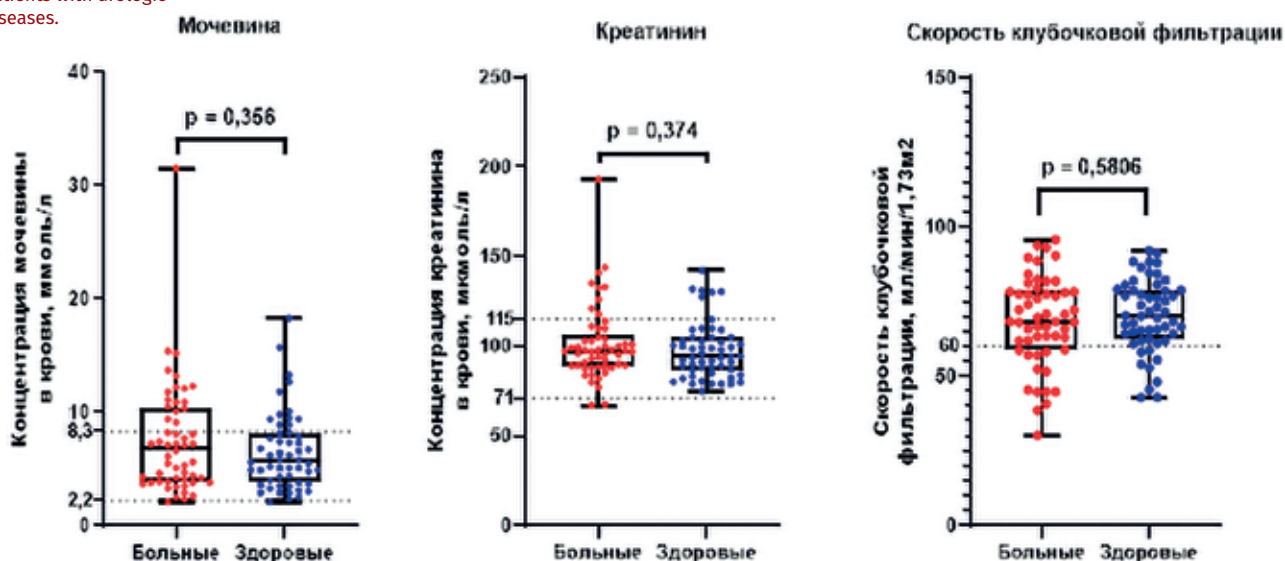
При сравнении групп по показателям липидного обмена выявлены статистически досто-

Рисунок 3.

Параметры почечного гомеостаза у больных раком простаты и здоровых людей

Figure 3.

Association of serum urea and creatinine levels and glomerular filtration rate with prostate cancer in patients with urologic diseases.



Параметры метаболического гомеостаза <i>Parameters of metabolic homeostasis</i>	Медиана (больные / здоровые) <i>Median (patients with and without prostate cancer)</i>	Отношение шансов <i>Odds ratio</i>	95% доверительный интервал <i>95% confidence interval</i>	p
Глюкоза (натощак), ммоль/л <i>Fasting glucose, mmol/L</i>	6,85 / 5,70	1,31	0,52 – 3,31	0,16
Общий билирубин, ммоль/л <i>Total bilirubin, mmol/L</i>	18,30 / 17,10	0,91	0,34 – 2,37	0,82
Аспартат- аминотрансфераза, ЕД/л <i>Aspartate aminotransferase, U/L</i>	97,35 / 94,50	1,13	0,39 – 3,29	0,81
Аланин- аминотрансфераза, ЕД/л <i>Alanine aminotransferase, U/L</i>	68,35 / 70,20	2,17	0,53 – 10,47	0,84
Триглицериды, ммоль/л <i>Total triglycerides, mmol/L</i>	2,10 / 1,70	2,71	1,01 – 7,63	0,048
Общий холестерин, ммоль/л <i>Total cholesterol, mmol/L</i>	5,13 / 4,60	2,90	1,15 – 7,56	0,023
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л <i>Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L</i>	2,93 / 2,60	3,96	1,10 – 3,31	0,035
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л <i>High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L</i>	1,20 / 1,30	2,50	0,64 – 11,79	0,24

Таблица 3.

Отношения шансов развития рака простаты в двух группах пациентов в зависимости от метаболического гомеостаза.

Table 3.

Association of metabolic parameters with prostate cancer in patients with urologic diseases.

верные различия в пользу преобладания повышенного уровня последних в группе исследования: для общего холестерина $\chi^2 = 5,193$, $df = 1$, $p = 0,023$, для липопротеинов низкой плотности $\chi^2 = 4,468$, $p = 0,035$, для триглицеридов $\chi^2 = 3,905$, $df = 1$, $p = 0,048$, **таблица 3, рисунок 4**. Обнаружена прямая выраженная корреляционная связь между концентрациями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также триглицеридов: $r = 0,62$ и $r = 0,55$ соответственно, **рисунок 1**.

Известно, что гиперхолестеринемия может быть результатом наследственной патологии метаболизма жирных кислот, развиваться вторично при заболеваниях органов желудочно-ки-

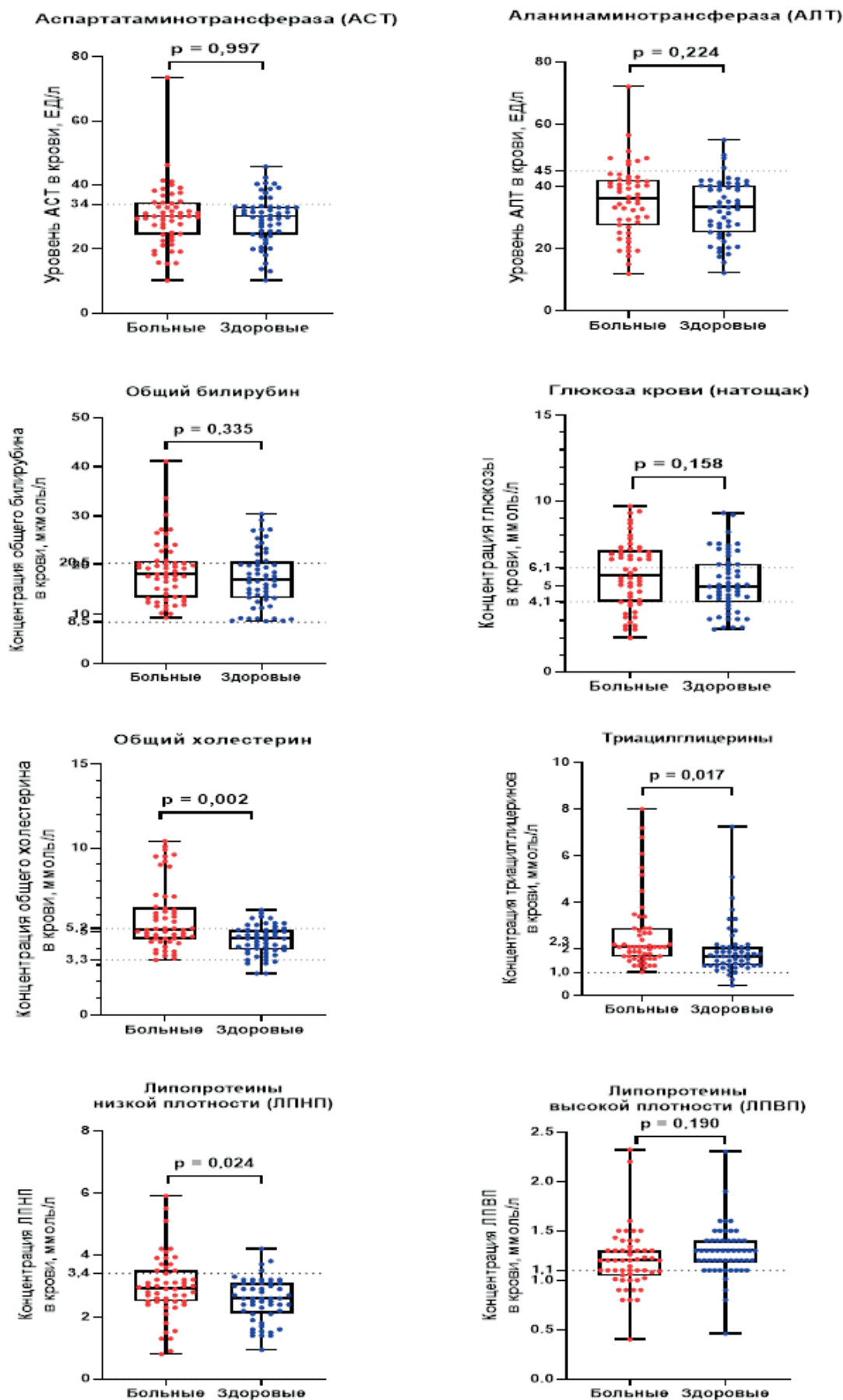
шечного тракта или стать результатом алиментарной дислипидемии, напрямую зависящей от особенной питания. Проведено анкетирование пациентов группы исследования для выявления особенностей их пищевого поведения и оценки связи частоты потребления жирной жареной пищи и молочных продуктов с содержанием жира более 30% (сыр, сливки, сметана и др.) с развитием гиперхолестеринемии среди них. Обнаружено, что оба вышеобозначенных типа питания статистически достоверно влияют на шансы развития повышенного уровня холестерина, а также, вероятно, и рака предстательной железы. Для жирной жареной пищи $\chi^2 = 4,847$, $p = 0,028$, ОШ = 4,16 [95% ДИ = 1,15–15,61],

Рисунок 4.

Параметры метаболического гомеостаза у больных раком простаты и здоровых людей.

Figure 4.

Association of metabolic parameters with prostate cancer in patients with urologic diseases.



Жирная жареная пища <i>Fatty fried food</i>	Общий холестерин ≥ 5,2 ммоль/л <i>Total cholesterol, ≥ 5.2 mmol/L</i>	Общий холестерин < 5,2 ммоль/л <i>Total cholesterol, < 5.2 mmol/L</i>	Всего <i>Total</i>
Чаще 3 раз/нед > 3 times / week	16	7	23
1-3 раза/нед 1 to 3 times/week	11	20	31
Всего <i>Total</i>	27	27	54
Жирные молочные продукты <i>Fatty dairy products</i>	Общий холестерин ≥ 5,2 ммоль/л <i>Total cholesterol, ≥ 5.2 mmol/L</i>	Общий холестерин < 5,2 ммоль/л <i>Total cholesterol, < 5.2 mmol/L</i>	Всего <i>Total</i>
Чаще 3 раз/нед > 3 times / week	21	7	28
1-3 раза/нед 1 to 3 times/week	6	20	26
Всего <i>Total</i>	27	27	54

Таблица 4.

Зависимость между гиперхолестеринемией и частотой потребления жирной жареной пищи и жирных молочных продуктов.

Table 4.

Relationship between dietary pattern and hypercholesterolemia.

для молочных продуктов с содержанием жира более 30% $\chi^2 = 12,536$, $df = 1$, $p < 0,001$, ОШ = 10,00 [95% ДИ = 2,48–42,47], **таблица 4**.

Простатспецифический антиген – это фермент группы сериновых протеаз, вырабатывающийся клетками предстательной железы и входящий в состав семенной жидкости. Несмотря на то, что сам простатспецифический антиген не влияет на канцерогенез, его обнаружение в сыворотке крови более 4,0 нг/мл (согласно клиническим рекомендациям по раку предстательной железы 2020 года) напрямую говорит о повреждении гистологической структуры этого органа и чаще встречается у мужчин, больных раком простаты

($p < 0,001$) [17]. Этот факт начал давно использоваться в скрининге данного заболевания и надежно доказал свою эффективность [18]. В нашем исследовании также подтверждается, что высокие уровни ПСА преобладают в группе исследования: $\chi^2 = 9,761$, $df = 1$, $p = 0,002$, **таблица 5, рисунок 5**. При оценке корреляционной матрицы изучаемых параметров обнаружена прямая умеренная корреляционная связь между уровнями ПСА и концентрацией общего холестерина ($r = 0,51$), **рисунок 1**. Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокий уровень ПСА в крови был и остается ценным диагностическим критерием для выявления рака предстательной железы.

Диагностические показатели <i>Diagnostic parameters</i>	Медиана (больные / здоровые) <i>Median (patients with and without prostate cancer)</i>	Отношение шансов <i>Odds ratio</i>	95% доверительный интервал <i>95% confidence interval</i>	p
Простатспецифический антиген, нг/мл <i>Prostate-specific antigen, ng/mL</i>	13,45 / 2,50	5,91	1,77 – 19,89	0,002
Общий тестостерон, нмоль/л <i>Total testosterone, nmol/L</i>	23,20 / 16,60	4,60	1,70 – 13,29	0,002

Таблица 5.

Отношения шансов развития рака простаты в двух группах пациентов в зависимости от диагностических показателей.

Table 5.

Association of prostate-specific antigen and total testosterone with prostate cancer in patients with urologic diseases.

Влияние различных уровней андрогенов на риск развития рака предстательной железы долгое время являлось дискуссией в научном сообществе. На данный момент все большее количество исследователей заявляют о том, что высокие концентрации тестостерона являются одним из факторов риска [19].

Несмотря на то, что в нашем исследовании концентрация свободного тестостерона в сыво-

ротке крови людей с раком предстательной железы определялась уже после постановки диагноза, она может косвенным образом отражать роль, которую этот гормон играет в патогенезе опухоли. Обнаружено, что концентрация свободного тестостерона $>24,9$ нмоль/л в 5 раз чаще встречалась именно у лиц группы исследования: $\chi^2 = 9,992$, $df = 1$, $p = 0,002$, **таблица 5**, **рисунок 5**.

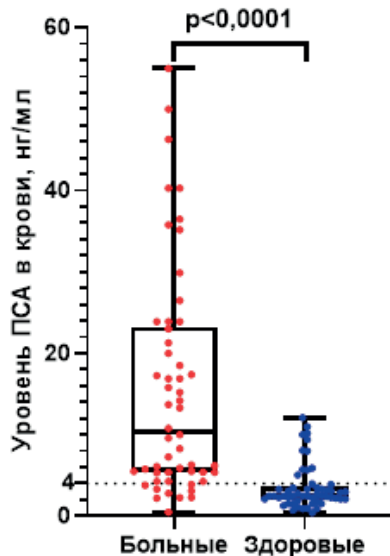
Рисунок 5.

Параметры специальных показателей у больных раком простаты и здоровых людей.

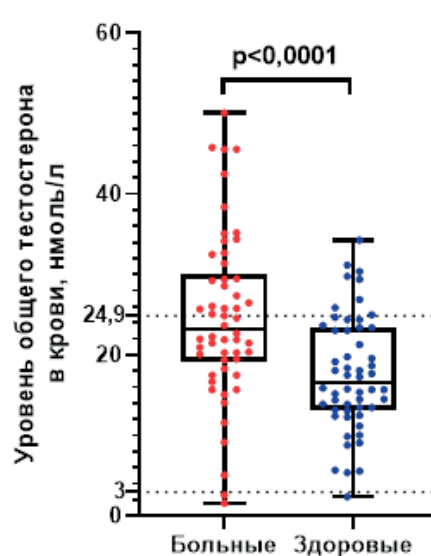
Figure 5.

Association of prostate-specific antigen and total testosterone with prostate cancer in patients with urologic diseases.

Простатспецифический антиген (ПСА)



Общий тестостерон



Для оценки связи высоких уровней тестостерона со стадией опухолевого процесса нами был использован корреляционный анализ, при этом ряд значений общего тестостерона разделен на три группы (согласно расчетам 33 и 66 процентиля): 0 – 19,4 нмоль/л, 19,5 – 29,2 нмоль/л и $\geq 29,3$ нмоль/л соответственно, **таблица 6**.

Выполнен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением уровней 95% доверительных интервалов для него: $r = 0,56$ [95% ДИ = 0,33–0,72]. Полученный результат свидетельствует о наличии прямой умеренной связи между уровнями общего тестостерона и стадией рака предстательной железы. Это

Таблица 6.

Зависимость между гиперхолестеринемией и частотой потребления жирной жареной пищи и жирных молочных продуктов.

Table 6.

Relationship between dietary pattern and hypercholesterolemia.

Стадия РПЖ Prostate cancer stage	Общий тестостерон, нмоль/л Total testosterone, nmol/L	$\leq 19,4$	19,5 – 29,2	$\geq 29,3$	Всего, % (n) Total, % (n)
	I, % (n)	9,26 (5)	5,56 (3)	1,85 (1)	16,67 (9)
	II, % (n)	11,11 (6)	14,81 (8)	5,56 (3)	31,48 (17)
	III, % (n)	3,70 (2)	18,52 (10)	20,37 (11)	42,59 (23)
	IV, % (n)	-	1,85 (1)	7,41 (4)	9,26 (5)
Всего, % (n) Total, % (n)		24,07 (13)	40,74 (22)	35,19 (19)	100 (54)

позволяет сделать вывод, что роль андрогенов в патогенезе опухоли очевидна и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, нами установлено, что высокие молярные концентрации в крови таких показателей, как общий холестерин ($p = 0,023$), липопротеины низкой плотности ($p = 0,035$) и триглицериды являются вероятными фактора-

ми риска развития рака предстательной железы. Выявлена роль общего тестостерона в канцерогенезе простаты. Установлено, что его высокие концентрации имеют прямую корреляционную связь со стадией опухолевого процесса. Полученные результаты расширили представление о вероятных факторах риска рака простаты и дают возможность для усовершенствования системы профилактических и лечебных мероприятий.

Литература:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
2. Teoh JYC, Hirai HW, Ho JMW, Chan FCH, Tsoi KKF, Ng CF. Global incidence of prostate cancer in developing and developed countries with changing age structures. *PLoS One*. 2019;14(10):e0221775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221775>
3. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12):a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>
4. Perez-Cornago A, Key TJ, Allen NE, Fensom GK, Bradbury KE, Martin RM, Travis RC. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *Br J Cancer*. 2017;117(10):1562-1571. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.312>
5. McDowell ME, Occhipinti S, Gardiner RA, Baade PD, Steginga SK. A review of prostate-specific antigen screening prevalence and risk perceptions for first-degree relatives of men with prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(6):545-555. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.01046.x>
6. Meissner VH, Bittner R, Kron M, Schiele S, Schulwitz H, Gschwend JE, Herkommer K. Impact of a Changing Population Structure and Clustering of Cancer in Prostate Cancer Patients Depending on a First-Degree Family History. *Urol Int*. 2020;104(3-4):222-229. <https://doi.org/10.1159/000504789>
7. Kaiser A, Haskins C, Siddiqui MM, Hussain A, D'Adamo C. The evolving role of diet in prostate cancer risk and progression. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(3):222-229. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000519>
8. Siemińska L, Borowski A, Marek B, Nowak M, Kajdaniuk D, Warakowski J, Kos-Kudła B. Serum concentrations of adipokines in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Endokrynol Pol*. 2018;69(2):120-127. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0006>
9. Murtola TJ, Kasurinen TVJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Serum cholesterol and prostate cancer risk in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(1):66-76. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0087-0>
10. Schnoeller TJ, Jentzmik F, Schrader AJ, Steinestel J. Influence of serum cholesterol level and statin treatment on prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget*. 2017;8(29):47110-47120. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16943>
11. Jamnagerwalla J, Howard LE, Allott EH, Vidal AC, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freeman MR, Freedland SJ. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(2):252-259. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0030-9>
12. Barbalata CI, Tefas LR, Achim M, Tomuta I, Porfire AS. Statins in risk-reduction and treatment of cancer. *World J Clin Oncol*. 2020;11(8):573-588. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i8.573>
13. Wang K, Gerke TA, Chen X, Prosperi M. Association of statin use with risk of Gleason score-specific prostate cancer: A hospital-based cohort study. *Cancer Med*. 2019;8(17):7399-7407. <https://doi.org/10.1002/cam4.2500>
14. Ghoshal A, Garmo H, Hammar N, Jungner I, Malmström H, Walldius G, Van Hemelrijck M. Can pre-diagnostic serum levels of sodium and potassium predict prostate cancer survival? *BMC Cancer*. 2018;18(1):1169. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5098-7>
15. Cutruzzola F, Giardina G, Marani M, Maccone A, Paiardini A, Rinaldo S, Paone A. Glucose Metabolism in the Progression of Prostate Cancer. *Front Physiol*. 2017;8:97. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00097>
16. Gonzalez-Menendez P, Hevia D, Mayo JC, Sainz RM. The dark side of glucose transporters in prostate cancer: Are they a new feature to characterize carcinomas? *Int J Cancer*. 2018;142(12):2414-2424. <https://doi.org/10.1002/ijc.31165>
17. Hirano H, Ide H, Lu Y, Inoue Y, Okada H, Horie S. Impact of Pretreatment Total Cholesterol Level Is Associated With Metastasis of Prostate Cancer. *Am J Mens Health*. 2020;14(2):1557988320918788. <https://doi.org/10.1177/1557988320918788>
18. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2018;102(2):199-214. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.11.001>
19. Watts EL, Perez-Cornago A, Knuppel A, Tsilidis KK, Key TJ, Travis RC. Prospective analyses of testosterone and sex hormone-binding globulin with the risk of 19 types of cancer in men and postmenopausal women in UK Biobank. *Int J Cancer*. 2021;149(3):573-584. <https://doi.org/10.1002/ijc.33555>

References:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
2. Teoh JYC, Hirai HW, Ho JMW, Chan FCH, Tsoi KKF, Ng CF. Global incidence of prostate cancer in developing and developed countries with changing age structures. *PLoS One*. 2019;14(10):e0221775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221775>
3. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12):a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>
4. Perez-Cornago A, Key TJ, Allen NE, Fensom GK, Bradbury KE, Martin RM, Travis RC. Prospective investigation of risk factors for prostate cancer in the UK Biobank cohort study. *Br J Cancer*. 2017;117(10):1562-1571. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.312>
5. McDowell ME, Occhipinti S, Gardiner RA, Baade PD, Steginga SK. A review of prostate-specific antigen screening prevalence and risk perceptions for first-degree relatives of men with prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(6):545-555. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.01046.x>
6. Meissner VH, Bittner R, Kron M, Schiele S, Schulwitz H, Gschwend JE, Herkommer K. Impact of a Changing Population Structure and Clustering of Cancer in Prostate Cancer Patients Depending on a First-Degree Family History. *Urol Int*. 2020;104(3-4):222-229. <https://doi.org/10.1159/000504789>
7. Kaiser A, Haskins C, Siddiqui MM, Hussain A, D'Adamo C. The evolving role of diet in prostate cancer risk and progression. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(3):222-229. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000519>

8. Siemińska L, Borowski A, Marek B, Nowak M, Kajdaniuk D, Warakowski J, Kos-Kudła B. Serum concentrations of adipokines in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Endokrynol Pol.* 2018;69(2):120-127. <https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0006>
9. Murtola TJ, Kasurinen TVJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Serum cholesterol and prostate cancer risk in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):66-76. <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0087-0>
10. Schnoeller TJ, Jentzmik F, Schrader AJ, Steinestel J. Influence of serum cholesterol level and statin treatment on prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget.* 2017;8(29):47110-47120. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16943>
11. Jannagerwalla J, Howard LE, Allott EH, Vidal AC, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freeman MR, Freedland SJ. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(2):252-259. <https://doi.org/10.1038/s41391-017-0030-9>
12. Barbalata CI, Tefas LR, Achim M, Tomuta I, Porfire AS. Statins in risk-reduction and treatment of cancer. *World J Clin Oncol.* 2020;11(8):573-588. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i8.573>
13. Wang K, Gerke TA, Chen X, Prosperi M. Association of statin use with risk of Gleason score-specific prostate cancer: A hospital-based cohort study. *Cancer Med.* 2019;8(17):7399-7407. <https://doi.org/10.1002/cam4.2500>
14. Ghoshal A, Garmo H, Hammar N, Jungner I, Malmström H, Walldius G, Van Hemelrijck M. Can pre-diagnostic serum levels of sodium and potassium predict prostate cancer survival? *BMC Cancer.* 2018;18(1):1169. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5098-7>
15. Cutruzzola F, Giardina G, Marani M, Macone A, Paiardini A, Rinaldo S, Paone A. Glucose Metabolism in the Progression of Prostate Cancer. *Front Physiol.* 2017;8:97. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00097>
16. Gonzalez-Menendez P, Hevia D, Mayo JC, Sainz RM. The dark side of glucose transporters in prostate cancer: Are they a new feature to characterize carcinomas? *Int J Cancer.* 2018;142(12):2414-2424. <https://doi.org/10.1002/ijc.31165>
17. Hirano H, Ide H, Lu Y, Inoue Y, Okada H, Horie S. Impact of Pretreatment Total Cholesterol Level Is Associated With Metastasis of Prostate Cancer. *Am J Mens Health.* 2020;14(2):1557988320918788. <https://doi.org/10.1177/1557988320918788>
18. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):199-214. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.11.001>
19. Watts EL, Perez-Cornago A, Knuppel A, Tsilidis KK, Key TJ, Travis RC. Prospective analyses of testosterone and sex hormone-binding globulin with the risk of 19 types of cancer in men and postmenopausal women in UK Biobank. *Int J Cancer.* 2021;149(3):573-584. <https://doi.org/10.1002/ijc.33555>

Сведения об авторах

Смирнов Алексей Валерьевич, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3897-2326

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6); профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: получение клиничко-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Помешкин Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением урологии ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского» (650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22); ассистент кафедры общей, факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: получение клиничко-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0002-5612-1878

Брагин-Мальцев Андрей Игоревич, врач-уролог отделения урологии ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22); ассистент кафедры общей, факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: получение клиничко-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0001-7102-2408

Статья поступила: 23.02.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Authors

Dr. Alexey V. Smirnov, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-3897-2326

Dr. Olga V. Gruzdeva, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation); Professor, Department of Pathological Physiology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Dr. Evgeny V. Pomeskin, MD, PhD, Head of the Department of Urology, Podgorbunskiy Kuzbass Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation); Assistant Professor, Department of General Surgery and Urology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0002-5612-1878

Dr. Andrey I. Bragin-Maltsev, MD, Urologist, Department of Urology, Podgorbunskiy Kuzbass Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation); Assistant Professor, Department of General Surgery and Urology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data.

ORCID: 0000-0001-7102-2408

Received: 23.02.2022

Accepted: 10.03.2022

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>

АССОЦИИИ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ, С ЭСТРОГЕНОВЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПОЛЕНКО Е.Г.¹, МУН С.А.^{1*}, ГОРДЕЕВА Л.А.¹, КОСТЯНКО М.В.², АНТОНОВ А.В.³, ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.³,
КОЛПИНСКИЙ Г.И.^{4,5}, ГЛУШКОВ А.Н.¹

¹Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

³ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

⁵ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Выявить предполагаемые ассоциации антител класса А, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg), с конверсией эстроген-рецептор положительных (ER+) опухолей в эстроген-рецептор отрицательные (ER-) при прогрессии рака молочной железы.

Материалы и методы. Исследовали IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg в сыворотке крови 338 здоровых и 1407 больных раком молочной железы (I стадии – 564; II стадии – 595; III + IV стадий – 248) с помощью полуколичественного иммуноферментного анализа. Конъюгаты Bp, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином использовали в качестве адсорбированных антигенов и анти-IgA человека, меченые пероксидазой хрена – для проявления связавшихся специфических антител. Рассчитывали индивидуальные соотношения уровней исследуемых антител: IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg. Наличие эстрогеновых рецепторов в ткани опухоли исследовали с помощью стандартного иммуно-гистохимического метода.

Результаты. Низкие значения IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1 в комбинации с низкими значениями IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1 (протективный иммунологиче-

ский фенотип) у здоровых женщин обнаруживали чаще, чем у больных раком молочной железы I стадии с ER+ и ER- опухолями (43,8% против 12,9% и 23,9%, $p < 0,0001$ и $p < 0,001$ соответственно). Высокие значения IgA-Bp/IgA-Pg > 1 в комбинации IgA-Es/IgA-Pg > 1 (проканцерогенный иммунологический фенотип) у здоровых женщин встречались реже, чем у больных раком молочной железы (27,5% против 65,5% и 58,7%, $p < 0,0001$). Различия между больными раком молочной железы I стадии с ER+ и ER- опухолями по иммунологическим фенотипам оказались статистически достоверными ($p = 0,017$). Количество больных с ER+ опухолями на I стадии рака молочной железы (83,7%) было больше, а с ER- опухолями (16,3%) меньше, чем на II–IV стадиях (74,4% и 25,6%, $p < 0,0001$). Конверсия ER+ опухолей в ER- при прогрессии заболевания оказалась характерна для пациентов с проканцерогенным иммунологическим фенотипом ($p < 0,0001$), но не с протективным иммунологическим фенотипом ($p > 0,05$).

Заключение. Иммуноанализ антител против Bp, Es и Pg может быть использован для повышения эффективности селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в профилактике и лечении рака молочной железы.

Для цитирования:

Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Глушков А.Н. Ассоциации антител, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, с эстрогеновыми рецепторами в опухолевой ткани при раке молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 53-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>

*Корреспонденцию адресовать:

Мун Стелла Андреевна, 650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10, E-mail: stellamun@yandex.ru
© Поленок Е.Г. и др.

Ключевые слова: рак молочной железы, эстрогеновые рецепторы, антитела, бензо[a]пирен, эстрадиол, прогестерон.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, свя-

занных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию № 0286-2022-0008.

ORIGINAL RESEARCH

ASSOCIATIONS OF ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE WITH ESTROGEN RECEPTOR PHENOTYPE IN BREAST CANCER TISSUE

ELENA G. POLENOK¹, STELLA A. MUN¹ *, LYUDMILA A. GORDEEVA¹, MIKHAIL V. KOSTYANKO², ALEXANDER V. ANTONOV³, NATALIA E. VERZHBITSKAYA³, GLEB I. KOLPINSKIY^{4,5}, ANDREY N. GLUSHKOV¹

¹Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry within the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

³Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

⁵Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To reveal the associations of IgA antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone (IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg) with the conversion of estrogen-receptor positive (ER+) into estrogen-receptor negative (ER-) tumors during breast cancer progression.

Materials and Methods. Having collected serum samples from 338 healthy volunteers and 1407 breast cancer patients, we have profiled them for IgA-Bp, IgA-Es, IgA-Pg by means of enzyme-linked immunosorbent assay. Conjugates of bovine serum albumin with Bp, Es and Pg were used as adsorbed antigens and anti-human IgA horseradish peroxidase-conjugated antibodies were used for the detection of specific antigen-bound antibodies. Individual IgA-Bp/IgA-Pg and IgA-Es/IgA-Pg ratios were calculated. Estrogen receptor phenotype was determined using immunohistochemistry.

Results. Low IgA-Bp/IgA-Pg ratios (≤ 1) in combination with low IgA-Es/IgA-Pg ratios (≤ 1) indicative of protective immunophenotype were more frequently revealed in healthy women (43.8%) in comparison with stage 1 breast cancer patients with ER+ (12.9%) and ER- (23.9%) tumors. High IgA-Bp/IgA-Pg ratios (>1) with high IgA-Es/IgA-Pg ratios (>1) suggestive of pro-carcinogenic immunological phenotype were less often detected in healthy women (27.5%) as compared with stage 1 breast cancer patients with ER+ (65.5%) and ER- (58.7%) tumors. Prevalence of protective and pro-carcinogenic phenotypes significantly differed in stage 1 breast cancer patients with ER+ and ER- tumor phenotypes ($p = 0.017$). ER- tumor phenotype was more prevalent at II-IV tumor stages (25.6%) than at the stage 1 (16.3%). Conversion of ER+ to ER- tumors reflecting the breast cancer progression was characteristic for the patients with pro-carcinogenic immunological phenotype ($p < 0.0001$).

For citation:

Elena G. Polenok, Stella A. Mun, Lyudmila A. Gordeeva, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy, Andrey N. Glushkov. Associations of antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone with estrogen receptor phenotype in breast cancer tissue. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 53-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>

****Corresponding author:**

Dr. Stella A. Mun, 10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation, E-mail: stellamun@yandex.ru

© Elena G. Polenok, et al.

Conclusion. Detection of antibodies against Bp, Es and Pg may be applied as a risk marker of breast cancer development and progression.

Keywords: breast cancer, estrogen receptors, antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task No. 0286-2022-0008.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остаётся самым распространённым онкологическим заболеванием у женщин в России и в мире [1, 2]. Для лечения и профилактики РМЖ применяются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ER) – тамоксифен, лазофоксифен, ралоксифен и другие [3, 4, 5], эффективность которых зависит от наличия в опухоли ER. Известно, что уже на I стадии РМЖ в опухоли могут отсутствовать ER и количество ER-опухолей возрастает при последующих стадиях [6]. Конверсия ER+ первичных опухолей в ER- метастазы рассматривается как одно из проявлений опухолевой прогрессии [7]. Механизмы «утраты» ER нормальными и опухолевыми клетками не известны. Отсутствуют прогностические маркеры превращения ER+ опухолей в ER-.

Ранее были обнаружены ассоциации антител класса А, специфичных к бензо[а]пирену (IgA-Bp), эстрадиолу (IgA-Es) и прогестерону (IgA-Pg), с РМЖ у женщин в постменопаузе [8]. Показано, что одновременное превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнем IgA-Pg взаимосвязано с нарушением физиологического баланса между содержанием в сыворотке Es и Pg, характерного для РМЖ [9]. В предыдущем исследовании обнаружили разницу между больными РМЖ с ER- и ER+ опухолями по сравнению со здоровыми женщинами при определённых сочетаниях индивидуальных уровней IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg [10]. Однако при этом не учитывались стадии заболевания, что не позволило выполнить анализ участия указанных антител в конверсии ER+ опухолей в ER-.

Цель исследования

Выявить предполагаемые ассоциации антител класса А, специфичных к Bp, Es и Pg, с конверсией ER+ опухолей в ER- при прогрессии РМЖ.

Материалы и методы

Нами были обследованы 1745 некурящих женщин в постменопаузе. В исследуемую груп-

пу были включены 1407 женщин с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы». Все женщины поступили на лечение в ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер». Согласно TNM классификации были выявлены I и II стадии заболевания в 40% и 42% случаев соответственно, III и IV стадии были выявлены в 17% и 1% случаев. Информация о рецепторном статусе опухоли, наличие/отсутствие эстрогеновых (ER+/-) рецепторов, была получена из протоколов патологоанатомического отделения. Медиана возраста женщин в исследуемой группе составила 63 года (интерквартильный размах 58–69).

В группу сравнения были включены 338 условно здоровых женщин без патологии молочной железы. У здоровых женщин медиана возраста составила 57 лет (интерквартильный размах 53–61).

У всех обследованных женщин периферическую кровь забирали в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации 1975 г. и согласно «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Также все женщины дали письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Иммуноанализ IgA-Bp, IgA-Es и IgA-Pg проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа по описанной в работе [11] методике. Конъюгаты Bp, Es и Pg с бычьим сывороточным альбумином (BSA) использовали в качестве антигенов, которыми были sensibilizированы иммунологические планшеты. Для выявления специфических антител, связавшихся с иммобилизованными антигенами, использовали меченные пероксидазой хрена козы антитела против IgA человека (Novex, США) в разведении 1:10000. Ферментативную реакцию в лунках определяли на фотометре Multiscan FC (Thermo Scientific, Финляндия) при длине волны 450 нм. Уровни антител к гаптенам рассчитывали по формуле (в у.е.):

$$\text{IgA} - X = (\text{OD}_{X\text{-BSA}} - \text{OD}_{\text{BSA}}) / \text{OD}_{\text{BSA}}$$

где X = Bp, Es, Pg; OD_{X-BSA} – связывание антигенов с конъюгатом гаптен-BSA, OD_{BSA} – фоновое связывание с белком-носителем BSA.

Все полученные данные были обработаны с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Для определения характера распределения признаков применяли W-критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение признаков имело ненормальный характер, для оценки различий между исследуемыми группами мы использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Пороговые значения уровней антител (cut-off) были рассчитаны с помощью ROC-анализа [12]. Показатель отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости применяли для оценки взаимосвязи исследуемых антител с рецепторным статусом опухоли молочной железы. Взаимосвязь между исследуемыми антителами оценивалась с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Поскольку предыдущими исследованиями было показано, что наиболее информативными иммунологическими маркерами риска возникновения РМЖ являются индивидуальные соотношения уровней антител IgA-Bp/IgA-Pg

и IgA-Es/IgA-Pg и их комбинации, именно эти показатели были использованы в настоящей работе.

Изучение предполагаемого участия специфических антител против химических канцерогенов окружающей среды и эндогенных стероидных гормонов в злокачественной трансформации нормальных клеток молочной железы выполняли путём сопоставления указанных показателей у здоровых женщин и больных РМЖ I стадии с ER+ и ER- опухолями. В таблице 1 представлены полученные результаты.

Низкие значения IgA-Bp/IgA-Pg ≤ 1 (позиция 1.1) у здоровых женщин встречались статистически значимо чаще (60,7%), чем у больных РМЖ ER+ (23,3%; OR = 0,2) и ER- (30,4%; OR = 0,3). Соответственно высокие значения IgA-Bp/IgA-Pg > 1 у здоровых женщин встречались реже (39,3%), чем у больных РМЖ ER+ (76,7%, OR = 5,1) и ER- (69,6%, OR = 3,5). Аналогичные различия между этими сравниваемыми группами обнаружены и при анализе соотношения IgA-Es/IgA-Pg (позиция 1.2).

Однако эти закономерности проявлялись только когда и IgA-Bp/IgA-Pg, и IgA-Es/IgA-Pg были низкими (позиция 2.1; OR = 0,2 и OR = 0,4, соответственно) или одновременно высокими (позиция 2.4; OR = 4,9 и OR = 3,7, соответственно). При комбинации IgA-Bp/IgA-Pg > 1 с IgA-Es/IgA-Pg ≤ 1 (позиция 2.2) различия меж-

Таблица 1.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤ 1) и высоких (> 1) значений индивидуальных соотношений IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg и их возможных комбинаций у здоровых женщин и больных РМЖ I стадии с ER+ и ER- опухолями.

Table 1.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low (≤ 1) and high (> 1) IgA-Bp/IgA-Pg and IgA-Es/IgA-Pg ratios and their combinations in healthy women and stage 1 breast cancer patients with ER+ and ER- tumors.

Соотношения антител, комбинации соотношений / Antibodies ratios and combinations	Здоровые женщины Healthy women n = 338	I стадия РМЖ ER+ Stage 1 breast cancer, ER+ n = 472			I стадия РМЖ ER- Stage 1 breast cancer patients, ER- n = 92		
	n / %	n / %	χ ² (p)	OR (95%CI)	n / %	χ ² (p)	OR (95%CI)
1.1 IgA-Bp/IgA-Pg≤1	205 / 60,7	110 / 23,3	114,02 ($<0,0001$)	0,2 (0,1–0,3) 5,1 (3,7–6,9)	28 / 30,4	25,39 ($<0,0001$)	0,3 (0,2–0,5) 3,5 (2,1–5,8)
IgA-Bp/IgA-Pg>1	133 / 39,3	362 / 76,7			64 / 69,6		
1.2 IgA-Es/IgA-Pg≤1	188 / 55,6	114 / 24,2	82,07 ($<0,0001$)	0,3 (0,2–0,3) 3,9 (2,9–5,3)	32 / 34,8	11,75 (0,0006)	0,4 (0,3–0,7) 2,4 (1,5–3,8)
IgA-Es/IgA-Pg>1	150 / 44,4	358 / 75,8			60 / 65,2		
2.1 IgA-Bp/IgA-Pg≤1 +IgA-Es/IgA-Pg≤1	148 / 43,8	61 / 12,9	96,39 ($<0,0001$)	0,2 (0,1–0,3)	22 / 23,9	11,13 (0,0008)	0,4 (0,2–0,7)
2.2 IgA-Bp/IgA-Pg>1 + IgA-Es/IgA-Pg≤1	40 / 11,8	53 / 11,2	0,03 (0,86)	-	10 / 10,9	0,01 (0,91)	-
2.3 IgA-Bp/IgA-Pg≤1 +IgA-Es/IgA-Pg>1	57 / 16,9	49 / 10,4	6,84 (0,009)	0,6 (0,4–0,9)	6 / 6,5	5,39 (0,02)	0,3 (0,1–0,8)
2.4 IgA-Bp/IgA-Pg>1 +IgA-Es/IgA-Pg>1	93 / 27,5	309 / 65,5	110,53 ($<0,0001$)	4,9 (3,6–6,7)	54 / 58,7	29,88 ($<0,0001$)	3,7 (2,3–6,0)

ду сравниваемыми группами отсутствовали. Более того, низкие значения IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1 в комбинации с высокими значениями IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1 (позиция 2.3) у здоровых женщин встречались чаще (16,9%), чем у больных РМЖ ER+ (10,4%; $p = 0,009$; OR = 0,6) и ER- (6,5%; $p = 0,02$; OR = 0,3).

Комбинации низких значений указанных соотношений у больных РМЖ ER+ обнаруживали реже, чем у больных РМЖ ER- (12,9% против 23,9%), а комбинации высоких значений – соответственно чаще (65,5% против 58,7%). Эти различия между больными РМЖ I стадии с ER+ и ER- опухолями оказались статистически значимыми ($p = 0,017$).

При сравнении больных РМЖ с ER+ и ER- опухолями по стадиям вне связи с исследуемыми антителами выяснилось следующее (таблица 2). Доля больных с ER+ опухолями при I стадии (83,7%) снижалась ко II стадии (74,5%) и к III + IV стадии (74,2%). Соответственно повышалась доля больных с ER- опухолями с 16,3% до 25,5% и до 25,8% ($p < 0,0001$). Поскольку разница по частоте ER+ и ER- опухолей между II и III + IV стадиями практически отсутствовала дальнейшее изучение искомым ассоциаций антител против Bp, Es и Pg с прогрессией РМЖ проводили, объединив пациентов со II и с III + IV стадиями заболевания.

Стадии / Stages	РМЖ ER+ / Breast cancer ER+	РМЖ ER- / Breast cancer ER-
	n / %	n / %
I стадия / Stage 1	472 / 83,7	92 / 16,3
II стадия / Stage 2	443 / 74,5	152 / 25,5
III + IV стадии / Stages 3-4	184 / 74,2	64 / 25,8
χ^2 , (p), df = 2	17,41 (<0,001)	

Таблица 2.

Число (n) и частота встречаемости (%) ER+ и ER- опухолей у больных РМЖ I, II и III + IV стадий.

Table 2.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of ER+ and ER- tumors at ascending stages of breast cancer patients.

В таблице 3 приведены полученные результаты. Низкие значения IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1 при ER+ и ER- опухолях у больных РМЖ I стадии (79,7% и 20,3% соответственно) встречались почти с такой же частотой у больных II–IV стадий (75,4% и 24,6%, соответственно; $p = 0,42$). В то же время у больных с высокими

значениями IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1 частота обнаружения ER+ опухолей у больных РМЖ с I стадией была выше, чем у больных со II–IV стадиями (84,9% против 74,1%). Соответственно, доля больных РМЖ с ER- опухолями на I стадии была ниже, чем на II–IV стадиях (15,1% против 25,9%).

Соотношения антител и их комбинации / Antibodies ratios and their combinations	I стадия / Stage 1 n = 564		II – IV стадии / Stages 2-4 n = 843		χ^2 (p)
	РМЖ ER+ / Breast cancer ER+	РМЖ ER- / Breast cancer ER-	РМЖ ER+ / Breast cancer ER+	РМЖ ER- / Breast cancer ER-	
	(n = 472) n / %	(n = 92) n / %	(n = 627) n / %	(n = 216) n / %	
1.1 IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1	110 / 79,7	28 / 20,3	150 / 75,4	49 / 24,6	0,64 (0,42) 17,38 (<0,0001)
IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1	362 / 84,9	64 / 15,1	477 / 74,1	167 / 25,9	
1.2 IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1	114 / 78,1	32 / 21,9	171 / 78,1	48 / 21,9	0,02 (0,89) 22,41 (<0,0001)
IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1	358 / 85,6	60 / 14,4	456 / 73,1	168 / 26,9	
2.1 IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1 +IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1	61 / 73,5	22 / 26,5	91 / 77,1	27 / 22,9	0,18 (0,67)
2.2 IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1 +IgA-Es/IgA-Pg $\leq$ 1	53 / 84,1	10 / 15,9	80 / 79,2	21 / 20,8	
2.3 IgA-Bp/IgA-Pg $\leq$ 1 +IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1	49 / 89,1	6 / 10,9	59 / 72,8	22 / 27,2	4,34 (0,038)
2.4 IgA-Bp/IgA-Pg $>$ 1 +IgA-Es/IgA-Pg $>$ 1	309 / 85,1	54 / 14,9	397 / 73,1	146 / 26,9	

Таблица 3.

Число (n) и частота встречаемости (%) ER+ и ER- опухолей у больных РМЖ I и II – IV стадий с низкими (≤ 1) и высокими (> 1) значениями IgA-Bp/IgA-Pg и IgA-Es/IgA-Pg и их возможных комбинаций.

Table 3.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of ER+ and ER- tumors in breast cancer patients with low (≤ 1) and high (> 1) IgA-Bp/IgA-Pg and IgA-Es/IgA-Pg ratios and their combinations.

Различия между пациентами сравниваемых групп с высокими значениями индивидуальных соотношений IgA-Bp/IgA-Pg>1 оказались статистически значимыми ($p<0,0001$), аналогичными представленным в **таблице 2**.

Такие же особенности распределения больных РМЖ по стадиям с учётом ER в опухоли выявлены при анализе соотношениями IgA-Es/IgA-Pg. У пациенток с низкими соотношениями IgA-Es/IgA-Pg≤1 различия между сравниваемыми группами отсутствовали ($p = 0,89$), а у пациенток с высокими соотношениями IgA-Es/IgA-Pg>1 были статистически значимыми ($p<0,0001$).

Описанные ассоциации проявлялись только при определённых комбинациях исследуемых соотношений. Сравнимые группы не различались при низких значениях IgA-Bp/IgA-Pg≤1 и IgA-Es/IgA-Pg≤1 (позиция 2.1; $p = 0,67$) и при сочетании высоких значений IgA-Bp/IgA-Pg>1 с низкими значениями IgA-Es/

IgA-Pg≤1 (позиция 2.2; $p = 0,56$). При сочетании IgA-Bp/IgA-Pg≤1 с IgA-Es/IgA-Pg>1 (позиция 2.3) доля РМЖ с ER+ опухолями I стадии была больше (89,1%), чем при II-IV стадиях (72,8%). Соответственно возрастала доля больных с ER- опухолями (10,9% против 27,2%, $p = 0,038$). Максимально статистически значимые различия в таком сравнении обнаружены у больных с одновременно высокими значениями IgA-Bp/IgA-Pg>1 и IgA-Es/IgA-Pg>1 (позиция 2.4; $p<0,0001$).

Для последующего объяснения полученных результатов исследовали взаимосвязи между уровнями IgA-Bp и IgA-Es (**таблица 4**). Обнаружили прямые положительные статистически значимые корреляции между этими показателями с $r_s = 0,71-0,82$ ($p<0,0001$) как у здоровых женщин, так и у больных РМЖ без каких-либо значимых различий в уравнениях корреляции в зависимости от стадии и ER-статуса опухоли.

Таблица 4.

Корреляции уровней IgA-Es (y) и IgA-Bp (x) у здоровых женщин и больных РМЖ.

Table 4.

Correlations of IgA-Es (y) and IgA-Bp (x) levels in healthy women and breast cancer patients.

Группа сравнения / Groups	РМЖ ER+ / Breast cancer ER+		РМЖ ER- / Breast cancer ER -	
	$r_s (p)$	$y = ax + b$	$r_s (p)$	$y = ax + b$
1. РМЖ I стадия / Stage 1 breast cancer	0,77 ($<0,0001$)	$y = 0,65x + 0,82$	0,72 ($<0,0001$)	$y = 0,65x + 0,80$
2. РМЖ II стадия / Stage 2 breast cancer	0,76 ($<0,0001$)	$y = 0,64x + 0,87$	0,76 ($<0,0001$)	$y = 0,85x + 0,26$
3. РМЖ III + IV стадии / Stages 3-4 breast cancer	0,71 ($<0,0001$)	$y = 0,78x + 0,50$	0,82 ($<0,0001$)	$y = 0,72x + 0,79$
4. Здоровые / Healthy women	0,78 ($<0,0001$)	$y = 1,00x + 0,45$		

Согласно классической модели, химический канцерогенез включает в себя три последовательных этапа: инициацию, промоцию и прогрессию [13]. В экспериментах *in vitro* показано, что Вр и Es и их генотоксические метаболиты оказывают выраженное иницирующее действие на клетки молочной железы, при этом метаболиты Вр проявляют эстрогеновую или антиэстрогеновую активность, а Es может усиливать генотоксические эффекты Вр [14–17]. Es стимулирует пролиферацию ER+ раковых клеток, а Pg ингибирует Es-индуцированный рост ER+ опухолевых эксплантов [18, 20].

Иницирующие эффекты Вр и Es реализуются в виде образования аддуктов их метаболитов с ДНК [21–24]. Количество Вр-ДНК аддуктов возрастает при обработке *in vitro* ER+ раковых клеток молочной железы Вр в сочета-

нии с Es [17]. Можно предположить, что сочетанное образование ДНК аддуктов с Вр и Es ассоциировано с большим риском возникновения и прогрессии РМЖ и других онкологических заболеваний, однако, исследование в этом направлении не проводилось ни в эксперименте, ни в клинике.

В наших предыдущих работах показано, что одновременное превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнем IgA-Pg у больных РМЖ встречается чаще, чем у здоровых женщин [8]. Очевидно, что этот феномен, названный нами иммунологической интерференцией, отражает одновременное образование аддуктов ДНК с Вр и Es. Взаимосвязь проканцерогенного иммунологического фенотипа с нарушением физиологического гормонального баланса Es/Pg, характерного для РМЖ [9, 25], свидетельствует

о том, что антитела, специфичные к Bp, Es и Pg, могут быть не только маркерами, но и участниками процессов инициации, промоции и прогрессии канцерогенеза молочной железы.

Настоящим исследованием выявлены неизвестные ранее взаимосвязи индивидуальных особенностей специфических иммунных реакций на химические канцерогены окружающей среды и эндогенные стероидные гормоны с ER при возникновении и прогрессии РМЖ у женщин в постменопаузе.

При сравнении здоровых женщин с больными РМЖ I стадии впервые обнаружено, что только одновременное превышение уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнем IgA-Pg (проканцерогенный иммунологический фенотип) ассоциировано с риском возникновения ER+ РМЖ в большей степени, чем с ER- РМЖ (OR = 4,9 против OR = 3,7 соответственно). У больных ER+ РМЖ проканцерогенный иммунологический фенотип встречается чаще, чем у больных ER- РМЖ (65,5% против 58,7%). В то же время, протективный иммунологический фенотип (превышение уровней IgA-Pg над уровнями IgA-Bp и IgA-Es) встречали реже (12,9% против 23,9%). Различия между больными ER+ и ER- РМЖ на I стадии с указанными иммунологическими фенотипами оказались статистически значимыми ($p = 0,017$).

Сравнение больных РМЖ I стадии и II–IV стадий впервые показало, что конверсия ER+ опухолей в ER- характерна только для носителей проканцерогенного иммунологического фенотипа. Лишь при одновременном превышении уровней IgA-Bp и IgA-Es над уровнем IgA-Pg доля ER+ опухолей снижалась с 85,1% до 73,1%, а доля ER- опухолей вырастала с 14,9% до 26,9% ($p < 0,0001$).

Известно, что иммунизация животных против Bp приводит к образованию специфических антител, модулирующих перераспределение Bp по внутренним органам [26]. Иммунизация против Es и Pg сопровождается повышением концентрации этих гормонов в сыворотке крови и модификацией их биологических эффектов [27, 28, 29]. В совокупности с этими данными полученные нами результаты позволяют утверждать, что IgA-Bp в комплексе с IgA-Es стимулируют инициацию и промоцию, трансформируя нормальные клетки в ER+ злокачественные, и прогрессию, трансформируя ER+ опухоли в ER-. В свою очередь IgA-Pg угнетают промоцию и прогрессию, препятствуя

малигнизации нормальных клеток и трансформации ER+ опухолевых клеток в ER-.

Практическое значение полученных результатов состоит, прежде всего, в повышении эффективности профилактики РМЖ селективными модуляторами ER. Здоровым женщинам с протективным иммунологическим феноменом применение этих средств не показано в связи с низким риском возникновения опухоли за счёт антипромоторного действия IgA-Pg. В то же время, превентивное применение препаратов, блокирующих ER, у женщин с проканцерогенным иммунологическим феноменом может оказаться более эффективным, поскольку именно у них возрастает риск возникновения преимущественно ER+ опухолей.

У больных РМЖ с протективным иммунологическим феноменом применение селективных модуляторов ER может быть более эффективным, так как для них не характерна конверсия ER+ опухолей в ER-. Высокая вероятность такой конверсии у больных РМЖ с проканцерогенным иммунологическим фенотипом ограничивает использование препаратов, блокирующих ER.

Заключение

Высказанные предположения нуждаются в дальнейших подтверждениях, в частности, путём изучения ассоциаций отдельных иммунологических фенотипов с ER в метастазах и рецидивах по сравнению с первичной опухолью.

Особо интересным представляется изучение IgA-Bp, как потенциальных мишеней для профилактики и лечения злокачественных опухолей, индуцированных полициклическими ароматическими углеводородами. На основе результатов многочисленных экспериментов *in vitro* и *in vivo* предлагается создание антиканцерогенных вакцин, селективно стимулирующих образование специфических секреторных IgA-антител, связывающих канцерогены окружающей среды и тем самым предотвращающих их проникновение в поверхностный эпителий, распределение по органам-мишеням и тормозящих их иницирующие эффекты [30–33]. Очевидно, что применение таких вакцин не показано здоровым людям с протективным иммунологическим фенотипом и низким онкологическим риском. У людей с проканцерогенным иммунологическим фенотипом и высоким онкориском применение таких вакцин может с большей вероятностью дополнительно спровоцировать об-

разование сывороточных IgA-Вр. Это повлечёт за собой дополнительное образование IgA-Es, как показал корреляционный анализ IgA-Вр и IgA-Es в настоящем исследовании. В результате активизируется иммуностимуляция процессов инициации и промоции канцерогенеза.

В качестве альтернативы нами предлагается создание пробиотиков, модифицированных генами человеческих анти-канцерогенных антител [32]. Предполагается, что такие пробиотики тоже будут специфически связывать канцерогены окружающей среды, не индуцируя при этом дополнительного синтеза сывороточных антител. Ограничение транспорта канцерогена в кровь, даже при высоком уровне аутологических специфических IgA-антител, будет тормозить образование аддуктов канцероген-ДНК. Кроме того, будет угнетаться активность ферментов биотрансформации Es в генотоксичные мета-

болиты, характерная для Вр [33], и образование аддуктов Es-ДНК. В результате у здоровых людей и больных раком с проканцерогенным иммунологическим фенотипом будут ослаблены процессы инициации, промоции и прогрессии, в том числе трансформация нормальных клеток в ER+ злокачественные и конверсия ER+ опухолей в ER-. В свою очередь, это позволит повысить эффективность применения селективных модификаторов ER.

Предлагаемая стратегия профилактики и лечения канцероген-индуцированных стероид-зависимых злокачественных опухолей селективными модуляторами ER и анти-канцерогенного иммунитета с использованием антител, специфичных к Вр, Es и Pg в качестве маркеров канцерогенеза и терапевтических мишеней, представляется перспективной основой для дальнейших исследований.

Литература :

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с. Ссылка активна на 06.12.2021. https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, Wolter K, Thompson JR, Thompson DD, Allred DC, Armstrong R, Cummings SR, Eastell R, Ensrud KE, Goss P, Lee A, Neven P, Reid DM, Curto M, Vukicevic S. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(22):1706-1715. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq415>
- Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2014;6:423-430. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S55219>
- Vogel VG. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educational Book*. 2014;34:34-40. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34
- Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
- Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глущенко С.А. Сравнительное изучение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в неизменной, опухолевой и метастатической тканях при раке молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;4(28):42-45.
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Рогозин А.И., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Совместное влияние антител к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону на содержание женских половых гормонов в сыворотке крови у больных раком молочной железы. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(1):40-45. <https://doi.org/10.7868/S1028722118010057>
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Луценко В.А., Колпинский Г.И., Брежнева Е.В., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и гормональный баланс у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал*. 2020;23(1):61-68. <https://doi.org/10.15789/1028-7221-007-IPA>
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(6):28-34. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-6-28-34>
- Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(1):44-52. <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
- Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):627-635.
- McCreery MQ, Balmain A. Chemical carcinogenesis models of cancer: back to the future. *Annu Rev Cancer Biol*. 2017;1:295-312. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-050216-122002>
- Charles GD, Bartles MJ, Zacharewski TR, Gollapudi BB, Freshour NL, Carney EW. Activity of benzo[a]pyrene and its hydroxylated metabolites in an estrogen receptor-alpha reporter gene assay. *Toxicol. Sci*. 2000;55(2):320-326. <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.2.320>
- Hirose T, Morito K, Kizu M, Toriba A, Hayakawa K, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M, Masamune Y. Estrogenic/antiestrogenic activities of benzo[a]pyrene monohydroxy derivatives. *J Health Sci*. 2001;47(6):552-558. <https://doi.org/10.1248/jhs.47.552>
- Fertuck KC, Matthews JB, Zacharewski TR. Hydroxylated benzo[a]pyrene metabolites are responsible for in vitro estrogen receptor-mediated gene expression induced by benzo[a]pyrene, but do not elicit uterotrophic effects in vivo. *Toxicol Sci*. 2001;59(2):231-240. <https://doi.org/10.1093/toxsci/59.2.231>
- Kang SC, Lee B M. Effect of estrogen receptor (ER) on benzo[a]pyrene-DNA adduct formation in human breast cancer cells. *J. Toxicol Environ Health, Part A*. 2005;68:1833-1840. <https://doi.org/10.1080/15287390500182883>
- Mohammed H, Russell IA, Stark R, Rueda OM, Hickey TE, Tarulli GA, Serandour AA, Birrell SN, Bruna A, Saadi A, Menon S, Hadfield J, Pugh M, Raj GV, Brown GD, D'Santos C, Robinson JL, Silva G, Launchbury R, Perou CM, Stingl J, Caldas C, Tilley WD, Carroll JS. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. *Nature*. 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
- Li Q, Gao H, Yang H, Wei W, Jiang Y. Estradiol promotes the

- progression of ER+ breast cancer through methylation-mediated RSK4 inactivation. *Oncotargets and Therapy*. 2019;12:5907-5916. <https://doi.org/10.2147/OTT.S208988>
20. Gammon MD, Sagiv SK, Eng SM, Shantakumar S, Gaudet MM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Wang LW, Wang Q, Stellman SD, Beyea J, Hatch M, Kabat GC, Wolff MS, Levin B, Neugut AI, Santella RM. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch Environ Health*. 2004;59(12):640-649. <https://doi.org/10.1080/00039890409602948>
 21. Santella RM, Gammon MD, Zhang YJ, Motykiewicz G, Young TL, Hayes SC, Terry MB, Schoenberg JB, Brinton LA, Bose S, Teitelbaum SL, Hibshoosh H. Immunohistochemical analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in breast tumor tissue. *Cancer Lett*. 2000;154(2):143-149. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00367-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00367-0)
 22. Rundle A, Tang D, Hibshoosh H, Estabrook A, Schnabel F, Cao W, Grumet S, Perera FP. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21(7):1281-1289. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.5.281>
 23. Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids*. 2015;99(Pt A):56-60. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.006>
 24. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clinical and Translational Medicine*. 2016;5:12. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0088-3>
 25. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA. Inversion of natural immuno-hormonal interactions under influence of antibodies against environmental chemical carcinogens. *Med. Hypotheses*. 2020;144:109981. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109981>
 26. Grova N, Prodhomme EJ, Schellenberger MT, Farinelle S, Muller CP. Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009;27(31):4142-4151. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.052>
 27. Rawlings NC, Kennedy SW, Henricks DM. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology*. 1979;12(3):139-151. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90080-3](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90080-3)
 28. Wise T, Ferrell C. Effects of immunization of heifers against estradiol on growth, reproductive traits, and carcass characteristics. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1984;176(3):243-248. <https://doi.org/10.3181/00379727-176-41866>
 29. Rosenberg M, Amir D, Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology*. 1987;28(4):417-426. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90246-9)
 30. Silbart LK, Rasmussen HV, Oliver AR. Immunoprophylactic intervention in chemical toxicity and carcinogenicity. *Vet. Hum. Toxicol*. 1997;39(1):37-43.
 31. De Buck SS, Muller CP. Immunoprophylactic approaches against chemical carcinogenesis. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2403-2406. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.020>
 32. Schellenberger MT, Farinelle S, Willième S, Muller CP. Evaluation of adjuvants for a candidate conjugate vaccine against benzo[a]pyrene. *Hum. Vaccin*. 2011;7(1):166-173. <https://doi.org/10.4161/hv.7.0.14579>
 33. Černohorská H, Klimešová S, Lepša L, Jinoch P, Milcová A, Schmuczerová J, Topinka J, Lábj J. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mut Res*. 2012;742(1-2):2-10. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.10.016>
 34. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA. Immunization against environmental chemical carcinogens: pro and contra. *Medical Hypotheses*. 2019;131:109303. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109303>
 35. Lin S, Lin CJ, Hsieh DP, Li LA. ERα phenotype, estrogen level, and benzo[a]pyrene exposure modulate tumor growth and metabolism of lung adenocarcinoma cells. *Lung Cancer*. 2012;75(3):285-292. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.08.010>

References:

1. Kaprina AD, Starinskiy VV, Shakhzadov AO, edit. *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: PA Herten Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 2020. 252 p. (In Russ). https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, Wolter K, Thompson JR, Thompson DD, Allred DC, Armstrong R, Cummings SR, Eastell R, Ensrud KE, Goss P, Lee A, Neven P, Reid DM, Curto M, Vukicevic S. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(22):1706-1715. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq415>
4. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2014;6:423-430. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S55219>
5. Vogel VG. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educational Book*. 2014;34:34-40. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34
6. Howlader N, Altekruse SE, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
7. Shashova EE, Kondakova IV, Slonimskaya EM, Glushchenko SA. Comparative study of the levels of estrogen and progesterone receptors in normal, tumor and metastatic tissues of breast cancer patients. *Siberian journal of oncology*. 2008;4(28):42-45. (In Russ).
8. Glushkov AN, Polenok EG, Kostyanko MV, Rogozin AI, Antonov AV, Verzhbitskaya NE. Combination effects of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone onto concentrations of female sex hormones in blood serum of the breast cancer patients risks. *Russian Journal of Immunology*. 2018;12(1):40-45. (In Russ). <https://doi.org/10.7868/S1028722118010057>
9. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Lutsenko VA, Kolpinskiy GI, Brezhneva EV, Vafin IA. Immunological phenotype and hormonal balance in postmenopausal women. *Russian Journal of Immunology*. 2020;23(1):61-68. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/1028-7221-007-IPA>
10. Glushkov AN, Polenok EG, Magarill YA, Anosova TP, Antonov AV, Verzhbitskaya NE. Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in the postmenopausal breast cancer women. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(6):28-34. (In Russ). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-6-28-34>
11. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(1):44-52. (In Russ). <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
12. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):627-635.
13. McCreery MQ, Balmain A. Chemical carcinogenesis models of cancer: back to the future. *Annu Rev Cancer Biol*. 2017;1:295-312. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-050216-122002>
14. Charles GD, Bartles MJ, Zacharewski TR, Gollapudi BB, Freshour NL, Carney EW. Activity of benzo[a]pyrene and its hydroxylated metabolites in an estrogen receptor-alpha reporter gene assay. *Toxicol. Sci*. 2000;55(2):320-326. <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.2.320>
15. Hirose T, Morito K, Kizu R, Toriba A, Hayakawa K, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M, Masamune Y. Estrogenic/antiestrogenic activities of benzo[a]pyrene monohydroxy derivatives. *J Health Sci*. 2001;47(6):552-558. <https://doi.org/10.1248/jhs.47.552>
16. Fertuck KC, Matthews JB, Zacharewski TR. Hydroxylated benzo[a]

- pyrene metabolites are responsible for in vitro estrogen receptor-mediated gene expression induced by benzo[a]pyrene, but do not elicit uterotrophic effects in vivo. *Toxicol Sci.* 2001;59(2):231-240. <https://doi.org/10.1093/toxsci/59.2.231>
17. Kang SC, Lee B M. Effect of estrogen receptor (ER) on benzo[a]pyrene-DNA adduct formation in human breast cancer cells. *J. Toxicol Environ Health, Part A.* 2005;68:1833-1840. <https://doi.org/10.1080/15287390500182883>
 18. Mohammed H, Russell IA, Stark R, Rueda OM, Hickey TE, Tarulli GA, Serandour AA, Birrell SN, Bruna A, Saadi A, Menon S, Hadfield J, Pugh M, Raj GV, Brown GD, D'Santos C, Robinson JL, Silva G, Launchbury R, Perou CM, Stingl J, Caldas C, Tilley WD, Carroll JS. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature.* 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
 19. Li Q, Gao H, Yang H, Wei W, Jiang Y. Estradiol promotes the progression of ER+ breast cancer through methylation-mediated RSK4 inactivation. *Oncotargets and Therapy.* 2019;12:5907-5916. <https://doi.org/10.2147/OTT.S208988>
 20. Gammon MD, Sagiv SK, Eng SM, Shantakumar S, Gaudet MM, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, Wang LW, Wang Q, Stellman SD, Beyea J, Hatch M, Kabat GC, Wolff MS, Levin B, Neugut AI, Santella RM. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and breast cancer: a pooled analysis. *Arch Environ Health.* 2004;59(12):640-649. <https://doi.org/10.1080/00039890409602948>
 21. Santella RM, Gammon MD, Zhang YJ, Motykiewicz G, Young TL, Hayes SC, Terry MB, Schoenberg JB, Brinton LA, Bose S, Teitelbaum SL, Hibshoosh H. Immunohistochemical analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in breast tumor tissue. *Cancer Lett.* 2000;154(2):143-149. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00367-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00367-0)
 22. Rundle A, Tang D, Hibshoosh H, Estabrook A, Schnabel F, Cao W, Grumet S, Perera FP. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis.* 2000;21(7):1281-1289. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.5.281>
 23. Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: The role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention – A review. *Steroids.* 2015;99(Pt A):56-60. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.006>
 24. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: their minimization leads to cancer prevention. *Clinical and Translational Medicine.* 2016;5:12. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0088-3>
 25. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA. Inversion of natural immuno-hormonal interactions under influence of antibodies against environmental chemical carcinogens. *Med. Hypotheses.* 2020;144:109981. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109981>
 26. Grova N, Prodhomme EJ, Schellenberger MT, Farinelle S, Muller CP. Modulation of carcinogen bioavailability by immunisation with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine.* 2009;27(31):4142-4151. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.052>
 27. Rawlings NC, Kennedy SW, Henricks DM. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology.* 1979;12(3):139-151. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90080-3](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90080-3)
 28. Wise T, Ferrell C. Effects of immunization of heifers against estradiol on growth, reproductive traits, and carcass characteristics. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1984;176(3):243-248. <https://doi.org/10.3181/00379727-176-41866>
 29. Rosenberg M, Amir D, Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17 β and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology.* 1987;28(4):417-426. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90246-9)
 30. Silbart LK, Rasmussen HV, Oliver AR. Immunoprophylactic intervention in chemical toxicity and carcinogenicity. *Vet. Hum. Toxicol.* 1997;39(1):37-43.
 31. De Buck SS, Muller CP. Immunoprophylactic approaches against chemical carcinogenesis. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2403-2406. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.020>
 32. Schellenberger MT, Farinelle S, Williè S, Muller CP. Evaluation of adjuvants for a candidate conjugate vaccine against benzo[a]pyrene. *Hum. Vaccin.* 2011;7(1):166-173. <https://doi.org/10.4161/hv.7.0.14579>
 33. Černohorská H, Klimešová S, Lepša L, Jinoch P, Milcová A, Schmuczerová J, Topinka J, Lábaj J. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mut Res.* 2012;742(1-2):2-10. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.10.016>
 34. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA. Immunization against environmental chemical carcinogens: pro and contra. *Medical Hypotheses.* 2019;131:109303. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109303>
 35. Lin S, Lin CJ, Hsieh DP, Li LA. ER α phenotype, estrogen level, and benzo[a]pyrene exposure modulate tumor growth and metabolism of lung adenocarcinoma cells. *Lung Cancer.* 2012;75(3):285-292. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.08.010>

Сведения об авторах

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

Вклад в статью: сбор данных, выполнение исследований, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

Вклад в статью: статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0002-5530-3469

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

Вклад в статью: статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0001-5870-7584

Authors

Dr. Elena G. Polenok, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry within the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

Contribution: collected the data; conducted ELISA measurements; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Dr. Stella A. Mun, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry within the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0002-5530-3469

Dr. Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry within the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0001-5870-7584

Костянко Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

Вклад в статью: выполнение исследований, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0003-0053-1752

Антонов Александр Витальевич, заведующий онкологическим отделением №5, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Вержбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-3860-825X

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 53/1).

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

Вклад в статью: обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи, заключение.

ORCID: 0000-0002-8560-6719

Mr. Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Institute of Basic Science, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-0053-1752

Dr. Alexander V. Antonov, MD, Head of the Oncology Unit #5, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected the clinical data.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Dr. Natalia E. Verzhbitskaya, MD, PhD, Head of the Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected the immunohistochemistry data.

ORCID: 0000-0003-3860-825X

Prof. Gleb I. Kolpinskiy, MD, DSc, Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Head of Kemerovo Clinical Diagnostic Center (53/1, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: collected the clinical data.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Prof. Andrey N. Glushkov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry within the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-8560-6719

Статья поступила: 12.01.2022г.

Принята в печать: 10.03.2022г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 12.01.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-64-69>

АКТИВНОСТЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ 4-1BB/4-1BBL У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ ГРИППЕ А/Н1Н1

МАЛЯРЧИКОВ А.В. *, ШАПОВАЛОВ К.Г.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

Резюме

Цель. Оценить активность сигнального пути 4-1BB/4-1BBL у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1.

Материалы и методы. Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. Возраст пациентов составил 48 [36; 62] лет. Мужчины составляли 47,8%, а женщины – 52,2%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз гриппа А/Н1Н1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter

(США), определяли плазменную концентрацию 4-1BB.

Результаты. Установили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1 плазменная концентрация 4-1BB увеличивалась в 2,4 раза, у больных нетяжелой пневмонией – в 1,5 раза относительно контрольной группы, что ассоциировано с тяжестью состояния и уровнем летальности.

Заключение. Сигнальный путь 4-1BB/4-1BBL вовлечен в каскад реакций врожденного и адаптивного иммунитета у больных пневмониями при гриппе А/Н1Н1, что ассоциировано с тяжестью заболевания и уровнем летальности.

Ключевые слова: 4-1BB; 4-1BBL, грипп А/Н1Н1, пневмония, системное воспаление, полиорганная недостаточность.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования:

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. Активность сигнального пути 4-1BB/4-1BBL у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1Н1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 64-69. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-64-69>

*Корреспонденцию адресовать:

Малярчиков Андрей Викторович, 672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39А, E-mail: malyarchikov@bk.ru
© Малярчиков А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

4-1BB/4-1BBL SIGNALING PATHWAY IN PATIENTS WITH INFLUENZA A (H1N1) VIRUS-ASSOCIATED PNEUMONIA

ANDREY V. MALYARCHIKOV *, KONSTANTIN G. SHAPOVALOV

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the activity of the 4-1BB/4-1BBL signaling pathway in patients with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

Materials and Methods. Here we enrolled 85 patients (41 males and 44 females, median age 48 (36-62) years) with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. Among the exclusion criteria were unstable hemodynamics, BMI > 30, diabetes mellitus, HIV, tuberculosis, and cancer. Control group consisted of 15 healthy donors. The diagnosis of influenza A / H1N1 was confirmed by a positive PCR test. Pneumonia was diagnosed according to the Federal Clinical Guidelines «Community-acquired pneumonia in adults». Severity of pneumonia was evaluated by using CURB-65 and SMART-COP scales as well as IDSA/ATS criteria. Plasma concentration of 4-1BB (CD137 or TNFRSF9, an induc-

ible costimulatory receptor expressed on activated T cells and antigen-presenting cells) was determined by flow cytometry.

Results. Patients with moderate and severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia had 1.5- and 2.4 fold-increased concentration of plasma 4-1BB as compared with the healthy controls.

Conclusion. The 4-1BB/4-1BBL signaling pathway, involved in multiple immune reactions, is associated with the severity of influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

Keywords: 4-1BB; 4-1BBL; influenza A (H1N1); pneumonia; systemic inflammation, multiple organ failure.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was financially supported by Chita State Medical Academy (Russian Federation).

◀ English

For citation:

Andrey V. Malyarchikov, Konstantin G. Shapovalov. 4-1BB/4-1BBL signaling pathway in patients with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 64-69. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-64-69>

**Corresponding author:

Dr. Andrey V. Malyarchikov, 39A, Gor'kogo Street, Chita 672090, Russian Federation, E-mail: malyarchikov@bk.ru
©Andrey V. Malyarchikov, et al.

Введение

Важным компонентом развития критического состояния является системное воспаление, патофизиологическим механизмом которого выступает каскад про- и противовоспалительных реакций, индуцирующих гиперцитокинемию, что, в конечном счете, приводит к органной дисфункции. Один из механизмов, приводящих к развитию органной дисфункции, – это каскад молекулярно-генетических взаимодействий систем врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2]. При этом используемые сегодня подходы в интенсивной терапии критических состояний позволяют пациентам с органной дисфункцией преодолеть фазу преобладания гипервоспалительных реакций с дальнейшим переходом в компенсаторный противовоспалительный ответ и иммуносупрессию [3, 4]. На сегодняшний день идентифицированы различные молекулярные структуры и сигнальные пути, реализующие реакции врожденного и адаптивного иммунитета. Одним из таких сигнальных путей является путь 4-1BB/4-1BBL.

Сигнальная молекула 4-1BB (CD137) представляет собой костимулирующий фактор, играющий роль в приобретении эффекторной

функции, выживании и развитии памяти Т-клеток. Помимо экспрессии на активированных Т-клетках, 4-1BB также экспрессируется на нескольких типах клеток гемопоэтического происхождения, а также на эндотелиальных и эпителиальных клетках. Экспрессия 4-1BB в большинстве случаев индуцируется активацией, исключение составляют дендритные клетки и регуляторные Foxp3⁺ Т-клетки, которые конститутивно экспрессируют этот антиген [5, 6, 7]. 4-1BBL – лиганд 4-1BB экспрессируется преимущественно на активированных антигенпрезентирующих клетках (APC) – В-клетках, макрофагах и дендритных клетках. Лигирование 4-1BB либо агонистическим антителом, либо растворимой молекулой 4-1BBL, либо 4-1BBL, экспрессируемым на клетках фибробластов, может костимулировать как CD4, так и CD8 Т-клетки [7]. Связывание 4-1BB с 4-1BBL индуцирует сигналинг, вовлекая факторы, ассоциированные с рецептором TNF (TNF receptor associated factor 1,2,3) TRAF – адаптерные белки, инициирующие построение сигналосомы 4-1BB (CD137) для передачи сигналов в клетку [8]. Кроме того, в образование сигналосомы 4-1BB вовлечено большое количество факто-

ров, включая убиквитинлигазы, протеазы, киназы и модулирующие белки. Работая скоординированным образом, сигналы в конечном итоге будут способствовать 4-1BB - опосредованной пролиферации и выживанию Т-клеток, наделяя Т-клетки более сильными эффекторными функциями [8]. Показана роль фактора 4-1BB при различной патологии – при вирусных инфекциях [9], экспериментальном сепсисе [10], кроме того, данная молекулярная структура является иммунным чек-пойнтом – точкой приложения таргетной терапии при онкопатологии [6]. Интерес представляет изучение роли сигнального пути 4-1BB/4-1BBL в развитии системного воспалительного ответа у пациентов в критическом состоянии, а также поиск возможных путей коррекции данного состояния.

Цель исследования

Оценить вклад сигнального пути 4-1BB/4-1BBL в развитие системного воспаления у больных пневмониями при гриппе А/Н1N1.

Материалы и методы

Обследовали 85 больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Из них 30 пациентов с тяжелой пневмонией, 55 – с нетяжелой пневмонией. У 16 пациентов с тяжелой пневмонией наступил летальный исход. Пациенты находились на стационарном лечении в период подъема заболеваемости гриппом А/Н1N1 в 2019 году. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №84 от 1.03.2017). Возраст пациентов составил 48 [36; 62] лет. Мужчины составляли 47,8%, а женщины – 52,2%. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Группу контроля сформировали 15 здоровых доноров. Диагноз гриппа А/Н1N1 подтверждался положительным результатом ПЦР-анализа. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019 г. и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»).

Методом проточной цитофлуометрии на анализаторе Beckman Coulter (США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU Immune Checkpoint Panel 1 Beckman Coulter (США), определяли плазменную концентрацию молекулы 4-1BB. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3). Оценка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Краскела-Уоллиса, а также критерий Манна-Уитни при попарном сравнении групп, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p .

Результаты

При количественном определении 4-1BB выявили, что у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация 4-1BB увеличивалась в 2,4 раза ($p = 0,003$) по сравнению с контрольной группой (таблица 1). Установили, что у больных нетяжелой пневмонией концентрация 4-1BB увеличивалась в 1,5 раза ($p = 0,02$) по сравнению с контрольной группой, при этом у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 концентрация 4-1BB на 38% больше относительно больных нетяжелой пневмонией ($p = 0,008$) (таблица 1).

Кроме того, нами установлено, что у больных тяжелой пневмонией с наступившим летальным исходом концентрация 4-1BB в 1,4 раза ($p = 0,01$) больше по сравнению с больными тяжелой пневмонией, у которых летальный исход не наступил, и в 3,2 раза ($p = 0,001$) относительно контрольной группы (таблица 2).

Обсуждение

Критические состояния различного генеза могут сопровождаться развитием системного воспаления, ведущим из патофизиологических компонентов которого является про- и противовоспалительный каскад молекулярно-генетических взаимодействий систем врожденного и адаптивного иммунитета [11]. В настоящее время раскрыты различные механизмы генно-молекулярных взаимодействий и установлены сигнальные пути, участвующие в реализации иммунного ответа вследствие инфекции или повреждения [3, 12]. Одним из таких

Показатель <i>Indicator</i>	Тяжелая пневмония <i>Severe pneumonia</i> (n = 30)	Нетяжелая пневмония <i>Non-severe pneumonia</i> (n = 55)	Контроль <i>Healthy volunteers</i> (n = 15)
Медиана и межквартильный интервал <i>Median and interquartile range</i>			
4-1BB пг/мл <i>pg/mL</i>	37,9 (21,0; 89,7) p=0,003 p ₁ =0,008	23,5 (16,1; 41,8) p=0,02	15,7 (7,1; 26,2)

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми

p₁ – статистическая значимость различий между группой пациентов с нетяжелой пневмонией и группой пациентов с тяжелой пневмонией

p – statistical significance of differences compared with healthy volunteers

p₁ – statistical significance of differences between the patients with severe and non-severe pneumonia

Таблица 1.

Концентрация 4-1BB у больных пневмониями при гриппе A/H1N1

Table 1.

4-1BB concentration in patients with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia

Показатель <i>Indicator</i>	Тяжелая пневмония (летальный исход) <i>Severe pneumonia with fatal outcome</i> (n = 16)	Тяжелая пневмония без летального исхода <i>Severe pneumonia without fatal outcome</i> (n = 14)	Контроль <i>Healthy volunteers</i> (n = 15)
Медиана и межквартильный интервал <i>Median and interquartile range</i>			
4-1BB пг/мл <i>pg/mL</i>	51,2 (28,0; 93,5) p=0,001 p ₁ =0,01	35,4 (19,1; 87,4)	15,7 (7,1; 26,2)

p – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми

p₁ – статистическая значимость различий между группой больных тяжелой пневмонией фоне гриппа A/H1N1 у которых летальный исход не наступил

p – statistical significance of differences compared with healthy volunteers

p₁ – statistical significance of differences between the patients with and without fatal outcome

Таблица 2.

Концентрация 4-1BB у больных пневмониями при гриппе A/H1N1 с наступившим летальным исходом в 10-дневный период

Table 2.

4-1BB concentration in patients with pneumonia with fatal influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia

сигнальных путей является путь 4-1BB/4-1BBL [13]. Экспрессия костимулирующего рецептора 4-1BB индуцируется на поверхности активированных Т- и В-клеток, НК-клеток, моноцитов и дендритных клеток. Кроме того, было обнаружено, что 4-1BB экспрессируется не только в иммунных, но и в сосудистых клетках. 4-1BB – положительные кровеносные сосуды были идентифицированы при атеросклеротических поражениях, опухолях и васкулитах, в сосудистых клетках экспрессия 4-1BB зависит от активации [14].

4-1BBL, лиганд 4-1BB, представляет собой мембранный гликопротеин типа II, который экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и активированные В-клетки [15]. В качестве лигандов 4-1BB также могут выступать фибронектин, витронектин, ламинин, коллаген VI и галектин-9, однако последствия связывания с этими структурами еще полностью не изучены [8]. После активации

лигандом или агонистическими моноклональными антителами (mAb) 4-1BB посредством связывания с факторами, ассоциированными с рецептором фактора некроза опухоли, включая TRAF1, TRAF2 и TRAF3, образует сигналоому 4-1BB (CD137). Сигналоома способна индуцировать трансубиквитинирование через Ubc13-опосредованное K63-связанное полиубиквитинирование трансформирующего фактора роста (TGFβ) – активированной киназы 1 (TAK1) с последующей активацией ядерного транскрипционного фактора NFκβ и киназ, регулируемых внеклеточными сигналами, посредством ингибитора ядерного фактора каппа-В-киназы β (IKKβ) и NEMO (эссенциального модулятора ядерного фактора-κВ), а также посредством активации пути MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1) [13]. Эти сигнальные пути индуцируют экспрессию генов, кодирующих так называемый сурвивин, известный как BIRC5 (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-

containing 5) и ряд других антиапоптотических белков Bcl-2, Bcl-XL и Bfl-1, кроме того, активация сигнального пути 4-1BB/4-1BBL ингибирует экспрессию проапоптотического фактора Bim [6, 13]. Также показано, что взаимодействие 4-1BB/4-1BBL на поверхности эндотелия приводит к его активации и способствует усилению экспрессии молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, включая молекулу адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), хемотаксический белок моноцитов-1 (CCL2) и интерлейкин-6. Провоспалительные цитокины и молекулы адгезии способствуют привлечению лейкоцитов в участки сосудистого воспаления, усиливая локальный воспалительный ответ [16].

Выявленное нами статистически значимое увеличение плазменной концентрации 4-1BB у больных пневмонией при гриппе A/H1N1, ассоциировано с тяжестью заболевания. Что, вероятно, связано с вовлечением сигнального пути 4-1BB/4-1BBL в динамический иммунологический каскад и свидетельствует о генерации системного воспалительного ответа, что подтверждается данными литературы [17, 18, 19]. Однако при этом активация сигнального пути, реализуемого через 4-1BB/4-1BBL взаимодействие, приводит к экспрессии ряда антиапоптотических факторов (BIRC5, Bcl-2, Bfl-1), что во многом отражает активное вовлечение в процесс системного воспалительного ответа регу-

ляторных защитных механизмов, способствующих смене фаз воспалительного процесса и переходу от синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) к компенсаторному противовоспалительному синдрому (CARS) у данной категории пациентов.

Заключение.

Сигнальный путь 4-1BB/4-1BBL вовлечен в каскад реакций врожденного и адаптивного иммунитета у больных пневмониями при гриппе A/H1N1, что ассоциировано с тяжестью заболевания. При этом, с одной стороны, это дает возможность рассматривать фактор 4-1BB в качестве потенциального биомаркера, с другой стороны, вовлечение сигнального пути 4-1BB/4-1BBL в патогенез критического состояния у данной категории пациентов позволяет рассматривать эти структуры в качестве мишени для таргетной терапии наряду с успешно применяемыми сегодня ингибиторами янус-киназ, цитокиновых рецепторов и антицитокиновыми препаратами.

Коррекция иммунного ответа, возникающего при активации сигнального пути 4-1BB/4-1BBL, посредством применения агонистических и антагонистических моноклональных антител, вероятно, одна из научных перспектив, направленных на разработку новых методов лечения пациентов в критических состояниях.

Литература:

1. Crimi E, Cirri S, Benincasa G, Napoli C. Epigenetics Mechanisms in Multiorgan Dysfunction Syndrome. *Anesth Analg*. 2019;129(5):1422-1432. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004331>
2. Bomsztyk K, Mar D, An D, Sharifian R, Mikula M, Gharib SA, Altemeier WA, Liles WC, Denisenko O. Experimental acute lung injury induces multi-organ epigenetic modifications in key angiogenic genes implicated in sepsis-associated endothelial dysfunction. *Crit Care*. 2015;19(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0943-4>
3. Черешнев В.А, Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2012;14(1-2):9-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>
4. Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4:20-30. <https://doi.org/anaesthesiology201904120>
5. Croft M, Duan W, Choi H, Eun SY, Madireddi S, Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol*. 2012;33(3):144-52. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.10.004>
6. Etxeberria I, Glez-Vaz J, Teixeira Á, Melero I. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD137/4-1BB costimulatory axis. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 3):e000733. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000733>
7. Vinay D, Kwon B. 4-1BB signaling beyond T cells. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(4): 281-284 (2011). <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.82>
8. Zapata JM, Perez-Chacon G, Carr-Baena P, Martinez-Forero I, Azpilikueta A, Otano I, Melero I. CD137 (4-1BB) Signalosome: Complexity Is a Matter of TRAFs. *Front Immunol*. 2018;9:2618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02618>
9. Lin GH, Sedgmen BJ, Moraes TJ, Snell LM, Topham DJ, Watts TH. Endogenous 4-1BB ligand plays a critical role in protection from influenza-induced disease. *J Immunol*. 2009;182(2):934-947. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.2.934>
10. Bang BR, Kim SJ, Yagita H, Croft M, Kang YJ. Inhibition of 4-1BBL-regulated TLR response in macrophages ameliorates endotoxin-induced sepsis in mice. *Eur J Immunol*. 2015;45(3):886-892. <https://doi.org/10.1002/eji.201445174>
11. Романова Е.Н, Серебрякова О.М, Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;1:107-116. (in Russ).
12. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):160-162. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>
13. Sanchez-Paulete AR, Labiano S, Rodriguez-Ruiz ME, Azpilikueta A, Etxeberria I, Bolaños E, Lang V, Rodriguez M, Aznar MA, Jure-Kunkel M, Melero I. Deciphering CD137 (4-1BB) signaling in T-cell costimulation for translation into successful cancer immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2016;46(3):513-522. <https://doi.org/10.1002/eji.201445388>
14. Yuan W, Xu C, Li B, Xia H, Pan Y, Zhong W, Xu L, Chen R, Wang B. Contributions of Costimulatory Molecule CD137 in Endothelial Cells. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11):e020721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020721>

15. Jung IH, Oh GT. The roles of CD137 signaling in atherosclerosis. *Korean Circ J*. 2016;46:753-761. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.6.753>
16. Jeon HJ, Choi JH, Jung IH, Park JG, Lee MR, Lee MN, Kim B, Yoo JY, Jeong SJ, Kim DY, Park JE, Park HY, Kwack K, Choi BK, Kwon BS, Oh GT. CD137 (4-1BB) deficiency reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Circulation*. 2010;121(9):1124-1133. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882704>
17. Söderström LÅ, Tamawski L, Olofsson PS. CD137: A checkpoint regulator involved in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;272:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.007>
18. Xu L, Geng T, Zang G, Bo L, Liang Y, Zhou H, Yan J. Exosome derived from CD137-modified endothelial cells regulates the Th17 responses in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(8):4659-4667. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15130>
19. Kwon B. Regulation of Inflammation by Bidirectional Signaling through CD137 and Its Ligand. *Immune Netw*. 2012;12(5):176-180. <https://doi.org/10.4110/in.2012.12.5.176>

References:

1. Crimi E, Cirri S, Benincasa G, Napoli C. Epigenetics Mechanisms in Multiorgan Dysfunction Syndrome. *Anesth Analg*. 2019;129(5):1422-1432. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004331>
2. Bomszyk K, Mar D, An D, Sharifian R, Mikula M, Gharib SA, Altemeier WA, Liles WC, Denisenko O. Experimental acute lung injury induces multi-organ epigenetic modifications in key angiogenic genes implicated in sepsis-associated endothelial dysfunction. *Crit Care*. 2015;19(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0943-4>
3. Cheresnev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(1-2):9-20. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>
4. Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;4:20-30. (In Russ).
5. Croft M, Duan W, Choi H, Eun SY, Madireddi S, Mehta A. TNF superfamily in inflammatory disease: translating basic insights. *Trends Immunol*. 2012;33(3):144-52. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.10.004>
6. Etxeberria I, Glez-Vaz J, Teixeira A, Melero I. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD137/4-1BB costimulatory axis. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 3):e000733. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000733>
7. Vinay D, Kwon B. 4-1BB signaling beyond T cells. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(4): 281-284 (2011). <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.82>
8. Zapata JM, Perez-Chacon G, Carr-Baena P, Martinez-Forero I, Azpilikueta A, Otano I, Melero I. CD137 (4-1BB) Signalosome: Complexity Is a Matter of TRAFs. *Front Immunol*. 2018;9:2618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02618>
9. Lin GH, Sedgmen BJ, Moraes TJ, Snell LM, Topham DJ, Watts TH. Endogenous 4-1BB ligand plays a critical role in protection from influenza-induced disease. *J Immunol*. 2009;182(2):934-947. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.2.934>
10. Bang BR, Kim SJ, Yagita H, Croft M, Kang YJ. Inhibition of 4-1BBL-regulated TLR response in macrophages ameliorates endotoxin-induced sepsis in mice. *Eur J Immunol*. 2015;45(3):886-892. <https://doi.org/10.1002/eji.201445174>
11. Romanova EN, Serebryakova OM, Govorin AV, Filev AP. P. Multiple organ dysfunction in patients with influenza H1N1/09 complicated by pneumonia. *The Transbaikal medical bulletin*. 2017;1: 107-116 (in Russ).
12. Safety of Remdesivir and Tocilizumab in COVID-19 Treatment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):160-162. (In Russ). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-160-162>
13. Sanchez-Paulete AR, Labiano S, Rodriguez-Ruiz ME, Azpilikueta A, Etxeberria I, Bolaños E, Lang V, Rodriguez M, Aznar MA, Jure-Kunkel M, Melero I. Deciphering CD137 (4-1BB) signaling in T-cell costimulation for translation into successful cancer immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2016;46(3):513-522. <https://doi.org/10.1002/eji.201445388>
14. Yuan W, Xu C, Li B, Xia H, Pan Y, Zhong W, Xu L, Chen R, Wang B. Contributions of Costimulatory Molecule CD137 in Endothelial Cells. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11):e020721. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020721>
15. Jung IH, Oh GT. The roles of CD137 signaling in atherosclerosis. *Korean Circ J*. 2016;46:753-761. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.6.753>
16. Jeon HJ, Choi JH, Jung IH, Park JG, Lee MR, Lee MN, Kim B, Yoo JY, Jeong SJ, Kim DY, Park JE, Park HY, Kwack K, Choi BK, Kwon BS, Oh GT. CD137 (4-1BB) deficiency reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Circulation*. 2010;121(9):1124-1133. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882704>
17. Söderström LÅ, Tamawski L, Olofsson PS. CD137: A checkpoint regulator involved in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;272:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.007>
18. Xu L, Geng T, Zang G, Bo L, Liang Y, Zhou H, Yan J. Exosome derived from CD137-modified endothelial cells regulates the Th17 responses in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(8):4659-4667. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15130>
19. Kwon B. Regulation of Inflammation by Bidirectional Signaling through CD137 and Its Ligand. *Immune Netw*. 2012;12(5):176-180. <https://doi.org/10.4110/in.2012.12.5.176>

Сведения об авторах

Малыарчиков Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).
Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-0559-797X

Шаповалов Константин Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).
Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0002-3485-5176

Статья поступила: 26.11.2021г.

Принята в печать: 10.03.2022г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Andrey V. Malyarchikov, MD, PhD, Head of Simulation Training Department Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study; collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-0559-797X

Prof. Konstantin G. Shapovalov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Critical Care Medicine, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3485-5176

Received: 26.11.2021

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-70-77>

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРА ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1Н1

МАЛЯРЧИКОВ А.В.^{1*}, ШАПОВАЛОВ К.Г.¹, МОРОЗОВА Е.И.¹, ЛУКЬЯНОВ С.А.², КАЗАНЦЕВА Л.С.²

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

²ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Забайкальского края, г. Чита, Россия

Резюме

Цель. Оценить динамику лабораторных маркеров воспаления, структуру и частоту органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1.

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1. Для ретроспективного анализа использовалась первичная медицинская документация. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Мужчины - 47,8%, женщины – 52,2% соответственно. Анализировали гематологические и биохимические лабораторные показатели крови в динамике заболевания. Для оценки степени органной дисфункции использовали шкалу qSOFA и шкалу SOFA.

Результаты. У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1 частота развития полиорганной дисфункции составила 23 случая (46%). Наибольшая частота развития недостаточности по органной системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, гемодинамики и функции ЦНС. Сочетание нарушений гемостаза и оксигенации отмечено в 10 случаях (43,5%), а сочетание нарушений оксигенации, гемостаза, гемодинамики и функции ЦНС – в 6 случаях (26%). При анализе воспалительных маркеров отмечено нарастание уровня лейкоцитов к 7–8-м суткам заболевания, выявлена тромбоцитопения

с 1–2-х суток заболевания, выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в динамике с 1–2 суток до 7–8 суток заболевания. Зафиксировано увеличение концентрации С-реактивного белка с 5–6-х суток заболевания, отмечено увеличение концентрации фибриногена на 5–6-е сутки.

Заключение. У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1 динамика воспалительных маркеров отражает развитие системного воспалительного ответа в провоспалительную фазу ранней стадии тяжелой пневмонии с переходом к гипervоспалительной системной реакции к 7–8-м суткам, что ассоциировано с высокой частотой развития органной дисфункции. При анализе структуры органной дисфункции наибольшая частота развития недостаточности по системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, функции ЦНС и гемодинамики.

Ключевые слова: грипп А/Н1Н1, пневмония, системное воспаление, полиорганная недостаточность.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследования не имело спонсорской поддержки

Для цитирования:

Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г., Морозова Е.И., Лукьянов С.А., Казанцева Л.С. Динамика параметров воспаления и структура органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1Н1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 70-77. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-70-77>

*Корреспонденцию адресовать:

Малярчиков Андрей Викторович, 672000, Россия, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: malyarchikov@bk.ru
© Малярчиков А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INFLAMMATORY MARKERS AND ORGAN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE INFLUENZA A (H1N1) VIRUS-ASSOCIATED PNEUMONIA

ANDREY V. MALYARCHIKOV ¹*, KONSTANTIN G. SHAPOVALOV ¹, EVGENIA I. MOROZOVA ¹, SERGEY A. LUKYANOV ², LUDMILA S. KAZANTSEVA ²

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

² Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Chita, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess inflammatory markers and organ dysfunction in patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

Materials and Methods. The study included 50 patients (median age 47 (38-62) years, 24 males and 26 females) with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. We analysed the clinicopathological data as well as complete blood count and biochemical profile. Organ dysfunction was assessed using SOFA and qSOFA scales.

Results. The prevalence of multiple organ dysfunction syndrome in patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia was 46% (23/50 patients). Patients frequently suffered from insufficient oxygenation, impaired coagulation, altered haemodynamics, and central nervous system dysfunction. Out of 23 patients with multiple organ dysfunction syndrome, 10 (43.5%) suffered from reduced oxygenation and excessive co-

agulation, while 6 (26.0%) had all mentioned syndromes combined. Thrombocytopenia was detected as early as at day 1-2 of the disease and was further accompanied by an increase in the erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count from day 2 to day 8. An increase in acute-phase proteins (C-reactive protein and fibrinogen) was noted at the day 5-6 of the disease.

Conclusion. In patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia, an early systemic inflammatory response evolves into an uncontrolled multiple organ dysfunction syndrome by day 7-8 of infection.

Keywords: influenza A (H1N1), pneumonia, systemic inflammation, multiple organ dysfunction syndrome.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Andrey V. Malyarchikov, Konstantin G. Shapovalov, Evgenia I. Morozova, Sergey A. Lukyanov, Lyudmila S. Kazantseva. Inflammatory markers and organ dysfunction in patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 70-77. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-70-77>

**Corresponding author:

Dr. Andrey V. Malyarchikov, 39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: malyarchikov@bk.ru

© Andrey V. Malyarchikov, et al.

Введение

Инфекционные болезни остаются в современном мире одной из главных причин смертности, на их долю приходится до 30% ежегодно регистрируемых летальных исходов на планете, что составляет 14–17 млн случаев [1,2]. Грипп является до настоящего времени малоуправляемой инфекцией, наносящей существенный ущерб здоровью населения и экономике стран во всем мире [2]. Тяжелое течение гриппа сопровождается развитием органной

дисфункции и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВСК). По современным представлениям, на неблагоприятное течение пневмонии указывает появление признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Как ключевое патогенетическое звено сепсиса и других критических состояний, ассоциированных с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) – основной причины летально-

го исхода, рассматривают синдром системной воспалительной реакции (CCBP) [3, 4]. Патогенетическим ядром системного воспаления является «воспалительная» микроциркуляция, а клиническим проявлением – ПОН [3, 4]. При этом критические значения цитокинемии, патологическая активация эндотелия и сосудистых макрофагов, продукты внутрисосудистого кининогенеза, внутрисосудистой активации лейкоцитов и системной активации тучных клеток способствуют развитию гипервоспаления [5, 6, 7]. Неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов посткапиллярных венул и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома ДВСК, развитию полиорганной дисфункции [8, 9, 10].

Цель исследования

Оценить динамику лабораторных маркеров воспаления, структуру и частоту органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Материалы и методы

В исследование включено 50 больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1, госпитализированных в отделения реанимации/интенсивной терапии ГУЗ «Городская клиническая больница №1», ГУЗ «Краевая клиническая больница», ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Забайкальского края в период подъема заболеваемости в 2009 и в 2019 годах. Для ретроспективного анализа использовалась первичная медицинская документация. Критерии включения: пневмония тяжелого течения, наличие консолидации/синдрома «матового стекла» по данным рентгенографии/КТ органов грудной клетки. Верификация возбудителя в респираторном мазке выполнялась при помощи метода ПЦР (идентифицирована РНК вируса гриппа А/Н1N1. Возраст пациентов составил 47 [38; 62] лет. Мужчины – 47,8%, женщины – 52,2% соответственно. Критериями исключения являлись: нестабильная гемодинамика, ИМТ > 30, сахарный диабет, ВИЧ, туберкулез, онкопатология. Для диагностики и оценки тяжести пневмоний использовали шкалы CURB/CRB-65; SMART-COP, а также Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ

«Внебольничная пневмония у взрослых» и критерии IDSA/ATS (при наличии одного «большого» или трех «малых» критериев пневмония расценивалась как «тяжелая»). Анализировали гематологические и биохимические лабораторные показатели крови: количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрация общего белка, уровень С-реактивного белка (СРБ), концентрация фибриногена, билирубина, креатинина, мочевины. Для оценки степени органной дисфункции использовались шкала qSOFA (частота дыхательных движений ≥ 22 в минуту; систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.; снижение уровня сознания < 15 баллов по шкале Глазго) по 1 баллу за каждый блок и шкала SOFA, которая включала в себя оценку сознания по Шкале ком Глазго в баллах; модифицированный респираторный коэффициент как отношение оксиметрии в процентах к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе в единицах (SpO_2/FiO_2); уровень билирубина и креатинина в сыворотке крови в мкмоль/л, количество тромбоцитов крови $10^9/л$, уровень среднего артериального давления с наличием или отсутствием инотропной и (или) вазопрессорной поддержки в баллах. Стандартная схема терапии включала: озельтамивир 75 мг 1 таблетка 2 раза в сутки; антибактериальную терапию: при нетяжелом течении – цефалоспорин III поколения (цефтриаксон/цефотоксим) 2,0-3,0 гр./сутки; при тяжелом течении – комбинацию ингибитор-защищенного пенициллина/цефалоспори-на (амоксциллин/клавуланат 3,6 гр./сутки либо цефоперазон/сульбактам 4,0-6,0 гр./сутки) с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин 0,5-1,0 гр. в сутки/моксифлоксацин 0,4 гр./сутки); инфузионная терапия сбалансированными изотоническими кристаллоидными растворами, антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами в профилактической дозе, при тяжелом течении – контролируемая оксигенотерапия/респираторная поддержка с подбором режима и параметров вентилиции. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Microsoft Excel for Windows и Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (1-й и 3-й квартили). Для сравнения исследуемых групп применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 частота развития полиорганной дисфункции ($qSOFA \geq 2$ баллов) составила 23 случая (46%), среди них преобладали мужчины – в 17 случаях (73,9%). Структура сопутствующей патологии среди $qSOFA \geq 2$ -пациентов следующая: чаще всего встречались хроническая обструктивная болезнь легких – 7 случаев (30,4%), сахарный диабет 2-го типа – 6 случаев (26,0%), алкоголизм – 4 случая (17,3%). Кроме того, в 16 случаях (70%) в качестве фоновой патологии выявлено алиментарно-конституциональное ожирение. У группы пациентов с $qSOFA (-)$ чаще встречалась ишемическая болезнь сердца – 9 случаев (33,3%). В ходе оценки основных витальных показателей установлено, что в группе пациентов $qSOFA \geq 2$ баллов чаще встречалась острая дыхательная недостаточность (ОДН): 91,3%. Выраженность ОДН в группе $qSOFA \geq 2$ варьировала от I до III степени в равных соотношениях среди 21 пациента, и только в 2 случаях (8,7%) ОДН отсутствовала. В группе $qSOFA (-)$ преобладали пациенты с ОДН I ст. – 18 случаев (66,6 %), без ОДН – 5 случаев (18,5%). В исследуемой группе $qSOFA \geq 2$ 5 пациентов (21,7%) находились на ИВЛ, в группе $qSOFA (-)$ на ИВЛ находилось также 5 пациентов (18,5%), статистически значимых различий по этому блоку данных не выявлено. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) выявлен в 50 случаях (100%). При анализе структуры органной дисфункции по шкале SOFA наибольшая частота развития недостаточности по органной системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, функции ЦНС и гемодинамики (таблица 1). Кроме того, обращает на себя внимание частая комбинация органных расстройств среди больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1: так, сочетание нарушений гемостаза и оксигенации отмечено в 10 случаях (43,5%), а сочетание нарушений оксигенации, гемостаза, гемодинамики и функции ЦНС – в 6 случаях (26%).

При исследовании лабораторных показателей в динамике установлено, что у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 отмечается лейкопения до уровня $3,25 (3,05; 3,82) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$) на 1–2-е сутки заболевания с нарастанием уровня лейкоцитов к 5–6-м суткам заболевания и продолжающимся лейкоцитозом до значений $13,85 (11,25; 17,75) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$) к 7–8-м суткам заболевания (табл.

Оцениваемые параметры <i>Parameters</i>	Частота выявления нарушений <i>Prevalence of organ dysfunction</i> n (%)
Оксигенация <i>Oxygenation</i>	15 (65,2%)
Коагуляция <i>Coagulation</i>	17 (73,9%)
Гемодинамика <i>Haemodynamics</i>	8 (34,7%)
Функция печени <i>Liver function</i>	7 (30,4%)
Функция ЦНС <i>Central nervous system function</i>	12 (52,1%)
Почечная функция <i>Renal function</i>	2 (8,6%)

Таблица 1.

Структура органной дисфункции по блокам шкалы SOFA у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1.

Table 1.

Organ dysfunction, assessed by SOFA score, in the patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

2). При исследовании абсолютного количества лимфоцитов отмечена лимфопения с 1–2-х суток заболевания до уровня $0,56 (0,37; 0,61) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,002$), сохраняющаяся в динамике, при этом процентное содержание лимфоцитов прогрессивно уменьшается к 7–8-м суткам заболевания (таблица 2). При исследовании количества тромбоцитов отмечена тромбоцитопения с 1–2-х суток заболевания до уровня $74,40 (72,55; 131,00) \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,002$) с нормализацией количества кровяных пластинок к 7–8-м суткам заболевания (таблица 2). При исследовании значений скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выявлено возрастание до $18,00 (12,25; 23,00)$ мм/час ($p = 0,021$) на 1–2-е сутки заболевания с последующим увеличением до $32,00 (24,25; 38,00)$ мм/час ($p = 0,008$) на 7–8-е сутки заболевания (таблица 2).

При исследовании сывороточного количества общего белка у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 не установлено статистически значимых различий в концентрации, как в начале заболевания на 1–2-е сутки, так и в динамике (таблица 3). При исследовании значений сывороточной концентрации С-реактивного белка зафиксировано увеличение уровня с 5–6-х суток заболевания в 3,4 раза ($p = 0,021$) до $13 (10,25; 18,25)$ мг/л ($p = 0,009$), что в 4,5 раза выше относительно референсного диапазона (таблица 3). Отмечено увеличение концентрации фибриногена в 1,4 раза на 5–6-е сутки ($p = 0,020$) с дальнейшим двукратным увеличением до уровня $5,55 (5,15; 5,75)$ г/л ($p = 0,008$) относительно референсного диапазона (таблица 3). Выявлено увеличение концентрации билирубина в динамике, начиная с 1–2-х суток заболевания, до значения $22,25 (11,25; 27,75)$ мкмоль/л

Таблица 2.

Показатели общего анализа крови у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1 Me (Q1; Q3)).

Table 2.

Complete blood count in the patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

Параметры <i>Parameters</i>	Референсные значения <i>Reference values</i>	1-2 сут. Day 1-2	3-4 сут. Day 3-4	5-6 сут. Day 5-6	7-8 сут. Day 7-8
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>White blood cells</i> ($\times 10^9/\text{L}$)	5,75 (4,12; 8,75)	3,25 (3,05; 3,82) P = 0,001	5,45 (5,07; 6,02) P = 0,011	11,65 (9,45; 13,55) P = 0,006	13,85 (11,25; 17,75) P = 0,001
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>Lymphocytes</i> ($\times 10^9/\text{L}$)	2,25 (1,05; 3,75)	0,56 (0,37; 0,61) P = 0,002	0,62 (0,60; 0,74) P = 0,003	0,55 (0,25; 0,60) P = 0,001	0,65 (0,27; 0,88) P = 0,005
Лимфоциты (%) <i>Lymphocytes</i> (%)	29,25(20,00; 38,75)	14,50 (11,75; 15,75) P = 0,015	12,25 (7,25; 15,25) P = 0,002	4,00 (1,25; 4,75) p<0,001	5,55 (2,25; 6,75) p<0,001
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>Platelets</i> ($\times 10^9/\text{L}$)	198,75(152,25; 288,00)	74,40 (72,55; 131,00) P = 0,002	98,22 (84,22; 110,50) P = 0,007	87,50 (72,25; 118,80) P = 0,006	173,00 (128,25; 189,75) P = 0,432
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/час) <i>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</i>	7,00 (2,25; 14,75)	18,00 (12,25; 23,00) P = 0,021	23,00 (17,75; 25,00) P = 0,017	25,00 (19,25; 28,75) P = 0,010	32,00 (24,25; 38,00) P = 0,008

Примечание:

p – статистическая значимость относительно референсных значений

p – statistical significance as compared with the reference values

(p = 0,006) на 7–8-е сутки (таблица 3). При исследовании концентрации мочевины и креатинина не выявлено статистически значимых изменений указанных параметров (таблица 3).

Обсуждение

Системный воспалительный каскад – один из ведущих патофизиологических механизмов развития критических состояний и органной дисфункции. Само по себе системное воспаление, являясь универсальным патофизиологическим процессом, не всегда приводит к развитию полиорганной недостаточности, однако дисрегуляция молекулярно-клеточных иммунологических взаимодействий защитного геноза в ответ на инфекцию или повреждение может способствовать развитию неконтролируемого системного воспалительного ответа с последующей активацией эндотелия, развитием ДВС-синдрома, микрососудистого тромбоза и органной недостаточности [8, 10, 11, 12]. Полиорганная недостаточность является одной веду-

щих причин высокой летальности среди пациентов в критическом состоянии различного генеза [8]. Нами отмечена высокая частота развития органной дисфункции у больных тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1, наиболее частыми проявлениями которой явились нарушения оксигенации, гемостаза и функции ЦНС, что соответствует литературным данным [13]. Обладая эпителиотропностью, вирус гриппа А/Н1N1 оказывает прямое повреждающее действие на альвеолоциты II типа, что приводит к нарушению выработки сурфактанта и может predispose к развитию дыхательной недостаточности и легочного повреждения. Кроме того, развитию ОРДС способствуют провоспалительные условия в ответ на вирусную инвазию, что в конечном счете усугубляет течение дыхательной недостаточности и ухудшает оксигенацию, как мы можем наблюдать по изменению респираторного коэффициента у данной категории пациентов [7, 13].

На фоне развития системного воспалитель-

Параметры Parameters	Референсные значения Reference values	1-2 сут. Day 1-2	3-4 сут. Day 3-4	5-6 сут. Day 5-6	7-8 сут. Day 7-8
Общий белок (г/л) Total protein (g/L)	70,00 (61,25; 78,00)	68,00 (62,25; 69,00) P = 0,280	72,00 (68,25; 76,50) P = 0,240	74,00 (66,50; 78,00) P = 0,220	66,00 (60,50; 74,00) P = 0,310
С-реактивный белок (СРБ) (мг/л) C-reactive protein (mg/L)	2,90 (0,75; 4,50)	2,10 (1,25; 4,75) P = 0,400	5,25 (3,25; 7,12) P = 0,072	10 (7,12; 12,25) P = 0,021	13 (10,25; 18,25) P = 0,009
Фибриноген (г/л) Fibrinogen (g/L)	2,75 (2,25; 3,80)	2,60 (2,45; 3,25) P = 0,750	2,75 (1,55; 3,25) P = 0,710	3,75 (3,15; 4,75) P = 0,020	5,55 (5,15; 5,75) P = 0,008
Билирубин (мкмоль/л) Bilirubin (μmol/L)	9,75 (2,75; 19,25)	15,50 (5,75; 22,25) P = 0,030	17,75 (10,25; 25,25) P = 0,010	20,50 (9,75; 25,25) P = 0,009	22,25 (11,25; 27,75) P = 0,006
Креатинин (мкмоль/л) Creatinine (μmol/L)	79,00 (62,25; 78,25)	72,00 (64,25; 88,25) P = 0,340	78,00 (69,50; 81,25) P = 0,400	88,00 (76,50; 94,50) P = 0,320	86,00 (74,25; 91,75) P = 0,382
Мочевина (ммоль/л) Urea (μmol/L)	4,85 (3,25; 6,75)	4,20 (3,25; 7,25) P = 0,322	5,10 (3,75; 5,75) P = 0,380	4,90 (3,50; 6,75) P = 0,360	6,75 (4,12; 9,25) P = 0,071

Примечание:

p – статистическая значимость относительно референсных значений

p – statistical significance as compared with the reference values

Таблица 3.

Показатели биохимического анализа крови у больных тяжелой пневмонией при гриппе A/H1N1 Me (Q1; Q3)).

Table 3.

Biochemical profile in the patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

ного ответа создаются условия для активации и повреждения эндотелия с вовлечением в динамический реактивный каскад системы гемостаза. В ряде исследований показана роль цитокинов, участвующих в регуляции гемостазиологических взаимодействий при инфекции и воспалении: TNFα, IL-1, IL-6 и IL-10 [8,11]. Многофункциональный провоспалительный цитокин TNFα выделяется преимущественно моноцитами – макрофагами, влияет на липидный обмен, иммунитет, кроветворение, гемокоагуляцию и эндотелиальную функцию [12,13]. Увеличение в кровотоке уровня TNFα и IL-1 становится тем механизмом, который запускает каскад основных звеньев у септических пациентов, находящихся в критическом состоянии: увеличение синтеза эндогенного вазодилатора – оксида азота, активация коагуляционного каскада, угнетение фибринолиза, повреждение коллагеновой матрицы легких и повреждение эндотелия сосудов [13]. TNFα и IL-1 приводят к миграции лейкоцитов к очагу воспаления, синтезу ими факторов адгезии (интегрины, селектины), секреции про-

теаз, лейкотриенов, свободных радикалов, эндотелинов. Все это вызывает повреждение эндотелия сосудов и увеличение их проницаемости [14]. Естественные антикоагулянты (протеин С, антитромбин III) угнетаются TNFα. Поскольку цитокины обладают прокоагулянтной активностью, их действие приводит к развитию гиперкоагуляции и ДВС-синдрома, а впоследствии – к полиорганной недостаточности, что, вероятно, мы наблюдаем у больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа A/H1N1 [13,14]. Наблюдаемое нами нарушение функции ЦНС, вероятно, связано как с развитием острой дыхательной недостаточности и нарушением оксигенации, так и с повреждением эндотелия и развитием микрососудистых тромбозов. Совокупность указанных патогенетических процессов может приводить к острой церебральной недостаточности, как в виде функционального расстройства на фоне отека головного мозга, что может способствовать прогрессированию дыхательной недостаточности, усугубляя состояние, так и к непосредственному повреждению нейронов серого

вещества коры больших полушарий и базальных ядер [13]. Наблюдаемая нами динамика лабораторных параметров воспаления, вероятно, отражает развитие системного воспалительного ответа в провоспалительную фазу ранней стадии тяжелой пневмонии при гриппе А/Н1N1 с переходом к гиперовспалительной системной реакции к 7–8-м суткам заболевания, что вписывается в концепцию синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и характерно для тяжелого течения вирусных пневмоний [15,16].

Заключение

У больных тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 динамика воспалительных маркеров отражает развитие системного воспалительного ответа в провоспалительную фазу ранней стадии тяжелой пневмонии с переходом к гиперовспалительной системной реакции к 7–8 суткам, что ассоциировано с высокой частотой развития органной дисфункции. При анализе структуры органной дисфункции наибольшая частота развития недостаточности по системе выявлена в блоках параметров оксигенации, коагуляции, функции ЦНС и гемодинамики.

Литература:

1. Ларина В.Н., Захарова М.И., Бенеvская В.Ф., Голоvко М.Г., Соловьев С.С. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(9-1):18-23.
2. Jester B, Uyeki TM, Jernigan DB, Tumpey TM. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. *Virology*. 2019;15(527):32-37. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.10.019>
3. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):18-29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>
4. Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 1. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(3):61-78. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78>
5. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
6. Hsieh MJ, Lee WC, Cho HY, Wu MF, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Tsai YH, Huang CC. Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(5):643-648. <https://doi.org/10.1111/irv.12566>
7. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, Vinarsky V, Rubin J, Okin DA, Sclafani A, Alladina JW, Griffith JW, Gillette M, Raz Y, Richards CJ, Wong AK, Ly A, Hung YP, Chivukula RR, Petri CR, Calhoun TF, Brenner LN, Hibbert KA, Medoff BD, Hardin CC, Stone JR, Mino-Kenudson M. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest*. 2021;159(1):73-84. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.259>
8. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. Сепсис-3: новая редакция – старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии. *Инфекция и иммунитет*. 2020;11(4):649-662. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-SAN-1629>
9. Григорьев Е.В., Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Радивилко А.С., Цепокина А.В., Великанова Е.А., Корнелюк Р.А., Ивкин А.А. Митохондриальная ДНК как кандидатный DAMP при критических состояниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):134-143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143>
10. Рубцов М.С., Шукевич Д.Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4:20-30. <https://doi.org/anaesthesiology201904120>
11. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе. *Медицинская иммунология*. 2014;16(2):173-182.
12. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):50-61. [https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020;11\(2\):50-61](https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020;11(2):50-61)
13. Романова Е.Н., Серебрякова О.М., Говорин А.В., Филев А.П. Полиорганная дисфункция у больных гриппом H1N1/09, осложненным пневмонией. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017;1:107-116.
14. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Солодов А.А. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;2:5-39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
15. Клинические рекомендации Групп у взрослых. 2019. Ссылка активна на 27.02.2022 https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=604_
16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021) Ссылка активна 27.02.2022. https://static-0.rosmindzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/049/629/original/Временные_MP_COVID-19_03.03.2020_%28версия_3%29_6-6.pdf?1583255386

References:

1. Larina VN, Zakharova MI, Benevskaya VF, Golovko MG, Soloviev SS. Acute respiratory viral infections and influenza: etiology, diagnosis and treatment algorithm. *RMJ. Russian Medical Journal*. 2019;9(1):P18-23. (In Russ.)
2. Jester B, Uyeki TM, Jernigan DB, Tumpey TM. Historical and clinical aspects of the 1918 H1N1 pandemic in the United States. *Virology*. 2019;15(527):32-37. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.10.019>
3. Grigoryev EV, Matveeva VG, Shukevich DL, Radivilko AS, Velikanova EA, Khanova MYu. Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):18-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>
4. Vlasenko AV, Evdokimov EA, Rodionov EP. Contemporary principles of hypoxia management in case of ARDS of various origin. Part 1. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020;17(3):61-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-61-78>
5. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
6. Hsieh MJ, Lee WC, Cho HY, Wu MF, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Tsai

- YH, Huang CC. Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(5):643-648. <https://doi.org/10.1111/irv.12566>
7. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, Vinarsky V, Rubin J, Okin DA, Sclafani A, Alladina JW, Griffith JW, Gillette MA, Raz Y, Richards CJ, Wong AK, Ly A, Hung YP, Chivukula RR, Petri CR, Calhoun TF, Brenner LN, Hibbert KA, Medoff BD, Hardin CC, Stone JR, Mino-Kenudson M. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest*. 2021;159(1):73-84. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.259>
 8. Gusev EYU, Zotova NV, Chereshevnev VA. Sepsis-3: New edition - old problems. analysis from the perspective of general pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;11(4):649-662. (In Russ). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-SAN-1629>
 9. Grigoriev EV, Salakhov RR, Golubenko MV, Ponasenkov AV, Shukevich DL, Matveeva VG, Radivilko AS, Tsepokina AV, Velikanova EA, Kornelyuk RS, Ivkin AS. Mitochondrial DNA as DAMP in critical conditions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):134-143. (In Russ). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-134-143>
 10. Rubtsov MS, Shukevich DL. Modern extracorporeal methods for critical conditions caused by systemic inflammatory response (review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2019;4:20-30. (In Russ). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-20-30>
 11. Gusev EYu, Zotova NV, Lazareva MA. Cytokine response and other differences between critical phases of sepsis-associated systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2014;16(2):173-182. (In Russ).
 12. Bolevich SB, Bolevich SS. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(2):50-61. (In Russ). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
 13. Romanova E.N., Serebrjakova O.M., Govorin A.V., Filev A.P. Multiple organ dysfunction in patients with influenza h1n1 / 09, complicated by pneumonia. *Transbaikal medical bulletin*. 2017;1:107-116. (In Russ).
 14. Yaroshetskiy AI, Gritsan AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskikh IB, Zilber AP, Kirov MYu, Lebedinsky KM, Leiderman IN, Mazurok VA, Nikolaenko EM, Protchenko DN, Solodov AA. Diagnostics and intensive care of acute respiratory distress syndrome. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020;2:5-39. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>
 15. Klinicheskie rekomendatsii Gripp u vzroslykh. Minzdrav RF. 2019. (In Russ). Available at: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=604_1 Accessed: 22 February 2022.
 16. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11 (07.05.2021). (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/669/original/%D0%98%D0%B D%D1%84%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0_COVID-19_v10.pdf Accessed: 22 February 2022.

Сведения об авторах

Малыарчиков Андрей Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: сбор и анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-0559-797X

Шаповалов Константин Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: дизайн исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3485-5176

Морозова Евгения Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры симуляционно-тренингового обучения ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0002-2481-5189

Лукьянов Сергей Анатольевич, кандидат медицинских наук, главный врач ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Забайкальского края (672042, Россия, г. Чита, ул. Труда, д. 21).

Вклад в статью: сбор данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-7997-9116

Казанцева Людмила Сергеевна, заведующая ОРИТ ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Забайкальского края (672042, Россия, г. Чита, ул. Труда, д. 21).

Вклад в статью: сбор данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9816-9714

Authors

Dr. Andrey V. Malyarchikov, MD, PhD, Head of Simulation Training Department, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-0559-797X

Prof. Konstantin G. Shapovalov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3485-5176

Dr. Evgenia I. Morozova, MD, PhD, Assistant Professor, Simulation Training Department, Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2481-5189

Dr. Sergey A. Lukyanov, MD, PhD, Head of Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (21, Truda Street, Chita, 672042, Russian Federation).

Contribution: collected the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7997-9116

Dr. Lyudmila S. Kazantseva, MD, Head of the Intensive Care Unit, Clinical Infectious Diseases Hospital (21, Truda Street, Chita, 672042, Russian Federation).

Contribution: collected the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9816-9714

Статья поступила: 22.02.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 22.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-78-85>

СМЕРТНОСТЬ ПРИ COVID-19 НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

ЛЕБЕДЕВА И.Б. *, ШМАКОВА М.А., ДРОЗДОВА О.М., БРУСИНА Е.Б.

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

Резюме

Цель. Оценка риска неблагоприятных исходов COVID-19 на фоне туберкулеза.

Материалы и методы. Поиск исследований, опубликованных с 2020 по 2022 гг., проводили в различных базах данных (PubMed database, MEDLINE, the Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov, препринты medRxiv и bioRxiv, научной электронной библиотеке e-library). Для поиска публикаций были использованы ClinicalQueries и временной фильтры. В мета-анализ были включены исследовательские статьи, опубликованные в период с 1 января 2020 года по 31 января 2022 года без языковых ограничений. Критерии включения: открытое рандомизированное контролируемое исследование; когортные и исследования типа «случай-контроль». Критерии исключения: псевдорандомизация, отсутствие группы сравнения, повторяющиеся публикации в различных источниках; повторные исследования, выполненные с участием одной и той же группы больных; присутствие прямого вмешательства исследователей в ход исследования и наличие вмешивающихся факторов, статьи, которые со-

держали недостаточное количество расчетных данных.

Результаты. В настоящее исследование из 23296 обнаруженных публикаций при учете критериев включения и исключения были отобраны и включены 10 публикаций общей мощностью 47145 пациентов с COVID-19. Во всех исследованиях данные были проанализированы ретроспективно. Риск смертности среди лиц, болеющих COVID-19, в популяции больных туберкулезом был в 2,24 [ДИ 1,46–3,43] раза выше, чем среди населения, не болеющего туберкулезом.

Заключение. Риск смертности при COVID-19 на фоне туберкулезной инфекции выше, чем в основной популяции населения, не болеющего туберкулезом.

Ключевые слова: COVID-19, туберкулез, факторы риска, смертность.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Лебедева И.Б., Шмакова М.А., Дроздова О.М., Брусиная Е.Б. Смертность при COVID-19 на фоне туберкулеза: систематический обзор и мета-анализ. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 78-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-78-85>

*Корреспонденцию адресовать:

Лебедева И.Б., 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: lib_2008@mail.ru
© Лебедева И.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

MORTALITY FROM COVID-19 IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

IRINA B. LEBEDEVA*, MARIA A. SHMAKOVA, OLGA M. DROZDOVA, ELENA B. BRUSINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To perform a systematic analysis of COVID-19 adverse outcomes in patients with tuberculosis.

Materials and Methods. We queried PubMed, Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov, medRxiv, bioRxiv, and Elibrary databases for studies on COVID-19-related mortality in patients with tuberculosis published from 2020 to 2022. We considered open randomised controlled trials, cohort, and case-control studies. Pseudorandomisation and interventional studies have been excluded from the analysis as well as those without a clear comparison group (i.e., patients without tuberculosis) and duplicate studies.

Results. Out of 23,296 hits, 10 studies were included in our review. The risk of death in patients with COVID-19 and tuberculosis was significantly higher (odds ratio = 2.24, 95% confidence interval = 1.46 – 3.43] as compared with the patients without tuberculosis.

Conclusion. Tuberculosis is associated with COVID-19-related mortality.

Keywords: COVID-19, tuberculosis, risk factors, mortality.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Irina B. Lebedeva, Maria A. Shmakova, Olga M. Drozdova, Elena B. Brusina. Mortality from COVID-19 in patients with tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022; 78-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-78-85>

**Corresponding author:

Dr. Irina B. Lebedeva, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: lib_2008@mail.ru
© Irina B. Lebedeva, et al.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) вызвала во всем мире медицинские, социальные и экономические последствия [1]. По данным исследования Boule и соавторов, туберкулез увеличивает риск смерти пациента с COVID-19 более чем в 2 раза [2]. Эти данные коррелируют с результатами исследования Sy KTL и соавторов, которые поясняют, что риск гибели пациента с туберкулезом, заболевшего COVID-19, увеличивается в 2 раза по сравнению с риском у пациента с коронавирусной инфекцией без туберкулеза [3]. В глобальном докладе ВОЗ по туберкулезу сообщается, что вероятность выздоровления от COVID-19 у больных туберкулезом на 25% меньше при более длительном периоде лечения и реабилитации [4]. О неблагоприятных исходах COVID-19 на фоне туберкулеза сообщают и другие авторы [5].

Однако фактическое влияние туберкулезной инфекции на возникновение и клинические исходы COVID-19 до конца неясно. В публикации Stochino С. и соавторов сообщается о доброкачественном клиническом течении COVID-19 у пациентов с туберкулезом [6]. Gao Y. и соавторы в мета-анализе шести исследований не выявили связи между туберкулезом и смертностью от COVID-19 [7]. Данные, опубликованные Oh

ТК и соавторами, также не свидетельствуют о том, что туберкулез в значительной степени связан со смертностью от COVID-19 [8]. Однако другие исследователи описывают более высокий уровень неблагоприятных клинических исходов среди пациентов с туберкулезом и COVID-19 [9, 10, 11]. Противоречивая информация об исходах COVID-19 на фоне туберкулеза свидетельствует о недостаточной изученности вопроса и требует уточнения.

Цель исследования

Оценка риска неблагоприятных исходов COVID-19 на фоне туберкулеза.

Материалы и методы

Поиск исследований проводился в различных базах данных (PubMed database, MEDLINE, the Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov, препринты medRxiv и bioRxiv, e-library). Для поиска публикаций были использованы ClinicalQueries и временной фильтры. В мета-анализ были включены статьи, опубликованные в период с 1 января 2020 года по 31 января 2022 года, без языковых ограничений, использовались ключевые слова и их сочетания в Pubmed и Embase – Tuberculosis OR Tubercular OR Tuberculous OR TB OR Mycobacterium OR Mycobacterial AND (COVID-19 OR

“COVID19” OR COVID19 OR nCoV OR 2019 nCoV OR 2019-nCoV OR CoV-2 OR “CoV2” OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV-2), в e-library - «COVID-19», «туберкулез», «факторы риска», «смертность». Критерии включения публикаций: открытое рандомизированное контролируемое исследование; когортные и исследования типа «случай – контроль». При наличии нескольких публикаций, посвященных разным этапам одного и того же исследования, в данное исследование была включена последняя работа. Для исключения систематических ошибок, связанных с влиянием коморбидных состояний на исход заболеваний, к критериям включения были отнесены лица моложе 65 лет.

Критерии исключения: псевдорандомизация; отсутствие группы сравнения; повторяющиеся публикации в различных источниках;

повторные исследования, выполненные с участием одной и той же группы больных; присутствие прямого вмешательства исследователей в ход исследования и наличие вмешивающихся факторов; статьи, которые содержали недостаточное количество расчетных данных; возраст испытуемых 65 лет и старше.

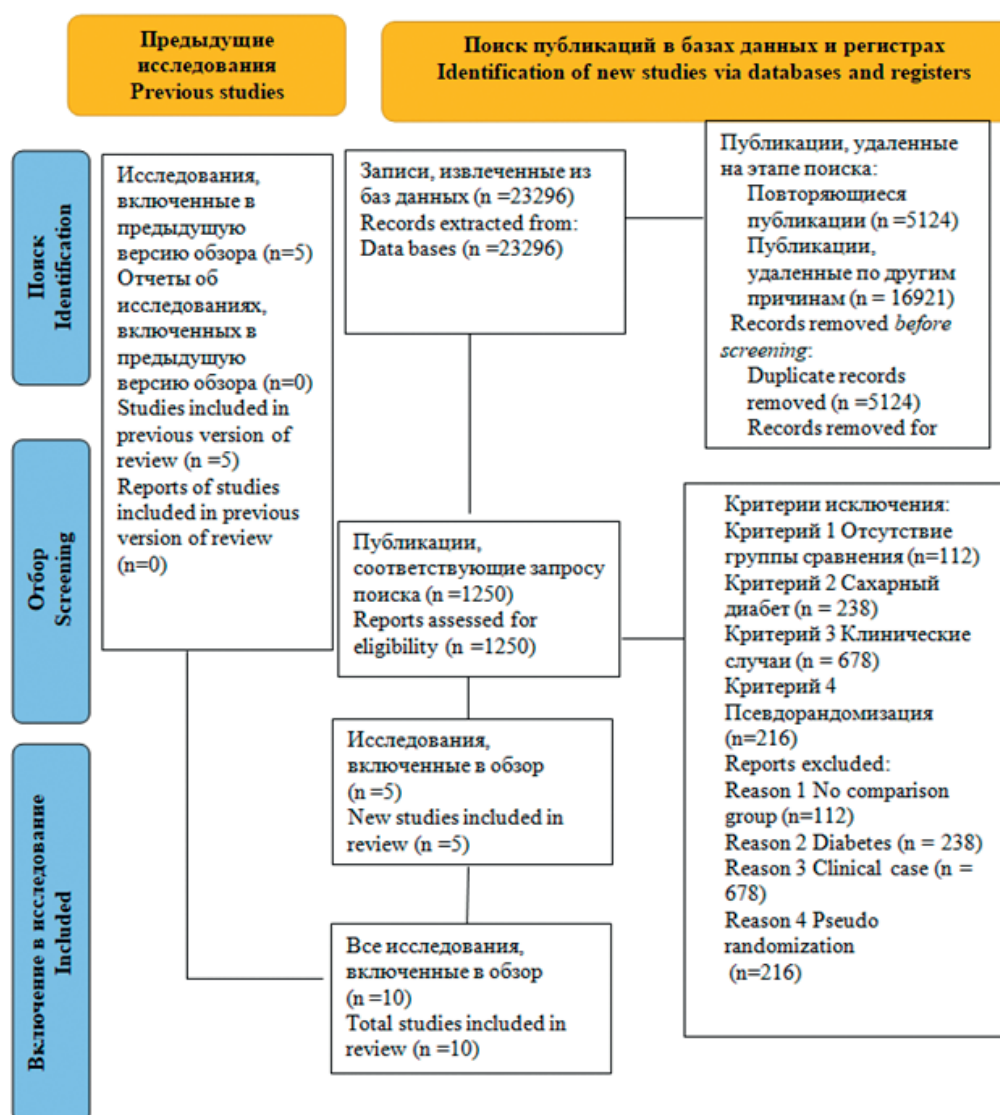
Статистическая обработка данных производилась в программе Review Manager версия 5.4 для Windows (<https://training.cochrane.org>). Для визуализации результатов, полученных в ходе работы, использовался график Forestplot. Блок-схема отбора публикаций создана с помощью инструмента PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis), www.prisma-statement.org. Гетерогенность полученных данных оценивалась с помощью Cochran Q и I^2 тестов.

Рисунок 1.

Блок-схема отбора публикаций.

Figure 1.

Flow chart for study selection.



Ввиду неоднородности исследований типа «случай – контроль» и, напротив, гомогенности когортных исследований для проведения мета-анализа выбран метод Mantel-Haenszel для случайных и фиксированных эффектов. Проводились расчеты стандартного отклонения для натурального логарифма отношения шансов, отношение шансов для каждого отдельного исследования и 95% доверительных интервалов к ним. Доверительные интервалы рассчитывали для дихотомических данных в соответствии с Кокрановским справочником по систематическим обзорам. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование из 23296 публикаций при учете критериев включения и исключения были отобраны и включены 10 публикаций общей мощностью 47145 пациентов с COVID-19 [2, 3, 12, 13, 15–20]. Во всех исследованиях дан-

ные были анализированы ретроспективно (рисунк 1).

Удельный вес пациентов с туберкулезом легких среди пациентов с COVID-19 во включенных в мета-анализ 10 исследованиях находился в пределах от 0,24% до 21,32% (таблица 1). Данные о самой высокой доле пациентов с туберкулезом (21,32%) представлены в Филиппинском исследовании [3]. В 3 исследованиях доля пациентов с туберкулезом среди пациентов с COVID-19 ниже 0,5%, в 6 исследованиях – колеблется от 1,26% до 4,47%. Среднее значение удельного веса пациентов с туберкулезом среди пациентов с COVID-19 составило 3,79%, средний возраст пациентов – $54,9 \pm 6,2$ лет. Риск летального исхода в группе лиц с COVID-19 в популяции больных туберкулезом был в 2,24 [ДИ 1,46–3,43] раза выше, чем среди населения, не болеющего туберкулезом (рисунк 2). Между исследованиями наблюдалась незначительная гетерогенность ($I^2 = 36\%$).

Исследование Study	Мощность исследования Power	Опыт Patients with tuberculosis n/N	Контроль Patients without tuberculosis n/N	Средний возраст (лет) Average age (years)	Отноше- ние шансов Odds ratio	95% ДИ 95% confidence interval
Boulle et al. 2021	22308	343/26	21965/599	63,0	2,78	1,90 – 4,06
Chen et al. 2020	203	4/0	199/26	54,0	0,73	0,04 – 13,22
Du et al. 2020	179	8/0	171/21	57,6	0,41	0,02 – 6,94
Ibrahim et al. 2020	45	2/1	43/6	43	3,58	0,05 – 76,56
Lee et al. 2020	7339	28/4	7311/223	47,1	4,68	1,18 – 13,54
Li et al. 2021	2924	52/8	2872/249	61,8	1,77	0,72 – 3,82
Liu et al. 2020	1190	15/5	1175/157	57,0	2,49	0,70 – 7,34
Maciel et al. 2020	420	1/0	419/220	56,9	0,22	0,01 – 13,50
Молочков А.В. с соавт. 2020 Molochkov et al. 2020	12007	59/3	11948/996	56,5	0,46	0,14 – 1,22
Sy et al. 2020	530	106/18	424/32	48,9	2,17	1,40 – 3,37
Итого (95% ДИ) Total (95% confidence interval)	47145	618/65	46527/2529	54,9	2,24	1,46 – 3,43
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.14$; $\chi^2 = 14.14$, $df = 9$ ($P = 0.12$); $I^2 = 36\%$ Test for overall effect: $Z = 3.72$ ($P = 0.0002$)						

Таблица 1.

Показатели биохимического анализа крови у больных тяжелой пневмонией при гриппе A/H1N1 Me (Q1; Q3)).

Table 1.

Biochemical profile in the patients with severe influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia.

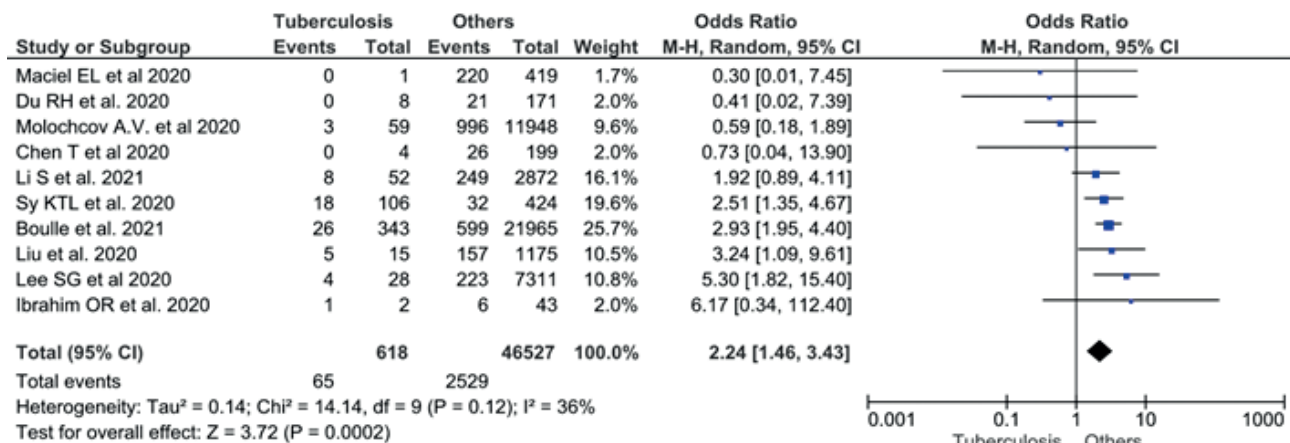


Рисунок 2.

Влияние туберкулеза на смертность у пациентов с COVID-19.

Figure 2.

The impact of tuberculosis on mortality in patients with COVID-19.

Обсуждение

Туберкулез двукратно увеличивает риск летального исхода COVID-19. Однако полученные данные не могут исключить в полной мере влияния на исход других сопутствующих патологий, таких как сердечно-сосудистая коморбидность, онкологические заболевания, хронические заболевания почек, ожирение [21–25]. Во многих исследованиях приведены данные о таких факторах риска, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий и ожирение, которые встречались существенно чаще в случае неблагоприятного исхода [26–28].

Известно, что риск летального исхода при COVID-19 возрастает у лиц пожилого возраста [29, 30]. Как и в основной популяции, среди популяции больных туберкулезом COVID-19 чаще болели лица старших возрастных групп, что согласуется с исследованиями других авторов. Так, исследование Visca D и соавторов свидетельствует о том, что у пожилых людей старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями с большей вероятностью присоединится COVID-19, а у людей с туберкулезом, ко-инфекцией туберкулез – ВИЧ-инфекция или хроническим заболеванием легких, кроме того, с большей вероятностью разовьются тяжелые последствия в отдаленной перспективе [31]. Однако, по данным южноафриканских исследователей, в странах, где среди молодых людей широко распространены курение, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, ко-инфекция ВИЧ – туберкулез, показатели смертности могут быть высокими, несмотря на молодой возраст [32, 33].

По мнению исследователей, у больных с множественной лекарственной устойчивостью

Mycobacterium tuberculosis можно ожидать более высоких показателей смертности [4].

Относительный риск смертности у пациентов с COVID-19, страдающих туберкулезом, имеет близкую величину к относительному риску смертности у пациентов с COVID-19, имеющих диабет, гипертензию или другие сердечно-сосудистые заболевания, которые, как известно, отрицательно влияют на прогноз у пациентов с COVID-19 [1, 5, 33].

Наш систематический обзор имеет несколько ограничений. Из-за динамичного характера пандемии и задержки между сбором данных и публикацией результатов большинство исследований предоставляют информацию за первые месяцы 2020 года и из регионов, которые были серьезно затронуты ранее. Таким образом, цифры могут не полностью отражать данные о пациентах из всех географических местоположений. Кроме того, большинство включенных исследований имели ретроспективный характер. Мы не можем исключить завышение оценки из-за отсутствия корректировки на потенциальные факторы риска, такие как возраст, ВИЧ-статус, другие сопутствующие заболевания или другие характеристики пациента, поскольку мы сосредоточились на одномерных оценках. В частности, только в одном южноафриканском исследовании представленные данные о частоте туберкулеза были стратифицированы по ВИЧ-статусу [32]. Масштабное популяционное исследование Nabity SA и соавторов с мощностью 3402713 человек в проведенный мета-анализ не было включено, потому что сравнение в данном исследовании проводилось с неблагоприятными исходами у больных туберкулезом до пандемии COVID-19. В этом исследовании средний возраст больных ТБ/COVID-19 составил

58,0 лет. Авторы установили, что случаи смерти при COVID-19 на фоне туберкулеза, наступившей в пределах 120 дней с момента начала заболевания, регистрировались в 16 раз чаще [ДИ 9,5–25,7]; наступившей в пределах 90 дней – в 18,8 раза чаще [ДИ 10,4–30,1], в пределах 60 дней – в 19,6 раза чаще [ДИ 9,8–33,1], в пределах 30 дней – в 23 раза чаще [ДИ 10,8–41,2]. Ученые связывают это с наличием сопутствующей коморбидности и отдаленны-

ми последствиями COVID-19, влияние которых требует дальнейшего изучения [34].

Заключение

Активный туберкулез легких значительно увеличивает риск летального исхода, связанный с COVID-19. Риск смертности при COVID-19 на фоне туберкулезной инфекции выше в 2,24 [ДИ 1,46–3,43] раза, чем в основной популяции населения, не болеющей туберкулезом.

Литература:

1. WHO. *Global tuberculosis report 2021*. Ссылка активна на 02.03.2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Western Cape Department of Health in collaboration with the National Institute for Communicable Diseases, South Africa. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2005-e2015. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198>
3. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(12):902-907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1806353>
4. WHO. *World Health Organization (WHO) Information Note. Tuberculosis and COVID-19*. Ссылка активна на 02.03.2022. <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tbcovid-19.pdf>
5. Zumla A, Marais BJ, McHugh TD, Maeurer M, Zumla A, Kapata N, Ntouni F, Chanda-Kapata P, Mfinanga S, Centis R, Cirillo DM, Petersen E, Hui DS, Ippolito G, Leung CC, Migliori GB, Tiberi S. COVID-19 and tuberculosis-threats and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):757-760. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0387>
6. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001708. <https://doi.org/10.1183/13993003.01708-2020>
7. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
8. Oh TK, Song IA. Impact of coronavirus disease-2019 on chronic respiratory disease in South Korea: an NHIS COVID-19 database cohort study. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01387-1>
9. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alfenaar JW, Andrzejak C, Bachez P, Bart PA, Belilovski E, Cardoso-Landivar J, Centis R, D'Ambrosio L, Luiza De Souza-Galvão M, Domínguez-Castellano A, Dourmane S, Fréchet Jachym M, Froissart A, Giacomet V, Goletti D, Grard S, Gualano G, Izadifar A, Le Du D, Marín Royo M, Miazza-Stalder J, Motta I, Ong CWM, Palmieri F, Rivière F, Rodrigo T, Silva DR, Sánchez-Montalvá A, Saporiti M, Scarpellini P, Schlemmer F, Spanevello A, Sumarokova E, Tabernero E, Tambyah PA, Tiberi S, Torre A, Visca D, Zabaleta Murguiondo M, Sotgiu G, Migliori GB. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
10. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, Lipani F, Palmieri F, Sánchez-Montalvá A, Pontali E, Sotgiu G, Spanevello A, Stochino C, Tabernero E, Tadolini M, van den Boom M, Villa S, Visca D, Migliori GB. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-240. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>
11. Kumar MS, Surendran D, Manu MS, Rakesh PS, Balakrishnan S. Mortality due to TB-COVID-19 coinfection in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(3):250-151.
12. Li S, Lin Y, Zhu T, Fan M, Xu S, Qiu W, Chen C, Li L, Wang Y, Yan J, Wong J, Naing L, Xu S. Development and external evaluation of predictions models for mortality of COVID-19 patients using machine learning method. *Neural Comput Appl*. 2021;1-10. <https://doi.org/10.1007/s00521-020-05592-1>
13. Lee SG, Park GU, Moon YR, Sung K. Clinical Characteristics and Risk Factors for Fatality and Severity in Patients with Coronavirus Disease in Korea: A Nationwide Population-Based Retrospective Study Using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) Database. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):8559. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228559>
14. Martinez EZ, Aragon DC, Pontes CM, Nunes AA, Maciel ELN, Jabor P, Zandonade E. Comorbidities and the risk of death among individuals infected by COVID-19 in Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e01382021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0138-2021>
15. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, Chen X, Luo M, Liang K, Gao S, Zhang Y, Deng L, Xiong Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):1788-1795. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa089>
16. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, Guo GY, Du J, Zheng CL, Zhu Q, Hu M, Li XY, Peng P, Shi HZ. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000524. <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
17. Ibrahim OR, Suleiman BM, Abdullahi SB, Oloyede T, Sanda A, Gbadamosi MS, Yusuf BO, Iliyasu RY, Ibrahim LM, Danladi Dawud A, Bashir SS, Okonta NE, Umar WF, Tekobo AG, Abubakar MS, Aminu BT, Ibrahim SO, Olaosebikan R, Mokuolu OA. Epidemiology of COVID-19 and Predictors of Outcome in Nigeria: A Single-Center Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2376-2381. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0759>
18. Liu SJ, Cheng F, Yang XY. A study of laboratory confirmed cases between laboratory indexes and clinical classification of 342 cases with coronavirus disease 2019 in Ezhou. *Lab Med*. 2020;6: 551-556.
19. Maciel EL, Jabor P, Gonçalves Júnior E, Tristão-Sá R, Lima RCD, Reis-Santos B, Lira P, Bussinguer ECA, Zandonade E. Factors associated with COVID-19 hospital deaths in Espírito Santo, Brazil, 2020. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(4):e2020413. <https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000400022>
20. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулькарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):1–10.
21. Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, Emami A, Pirbonyeh N. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241265>
22. Petrone L, Petruccioli E, Vanini V, Cuzzi G, Gualano G, Vittozzi P, Nicastrì E, Maffongelli G, Grifoni A, Sette A, Ippolito G, Migliori GB, Palmieri F, Goletti D. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2021;113 Suppl 1:S82-S87. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.090>
23. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, Stamatelopoulou K, Dimopoulos MA, Caforio ALP, Georgiopoulos G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13362. <https://doi.org/10.1111/eci.13362>
24. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>

25. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):283-287. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.016>.
26. Mwananyanda L, Gill CJ, MacLeod W, Kwenda G, Pieciak R, Mupila Z, Lapidot R, Mupeta F, Forman L, Ziko L, Etter L, Thea D. Covid-19 deaths in Africa: prospective systematic postmortem surveillance study. *BMJ*. 2021;372:n334. <https://doi.org/10.1136/bmj.n334>
27. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243191>
28. Ahmed N, Hamid S, Memon MA. Relationship of Prior Pulmonary Tuberculosis With The Occurrence Of Covid-19 Pneumonia: Review Of 500 Plus HRCT Chest Scans From Two Different Centres Of Sindh, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021;33(3):368-375.
29. Mesas AE, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, Martínez-Vizcaíno V. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>
30. Martinez EZ, Aragon DC, Pontes CM, Nunes AA, Maciel ELN, Jabor P, Zandonade E. Comorbidities and the risk of death among individuals infected by COVID-19 in Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e01382021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0138-2021>
31. Dave JA, Tamuhla T, Tiffin N, Levitt NS, Ross IL, Toet W, Davies MA, Boule A, Coetzee A, Raubenheimer PJ. Risk factors for COVID-19 hospitalisation and death in people living with diabetes: A virtual cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;177:108925. <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2021.108925>
32. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1133-1142. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>
33. Visca D, Ong C, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, Mueller J, Mueller P, Duarte R, Dalcolmo M, Sotgiu G, Migliori GB, Goletti D. (2021). Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
34. Nabity SA, Han E, Lowenthal P, Henry H, Okoye N, Chakrabarty M, Chitnis AS, Kadakia A, Villarino E, Low J, Higashi J, Barry PM, Jain S, Flood J. Sociodemographic Characteristics, Comorbidities, and Mortality Among Persons Diagnosed With Tuberculosis and COVID-19 in Close Succession in California, 2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2136853. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36853>

References:

1. WHO. *Global tuberculosis report 2021*. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. Accessed: 02 March 2022.
2. Western Cape Department of Health in collaboration with the National Institute for Communicable Diseases, South Africa. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e2005-e2015. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198>
3. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(12):902-907. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1806353>
4. WHO. *World Health Organization (WHO) Information Note. Tuberculosis and COVID-19*. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tbcovid-19.pdf>. Accessed : 02 March 2022.
5. Zumla A, Marais BJ, McHugh TD, Maeurer M, Zumla A, Kapata N, Ntouni F, Chanda-Kapata P, Mfinanga S, Centis R, Cirillo DM, Petersen E, Hui DS, Ippolito G, Leung CC, Migliori GB, Tiberi S. COVID-19 and tuberculosis-threats and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):757-760. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0387>
6. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001708. <https://doi.org/10.1183/13993003.01708-2020>
7. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
8. Oh TK, Song IA. Impact of coronavirus disease-2019 on chronic respiratory disease in South Korea: an NHIS COVID-19 database cohort study. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01387-1>
9. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alfenaar JW, Andréjak C, Bachez P, Bart PA, Belilovski E, Cardoso-Landivar J, Centis R, D'Ambrosio L, Luiza De Souza-Galvão M, Dominguez-Castellano A, Dourmane S, Fréchet Jachym M, Froissart A, Giacomet V, Goletti D, Grard S, Gualano G, Izadifar A, Le Du D, Marín Royo M, Mazza-Stalder J, Motta I, Ong CWM, Palmieri F, Rivière F, Rodrigo T, Silva DR, Sánchez-Montalvá A, Saporiti M, Scarpellini P, Schlemmer F, Spanevello A, Sumarokova E, Tabernero E, Tambyah PA, Tiberi S, Torre A, Visca D, Zabaleta Murguiondo M, Sotgiu G, Migliori GB. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
10. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, Lipani F, Palmieri F, Sánchez-Montalvá A, Pontali E, Sotgiu G, Spanevello A, Stochino C, Tabernero E, Tadolini M, van den Boom M, Villa S, Visca D, Migliori GB. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-240. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>
11. Kumar MS, Surendran D, Manu MS, Rakesh PS, Balakrishnan S. Mortality due to TB-COVID-19 coinfection in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(3):250-151.
12. Li S, Lin Y, Zhu T, Fan M, Xu S, Qiu W, Chen C, Li L, Wang Y, Yan J, Wong J, Naing L, Xu S. Development and external evaluation of predictions models for mortality of COVID-19 patients using machine learning method. *Neural Comput Appl*. 2021;1-10. <https://doi.org/10.1007/s00521-020-05592-1>
13. Lee SG, Park GU, Moon YR, Sung K. Clinical Characteristics and Risk Factors for Fatality and Severity in Patients with Coronavirus Disease in Korea: A Nationwide Population-Based Retrospective Study Using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) Database. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):8559. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228559>
14. Martinez EZ, Aragon DC, Pontes CM, Nunes AA, Maciel ELN, Jabor P, Zandonade E. Comorbidities and the risk of death among individuals infected by COVID-19 in Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e01382021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0138-2021>
15. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, Chen X, Luo M, Liang K, Gao S, Zhang Y, Deng L, Xiong Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):1788-1795. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa089>
16. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, Guo GY, Du J, Zheng CL, Zhu Q, Hu M, Li XY, Peng P, Shi HZ. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000524. <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
17. Ibrahim OR, Suleiman BM, Abdullahi SB, Oloyede T, Sanda A, Gbadamosi MS, Yusuf BO, Iliyasu RY, Ibrahim LM, Danladi Dawud A, Bashir SS, Okonta NE, Umar WF, Tekobo AG, Abubakar MS, Aminu BT, Ibrahim SO, Olaosebikan R, Mokuolu OA. Epidemiology of COVID-19 and Predictors of Outcome in Nigeria: A Single-Center Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2376-2381. <https://doi.org/10.1093/ajtmh.20-0759>
18. Liu SJ, Cheng F, Yang XY. A study of laboratory confirmed cases between laboratory indexes and clinical classification of 342 cases with corona virus disease 2019 in Ezhou. *Lab Med*. 2020;6 : 551-556.
19. Maciel EL, Jabor P, Gonçalves Júnior E, Tristão-Sá R, Lima RCD, Reis-Santos B, Lira P, Bussinger ECA, Zandonade E. Factors associated with COVID-19 hospital deaths in Espírito Santo, Brazil, 2020. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(4):e2020413. <https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000400022>
20. Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva E YU, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, Semenov D YU. Comorbidities and predicting the outcome of covid-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the moscow region. *Almanac of clinical medicine*. 2020;48(S1):1-10. (In Russ).

21. Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, Emami A, Pirbonyeh N. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241265>
22. Petrone L, Petruccioli E, Vanini V, Cuzzi G, Gualano G, Vittozzi P, Nicastri E, Maffongelli G, Grifoni A, Sette A, Ippolito G, Migliori GB, Palmieri F, Goletti D. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2021;113 Suppl 1:S82-S87. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.090>
23. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA, Caforio ALP, Georgiopoulos G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13362. <https://doi.org/10.1111/eci.13362>
24. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
25. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):283-287. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.016>
26. Mwananyanda L, Gill CJ, MacLeod W, Kwenda G, Pieciak R, Mupila Z, Lapidot R, Mupeta F, Forman L, Ziko L, Etter L, Thea D. Covid-19 deaths in Africa: prospective systematic postmortem surveillance study. *BMJ*. 2021;372:n334. <https://doi.org/10.1136/bmj.n334>
27. Dorjee K, Kim H, Bonomo E, Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243191>
28. Ahmed N, Hamid S, Memon MA. Relationship of Prior Pulmonary Tuberculosis With The Occurrence Of Covid-19 Pneumonia: Review Of 500 Plus HRCT Chest Scans From Two Different Centres Of Sindh, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021;33(3):368-375.
29. Mesas AE, Caverio-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, Martínez-Vizcaino V. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>
30. Martinez EZ, Aragon DC, Pontes CM, Nunes AA, Maciel ELN, Jabor P, Zandonade E. Comorbidities and the risk of death among individuals infected by COVID-19 in Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e01382021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0138-2021>
31. Dave JA, Tamuhla T, Tiffin N, Levitt NS, Ross IL, Toet W, Davies MA, Boule A, Coetzee A, Raubenheimer PJ. Risk factors for COVID-19 hospitalisation and death in people living with diabetes: A virtual cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;177:108925. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108925>
32. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1133-1142. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>
33. Visca D, Ong C, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, Mueller J, Mueller P, Duarte R, Dalcolmo M, Sotgiu G, Migliori GB, Goletti D. (2021). Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
34. Nabity SA, Han E, Lowenthal P, Henry H, Okoye N, Chakrabarty M, Chitnis AS, Kadakia A, Villarino E, Low J, Higashi J, Barry PM, Jain S, Flood J. Sociodemographic Characteristics, Comorbidities, and Mortality Among Persons Diagnosed With Tuberculosis and COVID-19 in Close Succession in California, 2020. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2136853. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36853>

Сведения об авторах

Лебедева Ирина Борисовна, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

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

ORCID: 0000-0002-3848-9206

Шмакова Мария Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3565-3215

Дроздова Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ результатов, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0001-9380-0901

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

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

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Authors

Dr. Irina B. Lebedeva, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-3848-9206

Dr. Maria A. Shmakova, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3565-3215

Prof. Olga M. Drozdova, MD, DSc, Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-9380-0901

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

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

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Статья поступила: 25.02.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Контент доступен под лицензией ССВУ 4.0.

Received: 25.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-86-91>

ДИНАМИКА ВАКЦИНАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ПРОТИВ COVID-19 В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

АРТЫМУК Н.В., ПАРФЁНОВА Я. А. *, ТАЧКОВА О.А.

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

Резюме

Цель. Оценить динамику вакцинации у беременных женщин в субъектах Сибирского федерального округа (СФО) против новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 за период с 29 октября 2021 по 26 ноября 2021 года.

Материалы и методы. На основании оперативных данных, предоставленных главными акушерами-гинекологами субъектов СФО, был проведен мониторинг и статистическая обработка данных вакцинации у 86859 беременных женщин с 29 октября 2021 года и 85600 женщин по 26 ноября 2021 года в 10 субъектах СФО.

Результаты. Установлено, что до наступления беременности в СФО на 29.10.2021 переболело НКИ COVID-19 всего 4056 (4,7%) женщин. На 26.11.2021 количество беременных женщин в СФО, переболевших этой инфекцией, значительно возросло и составило 5656 (6,6%) ($\chi^2 = 272,145$, $p < 0,001$). Количество вакцинированных беременных увеличилось с 4185 (4,8%) до 8318 (9,7%) ($\chi^2 = 1331,063$, $p < 0,001$). На 26.11.2021 зарегистрировано снижение доли вакцинированных на этапе прекоцепции – с 4,6% до 4,0% ($p < 0,001$), но увеличилось ко-

личество вакцинированных при беременности: до 22 недель беременности – с 0,7% до 1,3% ($p < 0,001$) и после 22 недель – с 1,6% до 4,4% ($p < 0,001$). Наиболее активно вакцинация проводилась в республике Тыва и в Иркутской области ($p < 0,01$).

Заключение. Доля беременных женщин, перенесших НКИ COVID-19 или вакцинированных в субъектах СФО, возросла за период с 29 октября 2021 по 26 ноября 2021 года с 16,4% до 23,9%, но ее темпы явно недостаточны для формирования коллективного иммунитета и снижения материнской смертности от НКИ COVID-19 в ближайшее время. При вакцинации 8318 беременных женщин против НКИ COVID-19 серьезных нежелательных событий не зарегистрировано.

Ключевые слова: вакцинация, Гам-КО-ВИД-Вак (Спутник V), беременные, COVID-19, Сибирский федеральный округ.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Артымук Н.В., Парфёнова Я.А., Тачкова О.А. Динамика вакцинации беременных против COVID-19 в Сибирском федеральном округе. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 86-91. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-86-91>

*Корреспонденцию адресовать:

Парфёнова Яна Андреевна, 650056, Россия, г. Кемерово, Ворошилова ул., д. 22а, E-mail: yanachka_titova@list.ru
© Артымук Н.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

TRENDS OF VACCINATION AGAINST COVID-19 AMONG PREGNANT WOMEN IN SIBERIA

NATALIA V. ARTYMUК, YANA A. PARFENOVA *, OLGA A. TACHKOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the trends of vaccination against COVID-19 among pregnant women in Siberia for the period from October 29, 2021 to November 26, 2021.

Materials and Methods. The vaccination data have been collected from official records from October 29, 2021 (86,859 pregnant women) and November 26, 2021 (85,600 pregnant women) in 10 regions of Siberia.

Results. Before the pregnancy onset, as of October 29, 2021, only 4,056 (4.7%) women had past medical history of COVID-19. These numbers have significantly increased to November 26, 2021 (5,656, 6.6%, $p < 0.001$). The number of vaccinated pregnant women increased from 4,185 (4.8%) to 8,318 (9.7%) ($p < 0.001$). As of November 26, 2021, we registered a reduced proportion of women vaccinated at the preconception stage (from 4.6% to 4.0%, $p <$

0.001), yet the number of vaccinated pregnant women raised both before (from 0.7% to 1.3 %, $p < 0.001$) and after 22 weeks of pregnancy (from 1.6% to 2.3%, $p < 0.001$). The highest proportion of pregnant women was documented in the Tyva Republic and the Irkutsk Region ($p < 0.01$). Major vaccination-associated adverse events have not been reported.

Conclusions. The proportion of pregnant women recovered or vaccinated from COVID-19 increased from October 29, 2021 (16.4%) to November 26, 2021 (23.9%); however, this rate is clearly insufficient to reach herd immunity and reduce maternal mortality from COVID-19.

Keywords: vaccination, Sputnik V, pregnant women, COVID-19, Siberia.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Natalia V. Artyuk, Yana A. Parfenova, Olga A. Tachkova. Trends of vaccination against COVID-19 among pregnant women in Siberia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 86-91. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-86-91>

**Corresponding author:

Dr. Yana A. Parfenova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
©Natalia V. Artyuk, et al.

Введение

Многолетними наблюдениями показано, что при беременности возникает предрасположенность к респираторным вирусным инфекциям. Обобщенные данные свидетельствуют, что во время ежегодных эпидемических вспышек заболеваемость беременных весьма высока и превышает в 2 раза заболеваемость небеременных [1]. Несмотря на сходство последовательности РНК, около 79% с SARS-CoV и 59% с MERS-CoV, новая инфекция SARS-CoV-2, по-видимому, имеет более доброкачественное клиническое течение при поражении беременных женщин [2]. В настоящее время общепризнано, что новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 у беременных женщин течет в целом более мягко, чем в общей популяции, но более агрессивно, чем у небеременных женщин репродуктивного возраста [3, 4, 5, 6]. Более того, у беременных с COVID-19 возможно внезапное развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания [7]. Доказано, что беременность является фактором риска тяжелого течения заболевания, а НКИ COVID-19 оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и ее исход, являясь основной причиной материнской смертности [8, 9].

Исходя из известных сведений о влиянии вакцин от COVID-19 на акушерские и перинатальные исходы, нет данных о том, что эти вакцины представляют опасность для беременных женщин или их плода. В ходе изучения репродуктивной токсичности на животных не установлено отрицательного влияния вакцин на течение беременности, эмбриофетальное развитие потомства [10, 11]. В связи с этим, согласно инструкции к препарату Гам-КОВИД-Вак от 25.06.2021, применение данной вакцины стало возможным при беременности после 22 недель в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода [12].

Цель исследования

Оценить динамику вакцинации у беременных женщин в субъектах Сибирского федерального округа (СФО) против НКИ COVID-19 за период с 29 октября 2021 по 26 ноября 2021 года.

Материалы и методы

На основании оперативных данных, предоставленных главными акушерами-гинекологами

ми субъектов СФО, был проведен мониторинг вакцинации у 86859 беременных женщин с 29 октября 2021 года и 85600 женщин по 26 ноября 2021 года в 10 субъектах СФО. Статистическая обработка полученных данных проведена с применением ППП Microsoft Excel 2007. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты

В субъектах СФО на 29.10.2021, в соответствии с предоставленными данными, на учете по беременности состояло 86859 женщин, на 26.11.2021 – 85600 женщин. Количество беременных женщин, перенесших COVID-19 и вакцинированных против COVID-19 в субъектах СФО, представлено в **таблице 1**.

До наступления беременности в СФО на 29.10.2021 переболело НКИ COVID-19 4056 (4,7%) женщин. Данный показатель значительно различался в субъектах СФО: от 0,2% в Новосибирской области до 10,7% в республике Алтай. На 26.11.2021 количество беременных женщин, переболевших этой инфекцией, значительно возросло и составило 5656 (6,6%) ($\chi^2 = 272,145$, $p < 0,001$). При этом количество вакцинированных беременных увеличилось с 4185 (4,8%) до 8318 (9,7%) ($\chi^2 = 1331,063$, $p < 0,001$). При вакцинации во время беременности у 8318 женщин ни в одном случае не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Основными поводами для отказа от вакцинации являлся страх перед осложнениями беременности и боязнь неблагоприятного воздействия вакцины на состояние плода.

Доля переболевших и вакцинированных беременных на этапе прекоцепции, до и после

Таблица 1.

Количество беременных женщин, перенесших COVID-19 и вакцинированных против COVID-19 в субъектах СФО.

Table 1.

Number of pregnant women either recovered from or vaccinated against COVID-19 in Siberia.

Субъект Region	Количество переболевших беременных COVID-19 < 6 мес., n (%) Number of pregnant women recovered from COVID-19 in the recent 6 months, n (%)			Количество вакцинированных беременных, n (%) Number of vaccinated pregnant women, n (%)		
	29.10.21	26.11.21	χ^2 , p	29.10.21	26.11.21	χ^2 , p
Кемеровская область Kemerovo Region	504 (3,9%)	598 (4,6%)	$\chi^2 = 6.846$ $p = 0.009$	951 (7,4%)	1333 (10,2%)	$\chi^2 = 71.483$ $p < 0.001$
Новосибирская область Novosibirsk Region	35 (0,2%)	38 (0,2%)	$\chi^2 = 0.139$ $p = 0.987$	20 (0,1%)	42 (0,2%)	$\chi^2 = 11.260$ $p = 0.011$
Омская область Omsk Region	440 (4,9%)	581 (6,8%)	$\chi^2 = 32.869$ $p < 0.001$	211 (2,4%)	1010 (11,9%)	$\chi^2 = 524.836$ $p < 0.001$
Томская область Tomsk Region	348 (7,5%)	421 (8,7%)	$\chi^2 = 3.563$ $p = 0.06$	113 (2,4%)	174 (3,6%)	$\chi^2 = 11.329$ $p = 0.011$
Иркутская область Irkutsk Region	862 (7,4%)	1345 (10%)	$\chi^2 = 98.545$ $p < 0.001$	885 (7,6%)	1629 (12,1%)	$\chi^2 = 114.720$ $p < 0.001$
Красноярский край Krasnoyarsk Region	802 (5,8%)	1092 (7,4%)	$\chi^2 = 26.289$ $p < 0.001$	570 (4,1%)	1010 (6,8%)	$\chi^2 = 801.080$ $p < 0.001$
Алтайский край Altai Region	621 (6,9%)	874 (18%)	$\chi^2 = 307.296$ $p < 0.001$	812 (9,2%)	1981 (40,8%)	$\chi^2 = 1212.205$ $p < 0.001$
Республика Алтай Altai Republic	167 (10,7%)	214 (14%)	$\chi^2 = 7.665$ $p = 0.054$	56 (3,6%)	146 (9,5%)	$\chi^2 = 39.793$ $p < 0.001$
Республика Тыва Tyva Republic	157 (4,8%)	225 (7,1%)	$\chi^2 = 148.476$ $p < 0.001$	402 (12,4%)	699 (21,9%)	$\chi^2 = 472.818$ $p < 0.001$
Республика Хакасия Republic of Khakassia	120 (4,6%)	268 (10%)	$\chi^2 = 1049.29$ $p < 0.001$	165 (6,3%)	294 (11%)	$\chi^2 = 41.697$ $p < 0.001$
Всего Total	4056 (4,7%)	5656 (6,6%)	$\chi^2 = 272.145$ $p < 0.001$	4185 (4,8%)	8318 (9,7%)	$\chi^2 = 1331.063$ $p < 0.001$

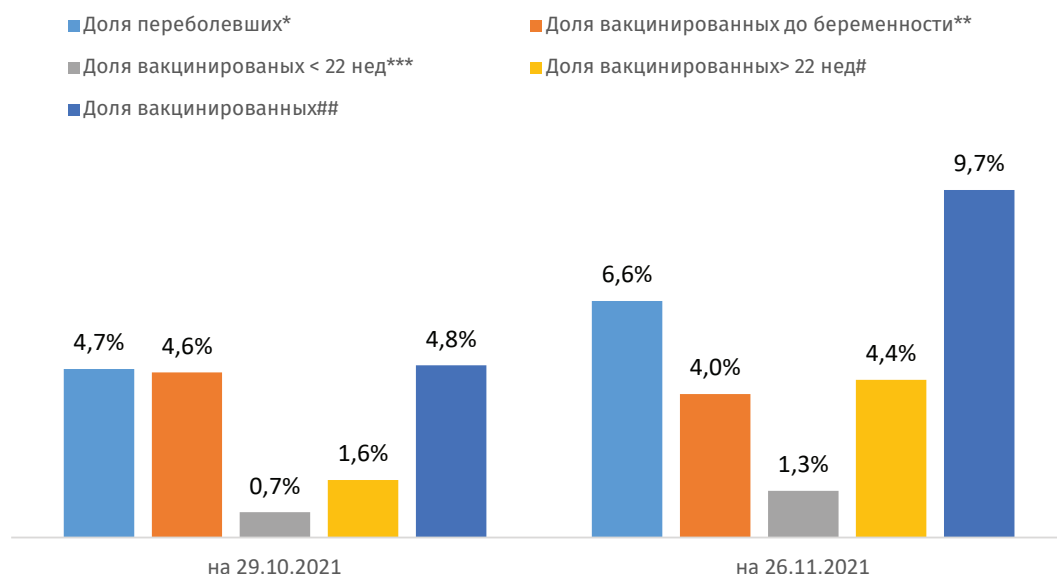


Рисунок 1.

Доля переболевших и вакцинированных беременных на этапе прекоцепции, до и после 22 недель в субъектах СФО на 29.10.2021 и 26.11.2021.

Figure 1.

Proportions of recovered and vaccinated pregnant women at the preconception stage before and after 22 weeks of pregnancy in Siberia by 10/29/2021 and 11/26/2021.

Примечание:

* $p < 0.001$ – между долей переболевших на 29.10.2021 и на 26.11.2021

** $p < 0.001$ – между долей вакцинированных до беременности на 29.10.2021 и на 26.11.2021

*** $p < 0.001$ – между долей вакцинированных при беременности в сроке < 22 недель на 29.10.2021 и на 26.11.2021

$p < 0.001$ – между долей вакцинированных при беременности в сроке > 22 недель на 29.10.2021 и на 26.11.2021

$p < 0.001$ – между долей вакцинированных при беременности на 29.10.2021 и на 26.11.2021

Note:

* $p < 0.001$ between the proportions of recovered women by 10/29/2021 and 11/26/2021

** $p < 0.001$ between the proportions of vaccinated women before pregnancy by 10/29/2021 and 11/26/2021

*** $p < 0.001$ between the proportions of vaccinated women during pregnancy at < 22 weeks of pregnancy by 10/29/2021 and 11/26/2021

$p < 0.001$ between the proportions of vaccinated women at > 22 weeks of pregnancy by 10/29/2021 and 11/26/2021

$p < 0.001$ between the proportions of vaccinated women during pregnancy by 10/29/2021 and 11/26/2021

22 недель в субъектах СФО на 29.10.2021 и 26.11.2021 представлена на **рисунке 1**.

На 26.11.2021 зарегистрировано некоторое уменьшение доли вакцинированных на этапе прекоцепции – с 4,6% до 4,0% ($p < 0,001$), при этом значительно увеличилось количество вакцинированных при беременности: до 22 недель беременности – с 0,7% до 1,3% ($p < 0,001$) и после 22 недель беременности – с 1,6% до 4,4% ($p < 0,001$).

Статистически значимое увеличение доли вакцинированных за период 29.10.2021 – 26.11.2021 зарегистрировано во всех субъектах СФО ($p < 0,001$). Наиболее активно вакцинация беременных проводится в республике Тыва: на 29.10.21 – 5,9% и на 26.11.21 – 11,3% и Иркутской области: 4,1% и 7,1% ($p < 0,01$).

Обсуждение

Единственным доказанным способом специфической профилактики инфекционного заболевания является вакцинация [11]. Общеизвестно, что вакцинация во время беременности – это одна из наиболее эффективных и перспективных стратегий предотвращения заболеваемости

и смертности от инфекционных причин среди беременных женщин. Высокая эффективность и безопасность вакцинации беременных женщин были показаны для ряда важных инфекций, таких как грипп, коклюш, столбняк. По мере накопления данных об эффективности и безопасности вакцинопрофилактики НКИ COVID-19 во время беременности все большее число стран включает ее в приоритетные программы вакцинации [12, 13]. Проведенное нами исследование показало отсутствие серьезных нежелательных событий при проведении вакцинации против COVID-19 у 8318 беременных женщин. Тем не менее, основной причиной отказа от вакцинации являлась именно боязнь неблагоприятного влияния вакцины на течение и исход беременности.

Более того, в целом, исходя из известных данных о влиянии вакцин от COVID-19 на акушерские и перинатальные исходы, нет информации о том, что доступные в настоящее время вакцины представляют какую-либо опасность для беременных женщин или плода, поэтому иностранные национальные ассоциации рекомендуют вакцинацию от COVID-19 беременным женщинам и

женщинам в период лактации [10, 12, 13]. В России вакцинация беременных женщин была разрешена с июня 2021 г. вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), поскольку в доклинических исследованиях не было выявлено негативного влияния Гам-КОВИД-Вак на течение беременности и развитие потомства у животных [14]. В настоящее время применение этой вакцины рекомендовано на этапе планирования беременности, поскольку доказано отсутствие ее влияния на фертильность как у женщин, так и у мужчин [15, 16, 17]. Сухих Г.Т. и соавт. (2021) были собраны данные о 773 женщинах, вакцинированных от COVID-19 во время беременности, предоставленные 26 субъектами РФ. В результате проведенного исследования показано, что частота выкидышей и пороков развития плода в этой группе соответствовала популяционным данным [11].

Результаты проведенного нами исследования показали крайне низкий процент прекоцепционной специфической профилактики у беременных женщин СФО – 4,6%, который не имел тенденции к росту в течение месяца, несмотря на имеющиеся исследования, показавшие безопасность вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) на прегравидарном этапе [16, 17]. Заре-

гистрирована положительная динамика вакцинации у беременных в большинстве субъектов СФО. Доля случайно вакцинированных женщин до 22 недель беременности увеличилась с 0,7% до 1,3%, а после 22 недель – с 1,6% до 4,4% женщин. При этом доля беременных женщин, перенесших НКИ COVID-19, или вакцинированных в субъектах СФО, возросла за период с 29 октября 2021 по 26 ноября 2021 года с 16,4% до 23,9%.

Таким образом, доля беременных женщин, перенесших НКИ COVID-19 в субъектах СФО в течение последних шести месяцев или вакцинированных, крайне мала и составляет всего 23,9%. Доля вакцинированных беременных после 22 недель в течение месяца удвоилась, однако зарегистрированная положительная динамика вакцинации беременных в большинстве субъектов СФО пока недостаточна для формирования коллективного иммунитета и снижения материнской смертности от НКИ COVID-19 в ближайшие месяцы. Серьезных нежелательных событий при вакцинации от COVID-19 у 8318 беременных женщин не зарегистрировано. Необходима разработка комплекса организационных мероприятий, направленных на повышение комплаентности к вакцинации на этапе планирования беременности.

Литература:

- Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. *Групп и беременность*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 143 с.
- Dashraath P, Wong JLI, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su LL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521-531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
- Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:48-54. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>
- Artymuk NV, Surina MN, Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Filippov OS. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;1-4. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1881954>
- Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be downplayed. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):815-816. <https://doi.org/10.1111/aogs.13900>
- Collin J, Byström E, Camahan A, Ahme M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):819-822. <https://doi.org/10.1111/aogs.13901>
- Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020 Jul;136(1):52-55. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003950>
- Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
- Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, Riso FM, Romano F, Wiesenfeld U, Levi-D'Ancona R, Ronfani L, Ricci G. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):36-46. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>
- Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):408-414. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004290>
- Сухих Г.Т., Долгушина Н.В., Шамаков Р.Г., Климов В.А., Яроцкая Е.Л. Исходы беременности у пациенток, вакцинированных от COVID-19 во время беременности: предварительные данные. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:5-8. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.5-8>
- RANZCOG. COVID-19 Vaccination in Pregnant and Breastfeeding Women. 2021. Ссылка активна на 08.01.2022 <https://ranzco.org.au/state-guidelines/covid-19-statement/covid-19-vaccination-information>
- Шипицына Е.В., Ширшова Н.Ю., Коган И.Ю. Вакцинация во время беременности: настоящее и будущее. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:9-16. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.9-16>
- Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 4 (05.07.2021). Ссылка активна на 08.01.2022. https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf
- Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5 (28.12.2021). Ссылка активна 08.01.2022. https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf
- Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:81-86. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86>
- Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:88-94. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.88-94>

References:

1. Belokrinitskaya TE, Shapovalov KG. *Gripp i beremennost'*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 143 p. (In Russ).
2. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su LL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521-531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
3. Belokrinitskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and far east. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;2:48-54. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>
4. Artymuk NV, Surina MN, Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Filippov OS. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;1-4. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1881954>
5. Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be downplayed. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):815-816. <https://doi.org/10.1111/aogs.13900>
6. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahme M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):819-822. <https://doi.org/10.1111/aogs.13901>
7. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020 Jul;136(1):52-55. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003950>
8. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
9. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, Riso FM, Romano F, Wiesenfeld U, Levi-D'Ancona R, Ronfani L, Ricci G. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):36-46. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>
10. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):408-414. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004290>
11. Sukhikh GT, Dolgushina NV, Shmakov RG, Klimov VA, Yarotskaya EL. Pregnancy outcomes after maternal covid-19 vaccination during pregnancy: preliminary. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;11:5-8 (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.5-8>
12. RANZCOG. COVID-19 Vaccination in Pregnant and Breastfeeding Women. 2021. Available at: <https://ranzco.org.au/statementsguidelines/covid-19-statement/covid-19-vaccination-information>. Accessed: 31 January, 2022.
13. Shipitsyna EV, Shirshova NY, Kogan IY. Vaccination during pregnancy: present and future. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;11:9-16 (In Russ). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.9-16>
14. Organizatsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi beremennym, rozhentsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. Metodicheskie rekomendatsii. Versiya 4 (05.07.2021). (In Russ). Available at: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf. Accessed: 31 January, 2022.
15. Organizatsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi beremennym, rozhentsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. Metodicheskie rekomendatsii. Versiya 5 (28.12.2021). (In Russ). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf. Accessed: 31 January, 2022.
16. Dolgushina NV, Drapkina YuS, Krechetova LV, Ivanets TYu, Menzhinskaya IV, Gus AI, Bayramova GR, Sukhikh GT. GAM-COVID-VAC (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on ovarian reserve in reproductive-age women. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;7:81-86. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86>
17. Drapkina YuS, Dolgushina NV, Shatylko TV, Nikolaeva MA, Menzhinskaya IV, Ivanets TYu, Krechetova LV, Krasny AM, Gamidov SI, Bayramova GR, Sukhikh GT. The Gam-COVID-Vaccine (Sputnik V) does not adversely affect spermatogenesis in men. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;7:88-94. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86>

Сведения об авторах

Артмук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: научное руководство исследованием, определение концепции статьи, редактирование публикации.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Парфёнова Яна Андреевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование публикации.

ORCID: 0000-0003-2378-9078

Тачкова Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: определение концепции статьи, редактирование публикации.

ORCID: 0000-0002-6537-3460

Статья поступила: 10.01.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Natalia V. Artymuk, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Yana A. Parfenova, MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-2378-9078

Dr. Olga A. Tachkova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-6537-3460

Received: 10.01.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-92-101>

ДИСФУНКЦИЯ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

РЕМНЁВА О.В. *, ИВАНЮК И.С., ГАЛЬЧЕНКО А.И.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Дисфункция тазового дна (ДТД) является тревожной проблемой, которая затрагивает многих женщин. Это состояние возникает в результате повреждения соединительной ткани связочного аппарата тазового дна. Дисфункция тазового дна является многофакторным заболеванием. С жалобами, вызванными данным состоянием, пациентки часто обращаются к врачам разных специальностей, что обуславливает различия статистических данных. Вагинальные роды напрямую связаны с появлением патологии тазового дна, чаще недержания мочи, пролапса и недержания кала. Хроническое повышение внутрибрюшного давления, повреждение нервов и сопутствующие заболевания у людей с ожирением способствуют дисфункции тазового дна. Неоспорима роль генетических факторов в возникновении пролапса гениталий. Как правило, на начальных стадиях пролапс не вызывает беспокойств у женщин. Прогрессирование заболевания приводит к возникновению серьезных изменений анатомических структур тазового дна. Женщины с симптоматическими расстройствами испытывают физический и эмоциональный стресс. Заболевание все чаще встречается у женщин репродуктивного возраста. Стандартом в лечении пролапса тазовых органов считается оперативная коррекция. Однако лечение пролапса I–II стадии, по классификации POP-Q, следует начинать с

консервативных методов. Однако в настоящее время отсутствуют конкретные схемы лечения и нет четко сформированного мнения относительно упражнений Кегеля. Методом выбора при лечении пациенток с недержанием мочи является тренировка мышц тазового дна в режиме биологической обратной связи. Одним из эффективных консервативных методов является использование пессариев. Доказательства хороших результатов лечения проявлений ДТД лазером в виде многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований отсутствуют. Несмотря на большой интерес исследователей к пролапсу гениталий, частота тяжелых проявлений данной патологии не снижается. Также не существует единого взгляда на диагностические подходы. В статье представлен обзор литературных данных последних лет, касающихся этиологии, современных методов диагностики и лечения проявлений дисфункции тазового дна у женщин.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, пролапс тазовых органов, недержание мочи, недержание кала, сексуальная дисфункция.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Ремнёва О.В., Иванюк И.С., Гальченко А.И. Дисфункция тазового дна у женщин: современные представления о проблеме (обзор литературы). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 92-101. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-92-101>

*Корреспонденцию адресовать:

Ремнёва Ольга Васильевна, 656038, Россия, г. Барнаул, Ленина пр., д. 40, E-mail: rolmed@yandex.ru
© Ремнёва О.В. и др.

REVIEW ARTICLES

PELVIC FLOOR DYSFUNCTION IN WOMEN: CURRENT UNDERSTANDING OF THE PROBLEM

OLGA V. REMNEVA *, IRINA S. IVANYUK, ANZHELIKA I. GAL'CHENKO

Altai state medical University, Barnaul, Russian Federation

Abstract

Here we review the recent literature on pelvic floor dysfunction, which is increasingly common in women of reproductive age and represents a significant medical problem occurring as a result of injured pelvic floor ligaments. Pelvic floor dysfunction is largely associated with vaginal delivery and might lead to urinary and fecal incontinence as well as pelvic organ prolapse. Intraabdominal hypertension, nerve damage, obesity, and genetic predisposition are among the major contributors to pelvic floor dysfunction. Being asymptomatic at the early stage, pelvic floor dysfunction gradually leads to the irreversible alterations in pelvic floor anatomy, ultimately deteriorating quality of life. Surgery remains a gold standard in the treatment

of pelvic organ prolapse, yet POP-Q stage I-II prolapse should be treated conservatively. Currently, there are no specific treatment regimens and no evidence-based opinion regarding Kegel exercises and laser therapy. Biofeedback pelvic floor muscle training is the treatment of choice for urinary incontinence. Use of pessaries represents another efficient approach to conservative treatment.

Keywords: pelvic floor dysfunction, pelvic organ prolapse, urinary incontinence, fecal incontinence, sexual dysfunction.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Olga V. Remneva, Irina S. Ivanyuk, Anzhelika I. Gal'chenko. Pelvic floor dysfunction in women: current understanding of the problem. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(1): 92-101. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-92-101>

**Corresponding author:

Prof. Olga V. Remneva, 40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation, E-mail: rolmed@yandex.ru
©Olga V. Remneva, et al.

Введение

Дисфункция тазового дна (ДТД). Основу наших текущих знаний о развитии ДТД представляет «интегральная теория». Согласно этой теории, пролапс тазовых органов (ПТО) и связанные с ним симптомы являются результатом чрезмерной слабости соединительной ткани влагалища или поддерживающих его связок [1].

Данные литературы о частоте проявлений дисфункции тазового дна противоречивы.

По результатам исследований Awwad J. и соавторов, наличие симптомов недостаточности тазового дна регистрируется в 20,4% случаев у женщин в возрасте от 20 до 29 лет, в 50,3% – у женщин в возрасте от 30 до 39 лет, в 77,2% – у женщин в возрасте от 40 до 49 лет [2].

По данным других зарубежных исследователей, 25% женщин имеют одно или несколько

проявлений ДТД. При этом недержание мочи встречается у 17,1% женщин, недержание кала – у 9,4, пролапс – у 2,9% [3].

Точную распространенность ПТО установить трудно. Анатомические изменения тазового дна не всегда сочетаются с симптомами, ассоциированными с пролапсом. Отсутствие единого мнения о распространенности заболевания обусловлено различиями в дизайне исследований, критериях включения и клинических проявлениях заболевания, включенных в наблюдение [4].

По локализации ПТО может быть передним, задним и апикальным. Было обнаружено, что пролапс переднего отдела встречается наиболее часто среди трех типов и, как сообщается, встречается в два раза чаще, чем пролапс заднего отдела, и в три раза чаще, чем пролапс апикального отдела [5,6].

От начала заболевания до его проявления в виде клинически выраженных форм может пройти от 10 до 15 лет [7,8].

Как правило, на начальных стадиях пролапс не вызывает беспокойства у женщин. На прием к врачу пациентки обычно приходят при наличии серьезных проявлений, нарушающих качество жизни. Этот факт обосновывает необходимость тщательного выяснения жалоб пациентки во время общего гинекологического обследования [9].

Женщины с симптоматическими расстройствами испытывают физический и эмоциональный стресс [6]. Это оказывает значительное негативное влияние на их социальное, физическое и психологическое благополучие [3].

Проявления сексуальной дисфункции значительно чаще встречаются у женщин с тяжелой формой пролапса [10].

По мере старения населения в целом дисфункция тазового дна будет становиться все более обременительной с точки зрения снижения качества жизни, производительности труда и затрат как для отдельного человека, так и для системы здравоохранения в целом [3].

Факторы риска. ДТД является мультифакторным заболеванием. Этиология и патогенез этого заболевания до конца не изучены, нет единого представления о причинах возникновения нарушений связочного аппарата тазового дна [11].

Проведено множество исследований, по результатам которых вагинальные роды напрямую связаны с появлением патологии тазового дна. Во время родов происходит травмирование и нарушение иннервации мышц тазового дна, что является провоцирующим фактором развития пролапса [7,12]. Большая часть повреждений тазового дна происходит во время первых и вторых родов [13].

Некоторые исследователи паритет считают значимым фактором, предрасполагающим к ПТО. У женщин, имеющих одни роды в анамнезе, в четыре раза больше вероятность возникновения ПТО, требующего стационарного лечения, а у женщин с двумя детьми такая вероятность выше в 8,4 раза [14,15].

Ряд авторов указывают на то, что риск пролапса увеличивается при осложненных родах: оперативном родоразрешении, эпизиотомии и спонтанном разрыве промежности, крупном плоде, когда неизбежно возникает повреждение связочного аппарата малого таза [12,16].

Роды крупным плодом, выкидыши связаны с 2,5-кратным увеличением риска [2].

По данным исследования Е.Д. Дубинской и соавторов, разрывы и рассечение промежности отмечались у каждой второй женщины (49%) с пролапсом гениталий и у каждой четвертой (25%) в группе здоровых женщин [9].

В свою очередь, фактором риска травмы промежности в родах, а следовательно, и развития в последующем недостаточности тазового дна, является нарушение биоценоза влагалища [17].

В исследовании Glazener С. и соавторов говорится о том, что для снижения риска пролапса первые роды должны произойти в возрасте до 30 лет [12].

Yeniel A.O. и другие зарубежные авторы не отмечают связи между кесаревым сечением и первичным ПТО [18].

Некоторые авторы сообщают, что дополнительным фактором риска ПТО является удлинение шейки матки, которое отмечается примерно у 40% женщин с пролапсом гениталий. Длина шейки матки у женщин с ПТО была примерно на 36% больше, чем у женщин без пролапса [19].

Еще одним фактором риска, напрямую влияющим на симптомы пролапса тазовых органов, является ожирение. Хроническое повышение внутрибрюшного давления, повреждение нервов и сопутствующие заболевания у людей с ожирением способствуют возникновению ДТД. Женщины с повышенным индексом массы тела имеют 3-кратное увеличение риска возникновения ПТО и больше подвержены риску возникновения цистоцеле и ректоцеле [2,18,20,21].

Статус менопаузы, наличие в анамнезе предшествующих гинекологических хирургических операций и наличие в анамнезе метаболических нарушений, включая сахарный диабет, связаны со значительным увеличением вероятности ПТО [2].

Некоторые авторы считают, что немалую роль в развитии дисфункции тазового дна играет патология соединительной ткани [22].

Известно, что женщины, страдающие заболеванием соединительной ткани, предрасположены к спонтанному ПТО при отсутствии других факторов риска. Это привело к исследованию генетических факторов, которые могут быть вовлечены в патогенез заболевания. Один из таких широко изученных путей включает метаболизм эластина и коллагена в тазовом дне [23]. Во многих исследованиях была показана связь между ПТО с нарушением ка-

чества коллагена [24,25]. Данные биохимических и морфологических исследований свидетельствуют о разной организации коллагеновых волокон в тканях пациентов с пролапсом и без. При этом увеличивается содержание менее прочного коллагена III типа и незрелого коллагена [26]. Частота встречаемости коллагеновых заболеваний, таких как варикозное расширение вен и гипермобильность суставов, выше у женщин с пролапсом гениталий [27,28].

У женщин с положительным семейным анамнезом частота пролапса в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [29,30].

По результатам исследования Хапачевой С.Ю. и соавторов, курение и гиподинамия способствуют возникновению дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста [27].

Yenieli A.O. и соавторы также считают, что может существовать связь между курением и ПТО, поскольку курение вызывает хронические респираторные заболевания и повышение внутрибрюшного давления [18]. У курящих женщин повышается экспрессия матриксных металлопротеиназ. Некоторые ученые связывают с этим риск развития ПТО у данной категории пациенток [31].

По результатам нескольких зарубежных исследований, наличие пролапса IV степени до хирургического лечения является значимым фактором риска рецидива ПТО [15].

Диагностика. В первую очередь необходимо оценить жалобы и тщательно собрать анамнез пациентки.

К ранним жалобам можно отнести чувство дискомфорта при движении, обильные выделения из влагалища, сексуальный дискомфорт.

Обычно пациентки предъявляют жалобы на более поздних стадиях ПТО, когда имеются выраженные повреждения связочного аппарата тазового дна, провоцирующие значительное смещение органов малого таза. Это может сопровождаться наличием мочевого и каловой инконтиненции, затруднением мочеиспускания, сексуальной дисфункции, ощущением инородного тела во влагалище, наличием выраженного дискомфорта и боли [32].

Catherine S. в своем исследовании отмечает, что больше половины пациенток с ДТД предъявляют жалобы на боль и диспареунию. Нарушение мочеиспускания отмечается почти у каждой женщины. У трети пациенток основной

жалобой является наличие выбухания во влагалище [33].

Для определения стадии пролапса тазовых органов применяют стандартизированную систему количественной оценки POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) [34].

Исследования зарубежных авторов подтверждают надежность и эффективность применения специальных опросников для оценки тяжести заболевания, сексуальной функции, качества жизни пациенток, страдающих ПТО [35].

Во время гинекологического обследования можно оценить сократительную способность мышц тазового дна методом визуального наблюдения. Стандартным методом оценки сократительной способности мышц является вагинальная пальпация. Во время обследования пациентке во влагалище вводится один палец, затем она должна максимально напрячь мышцы тазового дна, если ощутимого давления нет, то вводится второй палец и женщина повторно сжимает мышцы. Для количественной оценки силы сокращения мышц во время пальпации применяется шкала Оксфорда [36].

Важной анатомической структурой тазового дна является мышца, поднимающая задний проход (*m. levator ani*). Во время гинекологического осмотра необходимо проводить пальпацию этой мышцы. Травма *m. levator ani* имеет непосредственную связь с вагинальными родами и повышенным риском развития ПТО [37, 38].

Ультразвуковое исследование – это неинвазивный метод диагностики, который может использоваться при любой степени пролапса. Для оценки структур тазового дна оптимальным является вагинальное сканирование, при отсутствии такой возможности проводится перинеальное сканирование. Изображение получают в покое, при сокращении мышц тазового дна и с проведением пробы Вальсальвы. Во время ультразвукового исследования можно оценить высоту сухожильного центра, толщину пучков *m. bulbocavernosus*, диастаз этих мышц, топографию, толщину и структуру *m. puborectalis*. Патогномичным симптомом дисплазии соединительной ткани является уменьшение линейных размеров *m. puborectalis* менее 0,7 см [39].

Ультразвуковыми ориентирами положения передней стенки влагалища являются мочевой пузырь и уретра. Для определения положения задней стенки влагалища необходимо оценить положение передней стенки прямой кишки.

Также во время ультразвукового исследования оценивают состояние внутреннего и наружного анальных сфинктеров.

Особые преимущества дает применение ультразвуковой трехмерной реконструкции. В аксиальной плоскости можно оценить мышцу, поднимающую задний проход и промежук (щель) между мышцами. Это треугольное отверстие, ограниченное лобковым симфизом спереди и лобково-прямокишечной мышцей сбоку и сзади. Это отверстие является крупнейшими потенциальными грыжевыми воротами в организме человека. Все пролапсы тазовых органов, в том числе ректальная инвагинация и выпадение, представляют собой грыжи через эту щель [40, 41].

Метод динамической магнитно-резонансной томографии применяется для оценки степени опущения и топографии структур малого таза в покое и при натуживании. Он дает возможность оценить осложнения хирургических вмешательств. Это имеет важное значение, учитывая большое количество пациентов, перенесших операции на тазовом дне [42, 43].

Для оценки функционального состояния нервно-мышечной системы тазового дна используется электромиография. Обследование дает информацию об активности отдельных мышечных волокон и их групп, что позволяет судить о функциональном состоянии или характере поражения мышц. Для проведения обследования можно использовать различные виды электродов. Наиболее точную информацию о состоянии нервно-мышечной системы можно получить, используя игольчатые электроды. Недостатком этого метода является отсутствие возможности оценки состояния глубоких мышц тазового дна [35].

Перинеометрия позволяет регистрировать давление внутри влагалища. Данный вид исследования имеет ряд преимуществ. Он является доступным и простым в применении. Противопоказаний для проведения перинеометрии нет.

Peschers U. и соавторы в своем исследовании отмечают, что перинеометрия и электромиография не обладают избирательностью в отношении активности мышц тазового дна. У некоторых пациенток регистрируются сокращения мышц живота, ягодичных мышц и приводящих мышц бедра [44].

Пациентам с ПТО, сочетающимся с нарушением мочеиспускания, рекомендовано проведение урофлоуметрии. Этот неинвазивный метод

позволяет измерить скорость потока мочи, оценить суммарную эвакуаторную функцию мочевого пузыря и уретры. Уродинамическое исследование играет важную роль в обследовании женщин с ДТД [32].

Лечение. Стандартом в лечении пролапса тазовых органов считается оперативная коррекция. Однако пролапс I–II стадии по классификации POP-Q следует начинать с консервативных методов лечения [32, 45].

Эффективные консервативные методы лечения дисфункции тазового дна включают физиотерапию тазового дна в сочетании с биологической обратной связью или без нее, электростимуляцию, иглоукалывание и когнитивно-поведенческую терапию [46].

Тренировку мышц тазового дна пациентка может осуществлять самостоятельно в домашних условиях, выполняя упражнения Кегеля с использованием тренажеров (перинеометр, вагинальные конусы) [47].

Однако в настоящее время отсутствуют конкретные схемы терапии и нет четко сформированного мнения относительно упражнений Кегеля [48].

Методы консервативного лечения могут применяться в качестве монотерапии или представлять собой комбинацию различных методов. Yang S. и соавторы отмечают синергический эффект при сочетании двух методов терапии [49].

Зарубежные исследователи считают тренировку мышц в режиме биологической обратной связи (БОС) методом первой линии при лечении пациенток с недержанием мочи [50].

Российские ученые провели сравнительное проспективное исследование применения БОС-терапии и электроимпульсной стимуляции у пациенток с пролапсом гениталий. Дополнительно женщины выполняли рекомендации по изменению образа жизни. В результате проведенного лечения отмечалось значимое улучшение качества жизни пациенток. При наличии легкой степени пролапса отмечалось практически полное отсутствие его признаков, II стадия пролапса при этом переходила в I. У пациенток с тяжелыми проявлениями пролапса применение БОС-терапии и электроимпульсной стимуляции после проведенного хирургического лечения приводит к уменьшению частоты рецидива заболевания [51].

Российские авторы в проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 95 женщин

сравнили результаты лечения ДТД с помощью технологии, в которой используется высокоинтенсивное фокусированное электромагнитное поле с результатами использования метода полостной электростимуляции. Данная технология включает периоды произвольных супрамаксимальных сокращений мышц тазового дна, а также периоды восстановления мышц, что приближает ее к физиологическому процессу. Продемонстрирована большая эффективность терапии с использованием высокоинтенсивного фокусированного электромагнитного поля в сравнении с полостной электростимуляцией [52].

В качестве консервативного метода лечения ДТД успешно применяются пессарии [53]. Данный метод терапии используют при пролапсе гениталий I–III степени, стрессовом недержании мочи, а также при наличии противопоказаний к хирургическому лечению [32].

Исследования зарубежных авторов продемонстрировали улучшение состояния тазовых органов у пациентов с недержанием мочи, завершивших курс традиционной корейской медицинской терапии (иглоукалывание) [54]. Статистически значимое улучшение сократительной способности мышц было отмечено после двух сеансов [55].

В последние годы в урогинекологии увеличилась частота использования лазера. Его применение описано при пролапсе тазовых органов, недержании мочи и мочеполовых симптомах менопаузы [56].

Результаты исследования зарубежных авторов показывают, что два сеанса вагинального микроаблятивного лазерного лечения CO₂ значительно уменьшают проявления дисфункции тазового дна, связанные с мочеиспусканием и пролапсом [57].

Міја В. и соавторы сообщают, что неабляционное лазерное лечение является быстрой, про-

стой и хорошо переносимой процедурой, которая эффективно улучшает качество жизни и сексуальную функцию. Этот малоинвазивный вариант лечения после дальнейшей оптимизации может снизить потребность в хирургическом вмешательстве [58].

На эффективность лечения лазером может повлиять наличие рубцовой или фиброзной тканей после предшествующего хирургического вмешательства.

Несмотря на очевидный положительный эффект данного метода лечения некоторые авторы указывают на то, что безопасность и эффективность лазерных устройств не установлены. В литературе мало сообщений о нежелательных явлениях, а размеры выборки невелики. Описаны такие побочные эффекты, как дискомфорт (слабая или умеренная боль или жжение), продолжавшийся 2–3 дня, незначительное кровотечение продолжительностью 1 день, дизурия и минимальная (транзиторная) гематурия. Доказательства хороших результатов лечения в виде многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований отсутствуют [59,60].

Подводя итоги по результатам анализа литературных данных, можно сделать вывод о многофакторности и полиэтиологичности проблемы ДТД. Несмотря на большой интерес исследователей к пролапсу гениталий частота тяжелых проявлений заболевания, приводящих к выраженному снижению качества жизни женщин, не уменьшается. Эффективность и безопасность отдельных методов лечения требует проведения дальнейших исследований. В настоящее время не существует единого взгляда на диагностические подходы, отсутствуют схемы терапии. Актуальность проблемы обусловлена необходимостью дальнейшего проведения исследований для определения оптимальной тактики ведения пациенток с ДТД.

Литература:

1. Питер П. Женское тазовое дно. Функции. Дисфункции и их лечение в соответствии с интегральной теорией. Москва: МЕДпресс-информ; 2020.
2. Awwad J, Sayegh R, Yeretzian J, Deeb ME. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study. *Menopause*. 2012;19(11):1235-1241. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31826d2d94>
3. Wu JM, Vaughan CP, Goodeet PS, Redden DT, Burgio KL, Richter HE, Markland AD. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):141-148. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000057>
4. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):5-14. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581>
5. Summers A, Winkel LA, Hussain HK, DeLancey J.O. The relationship between anterior and apical compartment support. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1438-1443. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.057>
6. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1160-1166. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.123819>
7. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Эпидемиология и этио-

- патогенез дисфункции тазового дна. *Доктор.Ру*. 2018;10(154):27-31. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-154-10-27-31>
8. Дикке Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение дисфункции тазового дна. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;31:28-36.
9. Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Колесникова С.Н., Дорфман М.Ф., Лаптева М.В. Клинические особенности и факторы риска ранних форм пролапса тазовых органов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(6):5-11.
10. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, Siddique SA, Kjerulff KH. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):751-756. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.017>
11. Лукьянова К.Д., Михельсон А.А., Мелкозерова О.А., Лазукина М.В. Дисфункция тазового дна – старая проблема, требующая современных решений. *Лечение и профилактика*. 2020;10(1):66-72.
12. Glazener C, Elders A, Macarthur C, Lancashire R J, Herbison P, Hagen S, Dean N, Bain C, Toozs-Hobson P, Richardson K, McDonald A, McPherson G, Wilson D; ProLong Study Group. Childbirth and prolapse: long-term associations with the symptoms and objective measurement of pelvic organ prolapse. *BJOG*. 2013;120(2):161-168. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12075>
13. Sze EH, Sherard GB 3rd, Dolezal JM. Pregnancy, labor, delivery, and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):981-986. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02246-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02246-9)
14. Patel DA, Xu X, Thomason AD, Ransom SB, Ivy JS, DeLancey JO. Childbirth and pelvic floor dysfunction: an epidemiologic approach to the assessment of prevention opportunities at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):23-28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.042>
15. Vergeldt TF, Weemhoff M, IntHout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2015;26:1559-1573. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2695-8>
16. Handa VL, Blomquist JL, McDermott KC, Friedman S, Muñoz A. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):233-239. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318240df4f>
17. Бищекова Б.Н., Урумбаева К.У., Мустафина К.К., Хон А.Д., Калидинова А.Е. Состояние микрофлоры родовых путей у рожениц с разрывами мягких тканей. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2017;6-2(26):32-36.
18. Yeniel AO, Ergenoglu AM, Askar N, Itil IM, Meseri R. How do delivery mode and parity affect pelvic organ prolapse? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(7):847-851. <https://doi.org/10.1111/aogs.12129>
19. Berger MB, Ramanah R, Guire KE, DeLancey JO. Is cervical elongation associated with pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):1095-1103. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1747-6>
20. Lee UJ, Kerkhof MH, van Leijzen SA, Heesakkers JP. Obesity and pelvic organ prolapse. *Curr Opin Urol*. 2017;27:428-434. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000428>
21. Ramalingam K, Monga A. Obesity and pelvic floor dysfunction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):541-547. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.02.002>
22. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Лаптева Н.В., Дорфман М.Ф. Роль дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(6):897-904.
23. Garcia B, Arthur A, Patel B, Chang J, Chen D, Lane F. Non-Invasive Determination of LOXL1 and Fibulin-5 Levels in the Vaginal Secretions of Women with and Without Pelvic Organ Prolapse. *J Med Res Surg*. 2021;2(2): 10.52916/jmrs214042. <https://doi.org/10.52916/jmrs214042>
24. Liu C, Yang Q, Fang G, Li B-S, Wu D-B, Guo W-J, Hong S-S, Hong L. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament-derived fibroblasts: A possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapse. *Mol Med Res*. 2016;13(4):2999-3008. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4919>
25. Suzme R, Yalcin O, Gurdol F, Gungor F, Bilir A. Connective tissue alterations in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):882-888. <https://doi.org/10.1080/00016340701444764>
26. Радзинский В.Е., Ханзадя М.Л., Демуря Т.А., Конон П. Особенности накопления коллагенов I и III типов и эластина в связочном аппарате матки при пролапсах гениталий (иммуногистохимические исследования). *Медицинский вестник Юга России*. 2014;4:95-100. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2014-4-95-100>
27. Хапачева С.Ю., Артымук Н.В. Факторы риска дисфункции тазового дна и компьютерная программа его прогнозирования у женщин в послеродовом периоде. *Медицина в Кузбассе*. 2021;2:59-64. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2021-10024>
28. Veit-Rubin N, Cartwright R, Singh AU, Digesu GA, Fernando R, Khullar V. Association between joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2016;27:1469-1478. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2896-1>
29. Lince SL, van Kempen LC, Vierhout ME, Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2012;23:1327-1336. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1704-4>
30. Alcalay M, Stav K, Eisenberg VH. Family history associated with pelvic organ prolapse in young women. *Int Urogynecol J*. 2015;26(12):1773-1776. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2779-5>
31. Estanol MV, Crisp CC, Oakley SH, Kleeman SD, Fellner AN, Pauls RN. Systemic markers of collagen metabolism and vitamin C in smokers and non-smokers with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;184:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.009>
32. Аполихина И.А., Чочуева А.С., Саидова А.С. Горбунова Е.А. Каган И.И. Современные подходы к диагностике и консервативному лечению пролапса гениталий у женщин в практике гинеколога. *Акушерство и гинекология*. 2017;3:19-24. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.26-33>
33. Catherine SB. Prolapse, pain, and pelvic floor muscle dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):177-178. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.038>
34. Richard CB, Anders M, Kari B, DeLancey JO, Klarskov P, Shull BL, Smith AR. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:10-17. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70243-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70243-0)
35. Goba GK, Legesse AY, Zelelew YB, Gebreselassie MA, Rogers RG, Kenton KS, Mueller MG. Reliability and validity of the Tigrigna version of the Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form 20 (PFDI-20) and Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7). *Int Urogynecol J*. 2019;30(1):65-70. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3583-9>
36. Дикке Г.Б., Кучерявая Ю.Г., Суханов А.А., Кукарекая И.И., Щербатых Е.Ю. Современные методы оценки функции силы мышц тазового дна у женщин. *Медицинский алфавит*. 2019;1(1):80-85. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-80-85](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-80-85)
37. Dietz HP, Lanzarone V. Levator trauma after vaginal delivery. *Obstet and Gynecol*. 2005;106(4):707-712. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000178779.62181.01>
38. Kearney R, Miller JM, Ashton-Miller JA, Delancey JO. Obstetric factors associated with levator ani muscle injury after vaginal birth. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):144-149. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000194063.63206.1c>
39. Чечнева М.А., Буянова С.Н., Попов А.А., Краснопольская И.В. *Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин*. Москва: МЕДпресс-информ; 2019.
40. Dietz HP. Ultrasound in the assessment of pelvic organ prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;54:12-30. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.006>
41. Falkert A, Willmann A, Endress E. Meint P, Seelbach-Göbel B. Three-dimensional ultrasound of pelvic floor: is there a correlation with delivery mode and persisting pelvic floor disorders 18-24 months after first delivery? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:204-209. <https://doi.org/10.1002/uog.11214>
42. Khatri G, de Leon AD, Lockhart ME. MR Imaging of the Pelvic Floor. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(3):457-480. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.03.003>
43. Cosson M, Rubod C, Vallet A, Witz JF, Dubois P, Brieu M. Simulation of normal pelvic mobilities in building an MRI-validated biomechanical model. *Int Urogynecol J*. 2013;24(1):105-112. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1842-8>
44. Peschers UM, Gingelmaier A, Jundt K, Leib B, Dimpfl T. Evaluation of pelvic floor muscle strength using four different techniques. *Int. Urogynecol J*. 2001;12:27-30. <https://doi.org/10.1007/s001920170090>

45. Siff LN, Hill AJ, Walters SJ, Walters G, Walters MD. The effect of commonly performed exercises on the levator hiatus area and the length and strength of pelvic floor muscles in postpartum women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(1):61-66. <https://doi.org/10.1097/SPV.00000000000000590>
46. Arnouk A, De E, Rehuss A, Cappadocia C, Dickson S, Lian F. Physical, Complementary, and Alternative Medicine in the Treatment of Pelvic Floor Disorders. *Curr Urol Reps*. 2017;18(6):47. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0694-7>
47. Короткевич О.С., Эйзенах И.А., Мозес В.Г., Захаров И.С. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении неспособности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(4):32-38. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38>
48. Ящук А.Г., Рахматуллина И.Р., Мусин И.И., Камалова К.А., Ящук К.Н. Тренировка мышц тазового дна по методу биологической обратной связи у первородящих женщин после вагинальных родов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13(4):17-22.
49. Yang S, Sang W, Feng J, Zhao H, Li X, Li P, Fan H, Tang Z, Gao L. The effect of rehabilitation exercises combined with direct vagina low voltage low frequency electric stimulation on pelvic nerve electrophysiology and tissue function in primiparous women: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs*. 2017;26(23-24):4537-4547. <https://doi.org/10.1111/jocn.13790>
50. Herderschee R, Hay-Smith EJ, Herbison GP, Roovers JP, Heineman MJ. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6(7):CD009252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009252>
51. Крутова В.А., Надточий А.В. Сравнительное проспективное исследование эффективности метода биологической обратной связи и электроимпульсной стимуляции нервно-мышечного аппарата в реабилитации пациенток с дисфункциями тазового дна. *Сеченовский вестник*. 2019;10(3):13-21. <https://doi.org/10.47093/22187332.2019.3.13-21>
52. Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Солдатская Р.А., Белковская М.Е. Эффективность физиотерапии в лечении недостаточности мышц тазового дна у женщин репродуктивного возраста. *Доктор.Ру*. 2020;19(8):71-76. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-71-76>
53. Cundiff GN, Amundsen CL, Bent AE, Coates KW, Schaffer JJ, Strohbehn K, Handa VL. The PESSRI study: symptom relief outcomes of a randomized crossover trial of the ring and Gellhorn pessaries. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;4(405):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.018>
54. Zheng Y, Yang H, Yin X, Ma X, Guo L. Acupoint injection combined with pelvic floor rehabilitation in the treatment of postpartum pelvic floor disorders: A protocol of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(23):e25511. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025511>
55. Oakley SH, Walther-liu J, Crisp CC, Pauls RN. Acupuncture in premenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a prospective cohort pilot study. *Sex Med*. 2016;4(3):176-181. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2016.02.005>
56. Kuszka A, Gamper M, Walser CB, Kociszewski J. Erbium:YAG laser treatment of female stress urinary incontinence: midterm data. *Int Urogynecol J*. 2020;31(9):1859-1866. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04148-9>
57. Sipos AG, Kozma B, Poka R, Larson K, Takacs P. The Effect of Fractional CO2 Laser Treatment on the Symptoms of Pelvic Floor Dysfunctions: Pelvic Floor Distress Inventory-20 Questionnaire. *Lasers Surg Med*. 2019;51(10):882-886. <https://doi.org/10.1002/lsm.23126>
58. Blaganjea M, Sceanovic D, Zgura L, Verdenika I, Pajkb F, Lukanovica A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:153-158. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.038>
59. Ahmed A, Waleed H. Laser Vaginal Tightening Complications: Report of Three Cases. *Lasers Surg Med*. 2019;51:757-759. <https://doi.org/10.1002/lsm.23110>
60. Alka AB, Vik K, Stephen S, Giuseppe AD. The use of laser in urogynaecology. *Int Urogynecol J*. 2019;30(5):683-692. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3844-7>

References:

1. Petros, Peter. *The Female Pelvic Floor. Function, Dysfunction and Management According to the Integral Theory*. Moscow: MEDpress-inform; 2020. (In Russ).
2. Awwad J, Sayegh R, Yeretzian J, Deeb ME. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study. *Menopause*. 2012;19(11):1235-1241. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31826d2d94>
3. Wu JM, Vaughan CP, Goodeet PS, Redden DT, Burgio KL, Richter HE, Markland AD. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):141-148. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000057>
4. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):5-14. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581>
5. Summers A, Winkel LA, Hussain HK, DeLancey J.O. The relationship between anterior and apical compartment support. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1438-1443. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.057>
6. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1160-1166. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.123819>
7. Sukhanov AA, Dikke GB, Kukarskaya II. The Epidemiology and Etiopathogenesis of Pelvic Floor Dysfunction. *Doktor.Ru*. 2018;10(154):27-31. (In Russ). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-154-10-27-31>
8. Dikke G. Early diagnosis and conservative treatment of pelvic floor dysfunction. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;31:28-36. (In Russ).
9. Dubinskaya ED, Babicheva IA, Kolesnikova SN, Dorfman MF, Lapteva MV. Clinical specificities and risk factors of early forms of pelvic organ prolapse. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015;14(6):5-11. (In Russ).
10. Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, Siddique SA, Kjerulff KH. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):751-756. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.017>
11. Lukianova KD, Mikhelson AA, Melkozerova OA, Lazukina MV. Pelvic floor dysfunction is an old problem that requires modern solutions. *Lechenie i profilaktika*. 2020;10(1):66-72. (In Russ).
12. Glazener C, Elders A, Macarthur C, Lancashire R J, Herbison P, Hagen S, Dean N, Bain C, Toozs-Hobson P, Richardson K, McDonald A, McPherson G, Wilson D; ProLong Study Group. Childbirth and prolapse: long-term associations with the symptoms and objective measurement of pelvic organ prolapse. *BJOG*. 2013;120(2):161-168. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12075>
13. Sze EH, Sherard GB 3rd, Dolezal JM. Pregnancy, labor, delivery, and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):981-986. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02246-9](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02246-9)
14. Patel DA, Xu X, Thomason AD, Ransom SB, Ivy JS, DeLancey JO. Childbirth and pelvic floor dysfunction: an epidemiologic approach to the assessment of prevention opportunities at delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):23-28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.01.042>
15. Vergeldt TF, Weemhoff M, IntHout J, Kluivers KB. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2015;26:1559-1573. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2695-8>
16. Handa VL, Blomquist JL, McDermott KC, Friedman S, Muñoz A. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):233-239. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318240df4f>
17. Bishheikova BN, Urumbaeva KU, Mustaphina KK, Khon AD, Kalidina AE. Microflora of the genital tract women with gaps. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. 2017;6-2(26):32-36. (In Russ).

18. Yeniel AO, Ergenoglu AM, Askar N, Itil IM, Meseri R. How do delivery mode and parity affect pelvic organ prolapse? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(7):847-851. <https://doi.org/10.1111/aogs.12129>
19. Berger MB, Ramanah R, Guire KE, DeLancey JO. Is cervical elongation associated with pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):1095-1103. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1747-6>
20. Lee UJ, Kerkhof MH, van Leijssen SA, Heesakkers JP. Obesity and pelvic organ prolapse. *Curr Opin Urol*. 2017;27:428-434. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000428>
21. Ramalingam K, Monga A. Obesity and pelvic floor dysfunction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):541-547. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.02.002>
22. Gasparov AS, Dubinskaya ED, Babicheva IA, Lapteva NV, Dorfman MF. Role of connective tissue dysplasia in obstetrics and gynecology. *Kazan medical journal*. 2014;95(6):897-904. (In Russ).
23. Garcia B, Arthur A, Patel B, Chang J, Chen D, Lane F. Non-Invasive Determination of LOXL1 and Fibulin-5 Levels in the Vaginal Secretions of Women with and Without Pelvic Organ Prolapse. *J Med Res Surg*. 2021;2(2): 10.52916/jmrs214042. <https://doi.org/10.52916/jmrs214042>
24. Liu C, Yang Q, Fang G, Li B-S, Wu D-B, Guo W-J, Hong S-S, Hong L. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament-derived fibroblasts: A possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapse. *Mol Med Res*. 2016;13(4):2999-3008. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4919>
25. Suzme R, Yalcin O, Gurdol F, Gungor F, Bilir A. Connective tissue alterations in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):882-888. <https://doi.org/10.1080/00016340701444764>
26. Radzinskiy VE, Khanzadyan ML, Demura TA, Konon R, Connon R. The peculiarities of accumulation of collagens I and III types and elastin in the ligaments of the uterus when the genital prolapse (immunohistochemistry). *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;4:95-100. (In Russ).
27. Khapacheva SY, Artymuk NV. Risk factors of pelvic floor dysfunction and the computer program of its prediction in women in the permanent period. *Medicine in Kuzbass*. 2021;2:59-64. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2021-10024>
28. Veit-Rubin N, Cartwright R, Singh AU, Digesu GA, Fernando R, Khullar V. Association between joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2016;27:1469-1478. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2896-1>
29. Lince SL, van Kempen LC, Vierhout ME, Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2012;23:1327-1336. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1704-4>
30. Alcalay M, Stav K, Eisenberg VH. Family history associated with pelvic organ prolapse in young women. *Int Urogynecol J*. 2015;26(12):1773-1776. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2779-5>
31. Estanol MV, Crisp CC, Oakley SH, Kleeman SD, Fellner AN, Pauls RN. Systemic markers of collagen metabolism and vitamin C in smokers and non-smokers with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;184:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.009>
32. Apolikhina IA, Chochueva AS, Saidova AS, Gorbunova EA, Kagan II. Sovremennyye podkhody k diagnostike i konservativnomu lecheniyu prolapsa genitaliy u zhenshchin v praktike ginekologa *Obstetrics and Gynecology*. 2017;3:26-33. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.3.26-33>
33. Catherine SB. Prolapse, pain, and pelvic floor muscle dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):177-178. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.038>
34. Richard CB, Anders M, Kari B, DeLancey JO, Klarskov P, Shull BL, Smith AR. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:10-17. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70243-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70243-0)
35. Goba GK, Legesse AY, Zelelew YB, Gebreselassie MA, Rogers RG, Kenton KS, Mueller MG. Reliability and validity of the Tigrigna version of the Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form 20 (PFDI-20) and Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7). *Int Urogynecol J*. 2019;30(1):65-70. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3583-9>
36. Dikke GB, Kucheryavaya YuG, Sukhanov AA, Kukarekaya II, Shcherbaty EYu. Modern methods of assessing function and strength of pelvic muscles in women. *medical alphabet*. 2019;1(1):80-85. (In Russ). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-80-85](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-80-85)
37. Dietz HP, Lanzarone V. Levator trauma after vaginal delivery. *Obstet and Gynecol*. 2005;106(4):707-712. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000178779.62181.01>
38. Kearney R, Miller JM, Ashton-Miller JA, Delancey JO. Obstetric factors associated with levator ani muscle injury after vaginal birth. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):144-149. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000194063.63206.1c>
39. Chechneva MA, Buyanova SN, Popov AA, Krasnopol'skaya IV. *Ul'trazvukovaya diagnostika prolapsa genitaliy i nederzhaniya mochi u zhenshchin*. Moskva : MEDpress-inform; 2016. (In Russ).
40. Dietz HP. Ultrasound in the assessment of pelvic organ prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;54:12-30. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.006>
41. Falkert A, Willmann A, Endress E, Meint P, Seelbach-Göbel B. Three-dimensional ultrasound of pelvic floor: is there a correlation with delivery mode and persisting pelvic floor disorders 18-24 months after first delivery? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:204-209. <https://doi.org/10.1002/uog.11214>
42. Khatri G, de Leon AD, Lockhart ME. MR Imaging of the Pelvic Floor. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(3):457-480. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.03.003>
43. Cosson M, Rubod C, Vallet A, Witz JF, Dubois P, Brieu M. Simulation of normal pelvic mobilities in building an MRI-validated biomechanical model. *Int Urogynecol J*. 2013;24(1):105-112. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1842-8>
44. Peschers UM, Ginkelmaier A, Jundt K, Leib B, Dimpfl T. Evaluation of pelvic floor muscle strength using four different techniques. *Int Urogynecol J*. 2001;12:27-30. <https://doi.org/10.1007/s001920170090>
45. Siff LN, Hill AJ, Walters SJ, Walters G, Walters MD. The effect of commonly performed exercises on the levator hiatus area and the length and strength of pelvic floor muscles in postpartum women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(1):61-66. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000590>
46. Arnouk A, De E, Rehfuß A, Cappadocia C, Dickson S, Lian F. Physical, Complementary, and Alternative Medicine in the Treatment of Pelvic Floor Disorders. *Curr Urol Reps*. 2017;18(6):47. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0694-7>
47. Korotkevich OS, Eizenakh IA, Moses VG, Zakharov IS. Clinical efficiency of vaginal training device in treatment of pelvic organ prolapse in elderly women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(4):32-38. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38>
48. Yashuk AG, Rakhmatullina IR, Musin II, Kamalova KA, Yashchuk KN. Pelvic floor muscles training by the method of biological feedback in primigravidas after vaginal delivery. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2018;13(4):17-22. (In Russ).
49. Yang S, Sang W, Feng J, Zhao H, Li X, Li P, Fan H, Tang Z, Gao L. The effect of rehabilitation exercises combined with direct vagina low voltage low frequency electric stimulation on pelvic nerve electrophysiology and tissue function in primiparous women: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs*. 2017;26(23-24):4537-4547. <https://doi.org/10.1111/jocn.13790>
50. Herderschee R, Hay-Smith EJ, Herbison GP, Roovers JP, Heineman MJ. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6(7):CD009252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009252>
51. Krutova VA, Nadtochy AV. Comparative prospective study of biofeedback therapy and neuromuscularelectrical stimulation in rehabilitation of patients with pelvic floor dysfunctions. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(3):13-21. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/22187332.2019.3.13-21>
52. Orazov MR, Silantieva ES, Soldatskaya RA, Belkovskaya ME. The Efficacy of Physical Therapy in Treatment of Pelvic Floor Distress in Women of Reproductive Age. *Doktor.Ru*. 2020;19(8):71-76. (In Russ). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-71-76>
53. Cundiff GN, Amundsen CL, Bent AE, Coates KW, Schaffer JJ, Strohbehn K, Handa VL. The PESSRI study: symptom relief outcomes of a randomized crossover trial of the ring and Gellhorn pessaries. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;4(405):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.018>

54. Zheng Y, Yang H, Yin X, Ma X, Guo L. Acupoint injection combined with pelvic floor rehabilitation in the treatment of postpartum pelvic floor disorders: A protocol of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(23):e25511. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025511>
55. Oakley SH, Walther-liu J, Crisp CC, Pauls RN. Acupuncture in premenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a prospective cohort pilot study. *Sex Med*. 2016;4(3):176-181. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2016.02.005>
56. Kuszka A, Gamper M, Walser CB, Kociszewski J. Erbium:YAG laser treatment of female stress urinary incontinence: midterm data. *Int Urogynecol J*. 2020;31(9):1859-1866. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04148-9>
57. Sipos AG, Kozma B, Poka R, Larson K, Takacs P. The Effect of Fractional CO2 Laser Treatment on the Symptoms of Pelvic Floor Dysfunctions: Pelvic Floor Distress Inventory-20 Questionnaire. *Lasers Surg Med*. 2019;51(10):882-886. <https://doi.org/10.1002/lsm.23126>
58. Blaganjea M, Sceanovic D, Zgura L, Verdenika I, Pajkb F, Lukanovica A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:153-158. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.038>
59. Ahmed A, Waleed H. Laser Vaginal Tightening Complications: Report of Three Cases. *Lasers Surg Med*. 2019;51:757-759. <https://doi.org/10.1002/lsm.23110>
60. Alka AB, Vik K, Stephen S, Giuseppe AD. The use of laser in urogynaecology. *Int Urogynecol J*. 2019;30(5):683-692. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3844-7>

Сведения об авторах

Ремнёва Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: планирование и координация работы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5984-1109

Иванюк Ирина Сергеевна, аспирант заочной формы обучения кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

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

ORCID: 0000-0002-6895-7103

Гальченко Анжелика Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3013-7764

Статья поступила: 01.02.2022г.

Принята в печать: 10.03.2022г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Olga V. Remneva, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-5984-1109

Dr. Irina S. Ivanyuk, MD, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-6895-7103

Dr. Anzhelika I. Gal'chenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3013-7764

Received: 01.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-102-112>

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ II: СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМ ЧЕЛОВЕКА

ВОЛКОВ А.Н.^{1*}, РЫТЕНКОВА О.И.²

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

²ГАОУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» г. Кемерово, Россия

Резюме

Мутации являются естественным генетическим механизмом приспособления видов к меняющимся условиям среды обитания. Структурные хромосомные перестройки играют важную роль в эволюционных преобразованиях видов, что доказывают результаты сравнения кариотипов человека и родственных видов приматов. С медицинской точки зрения практический интерес представляют мутации, влияющие на здоровье человека. Хромосомные мутации, или абберации, выявляемые у человека, очень разнообразны. Столь же широк спектр их возможных клинических проявлений. Сбалансированные хромосомные перестройки зачастую не влияют на здоровье и репродуктивную способность носителей. При этом сохраняется риск хромосомного дисбаланса у потомства. Ряд заболеваний человека ассоциирован с повышенной частотой хромосомных аббераций, что коррелирует с вероятностью возникновения злокачественных новообразований. Несбалансированные абберации, как правило, имеют выраженное негативное влияние на здоровье. Хотя в большинстве случаев они совместимы с жизнью, носители демонстрируют разнообразные психические и физиологические отклонения и пороки развития. Продолжительность жизни и репродуктивный потенциал лиц с несбалансированными хромосомными аномалиями снижены, что уменьшает вероятность сохранения и дальнейшего распространения мутаций в следующих

поколениях. Для диагностики хромосомных аномалий используются цитогенетические методы. В предлагаемой лекции анализируется механизм формирования хромосомных мутаций и их разнообразие. Рассматриваются возможные медицинские последствия наличия сбалансированных и несбалансированных хромосомных перестроек. Вниманию читателя предлагаются синдромы, связанные с повреждением хромосом. Описание иллюстрируется реальными изображениями кариотипов пациентов. Демонстрируются примеры записи кариотипов с хромосомными аномалиями в соответствии с международной номенклатурой. Лекция ориентирована, прежде всего, на студентов медико-биологических специальностей, молодых специалистов, планирующих использовать в своей практической деятельности цитогенетические методы исследований, и врачей, сталкивающихся с необходимостью анализировать и интерпретировать результаты цитогенетического анализа. Для усвоения обсуждаемого материала рекомендуется ознакомление с предыдущей лекцией цикла.

Ключевые слова: цитогенетика, кариотип, хромосомы, хромосомные мутации

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Волков А.Н., Рытенкова О.И. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть II: структурные перестройки хромосом человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(1): 102-112. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-102-112>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: volkov_alex@rambler.ru
© Волков А.Н. и др.

REVIEW ARTICLES

CYTOGENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART II: CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS

ALEXEY N. VOLKOV¹ *, OKSANA I. RYTENKOVA²¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Mutations represent a natural mechanism for adaptation of species to changing environmental conditions. Chromosomal rearrangements play a pivotal role in the evolution, as evidenced by the comparison of human and non-human primate karyotypes, and have diverse clinical consequences. In most cases chromosomal aberrations are compatible with life, yet their carriers might show a variety of mental and physiological abnormalities and malformations. Albeit chromosomal rearrangements often do not affect the health and reproductive ability, offspring of their carriers still have a high risk of inherited disorders. Most notably, chromosomal aberrations strongly correlate with cancer risk. When unbalanced, chromosomal

abnormalities are associated with reduced life expectancy and reproductive potential. In this lecture, we analyse the mechanisms of chromosomal aberrations, review their diversity, and describe significant clinical consequences such as inherited syndromes which are illustrated with images of patients' karyotypes. The lecture is primarily aimed at biomedical students, researchers and physicians who often have an unmet need to analyse and interpret the results of cytogenetic analyses.

Keywords: cytogenetics, karyotype, chromosomes, chromosomal aberrations

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

[◀ English](#)

For citation:

Alexey N. Volkov, Oksana I. Rytenkova. Cytogenetic techniques in current biomedical research. Part II: chromosomal rearrangements. . Fundamental and Clinical Medicine. 2022;7(1): 102-112. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-102-112>

**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

Способность изменяться в непостоянных условиях среды обитания является одним из важнейших условий выживания организмов. Это свойство заложено в самой основе жизни и реализуется на разных уровнях ее организации – от молекулярного до организменного и популяционно-видового. При этом сохранение новых адаптивных признаков и передача их следующим поколениям возможны только в случае закрепления информации на генетическом уровне. Поскольку универсальным хранителем наследственной информации у живых объектов является ДНК, фиксация изменений осуществляется путем изменения структуры генетического кода. Такие изменения называются мутациями. С биологической точки зрения мутации являются естественным проявлением пластич-

ности генома, без которой адаптация и эволюция живых организмов были бы невозможны. В этом смысле они не могут рассматриваться как аномалии.

Это утверждение может показаться противоречащим опыту медицинской генетики. Как известно, многие мутации у человека ассоциированы с различными функциональными нарушениями, болезнями и могут быть летальны на разных стадиях онтогенеза [1–4]. Более того, существует корреляция между интенсивностью воздействия ряда экзогенных факторов (радиация, производственные и бытовые токсиканты и пр.) на организм и уровнем выявляемых у него хромосомных aberrаций [5–8].

Такое одностороннее восприятие мутационного процесса объясняется проблематичностью поиска «положительных» с точки зрения

адаптации к среде мутаций у человека. Сложность биологической организации и механизмов приспособления, низкая плодовитость, длительный период смены поколений – все это затрудняет исследование динамики генетических изменений у человека в краткосрочной перспективе. Поэтому неопределимую роль в эволюционной генетике играют сравнительные исследования генома человека и биологически родственных видов. Сопоставление кариотипов человека и приматов стало значительной вехой в развитии теории эволюции и изучении происхождения нашего вида [9,10].

Так, сравнение геномов человека и шимпанзе позволило обнаружить уникальность нуклеотидной композиции человека лишь в 1,23% геномной ДНК. При этом более 3% генома *Homo sapiens* охвачено протяженными делециями и инсерциями, не выявленными у родственного вида. Хромосомные инверсии и транслокации (включающие порой целые хромосомы) определяют еще большую долю структурных различий. Классическим примером эволюционной роли хромосомных перестроек является образование 2-й хромосомы человека из двух предковых акроцентрических хромосом в ходе Робертсоновской транслокации [9,10].

В зависимости от уровня произошедших изменений мутации традиционно делят на генные, хромосомные и геномные. В цикле лекций, посвященных молекулярно-генетическим методам исследований, мы подробно обсуждали способы изучения и медицинское значение генных мутаций у человека. В предстоящих беседах мы остановимся на хромосомных и геномных мутациях. В этих случаях размер измененных участков генома столь велик, что для их выявления и изучения может использоваться цитогенетический анализ. В данной лекции будут рассмотрены механизмы образования структурных перестроек хромосом челове-

ка, или aberrаций, их разнообразие и влияние на здоровье человека.

Разнообразие структурных перестроек хромосом

Для осуществления любой структурной перестройки хромосом требуются два события. Сначала должен произойти разрыв сахаро-фосфатного остова ДНК, а затем воссоединение свободных концов хромосомы. В норме такие участки быстро восстанавливают исходную структуру благодаря действию ферментов репарации. Однако при недостаточности этого механизма и/или большой интенсивности мутационного воздействия часть повреждений оказывается вовлеченной в образование перестроек.

О высокой интенсивности образования хромосомных повреждений в клетке и значении репарации в восстановительных процессах свидетельствует анализ случаев анемии Фанкони, синдрома Блума и других заболеваний с нарушением репаративных процессов [11,12]. Помимо многочисленных морфологических и физиологических отклонений в организме пациентов, при цитогенетическом анализе клеток крови отмечается необычно высокий уровень хромосомных перестроек различной сложности (**рисунок 1**). При этом удается проследить первичные события, приведшие к данным aberrациям. В простейшем случае происходит разрыв одной или двух хроматид с отделением и потерей терминальных хромосомных сегментов. Однако если наблюдается более одного разрыва в одной или нескольких хромосомах, появляется возможность дальнейшего их воссоединения с образованием аномальных хромосом причудливой формы.

Интересно, что для пациентов с названными заболеваниями характерно раннее появление множественных злокачественных новообразований в различных органах. Отсюда следует

Рисунок 1.

Хромосомные aberrации, выявляемые у пациентов с повышенной ломкостью хромосом [11].

Figure 1.

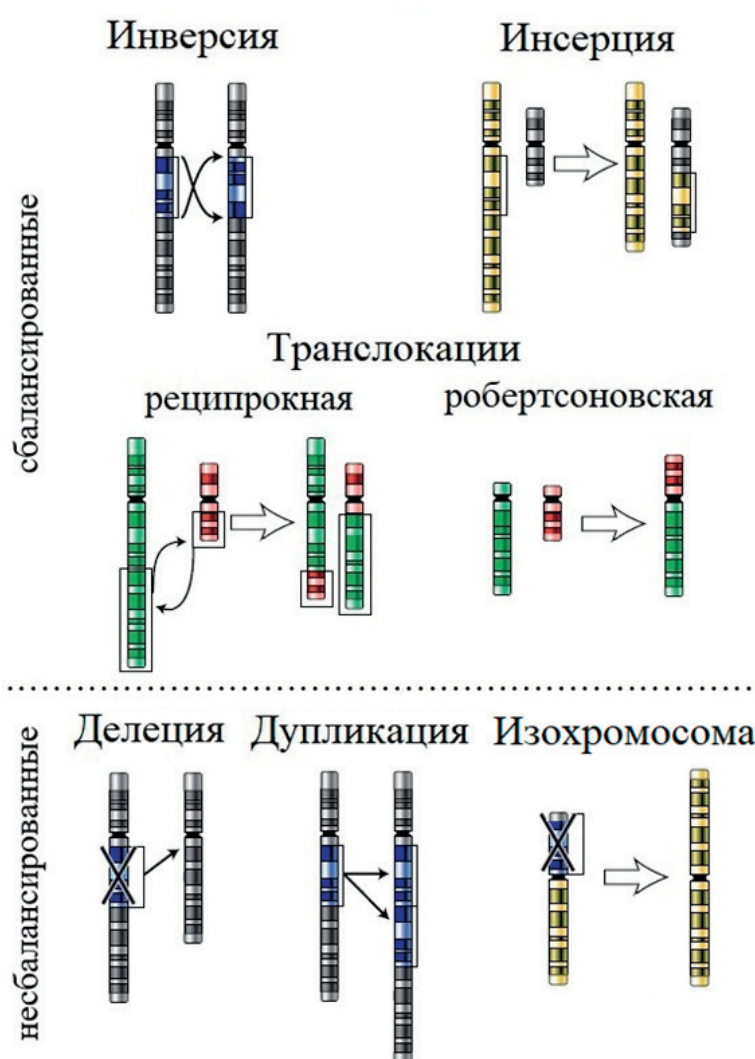
Chromosomal aberrations detected in patients with increased chromosome fragility [11].

Хроматидные разрывы	Изо-хроматидный разрыв	Три-радиальная хромосома	Квадри-радиальная хромосома	Полн-радиальная хромосома	Кольцевая и дицентрическая хромосомы
					
1 разрыв	1 разрыв	2 разрыва	2 разрыва	4 разрыва	2 одновременных разрыва

логичное заключение о связи хромосомной нестабильности (спонтанной или индуцированной внешними факторами) с риском развития рака. Очевидно, хромосомные перестройки не просто дестабилизируют геном, но и приводят к формированию онкогенных последовательностей ДНК и/или активации «молчащих» протоонкогенов. С другой стороны, необходимость изучения хромосомной нестабильности в клетках пациентов при анемии Фанкони и синдроме Блума демонстрирует диагностическую значимость цитогенетического анализа, которая не ограничивается областью онкологии [13].

Существуют различные классификации структурных перестроек хромосом. С точки зрения количества вовлеченных хромосом можно выделить внутривхромосомные и межхромосомные перестройки. С другой стороны, в зависимости от сохранения суммы исходного генетического материала различают сбалансированные и несбалансированные aberrации (рисунок 2). Считается, что сбалансированные aberrации в большинстве случаев не несут угрозы жизни и здоровью их обладателю. Частота и спектр таких aberrаций в популяции с трудом поддаются изучению, т.к. носители, как правило, не демонстрируют каких-либо физиологических или морфологических отклонений от нормы. Напротив, несбалансированные перестройки обычно сопровождаются выраженными аномалиями развития и выявляются при медицинском осмотре уже в раннем возрасте. В дальнейшем они могут стать угрозой здоровью и даже вызвать гибель пациента.

Одним из наиболее частых типов сбалансированных aberrаций являются инверсии, при которых происходит поворот фрагмента хромосомы на 180° . В некоторых случаях осью вращения является центромера, что определяет инверсию как перичентрическую. Если при вращении центромера не затрагивается, говорят о парацентрической инверсии. При инсерциях часть хромосомы может быть перенесена на другую хромосому и интегрирована в ее структуру. Хромосома-донор укорачивается, а хромосома-реципиент становится длиннее. Транслокации характеризуются обменом участками между хромосомами. При реципрокной транслокации происходит взаимный обмен фрагментами хромосом-участниц. Робертсоновские транслокации приводят к слиянию двух акроцентрических хромосом с образованием новой метацентрической или субме-



тацентрической хромосомы [14].

Несбалансированные хромосомные перестройки сопровождаются потерей или приобретением генетического материала и, соответственно, уменьшением или увеличением объема генетической информации в данном геноме. При делециях часть хромосомного материала утрачивается, а при дупликациях дублируется и остается в составе исходной хромосомы. Изохромосомы фактически являются продуктом двух событий: делеции одного из плеч и дупликации другого плеча в пределах одной хромосомы. Дуплицированное плечо переносится через центромеру, занимая место утраченного плеча. Вновь образованная хромосома метацентрическая, состоит из двух зеркально отраженных частей с осью симметрии, проходящей по центромере [14].

Следует отметить, что выявление и анализ большинства структурных хромосомных перестроек возможны только при использовании

Рисунок 2.

Некоторые типы структурных перестроек хромосом человека.

Figure 2.

Some structural rearrangements of human chromosomes.

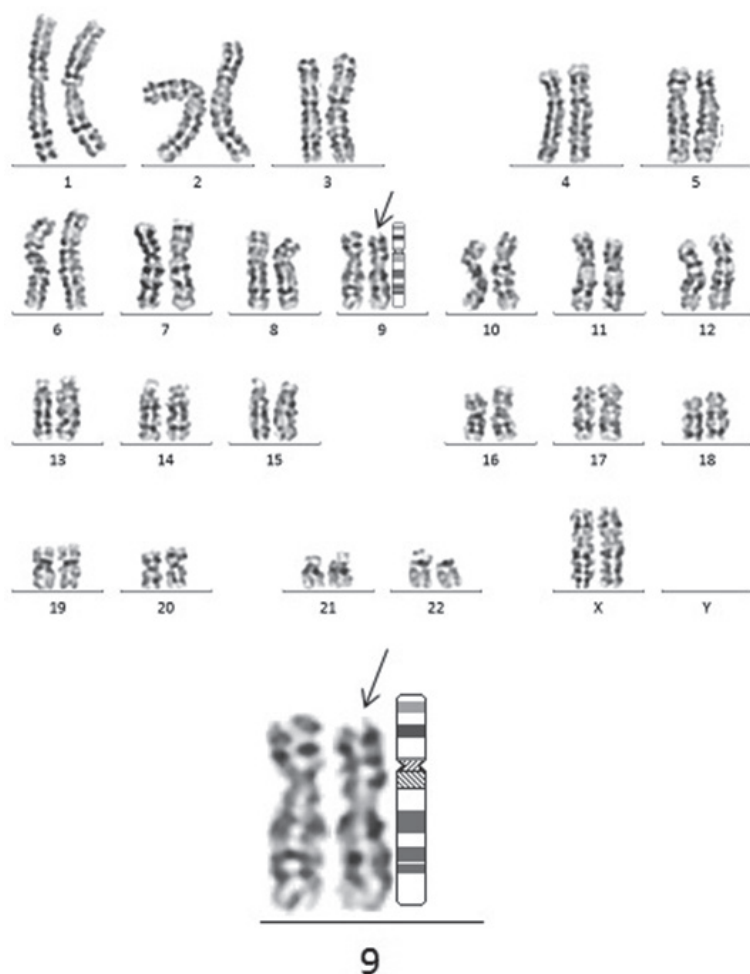


Рисунок 3.

Кариотип с аберрантной хромосомой 9 (указана стрелкой).

Figure 3.

Karyotype with aberrant chromosome 9 (arrowed).

дифференциального окрашивания препаратов метафазных (реже – профазных) хромосом. Наиболее распространенным является окрашивание хромосом азур-эозином по Романовскому-Гимзе с их предварительной обработкой раствором трипсина (GTG-окрашивание). При этом гетерохроматиновые районы хромосом с максимальной компактизацией хроматина образуют темные поперечные полосы – бэнды, а менее компактные участки эухроматина выявляются в виде светлых полос – интербэндов. Сочетание бэндов и интербэндов в нормальных хромосомах всегда постоянно, что позволяет использовать их в качестве эталона при идентификации каких-либо структурных аномалий.

Сбалансированные хромосомные aberrации у человека – возможный фактор риска для здоровья

Одной из наиболее распространенных сбалансированных хромосомных aberrаций у человека является перичентрическая инверсия хромосомы 9 (рисунок 3). При ее формировании происходят разрывы в коротких и длинных

плечах хромосомы вблизи центромеры, переворот центрического фрагмента и повторное встраивание его в хромосому. По некоторым данным, популяционная частота перестройки находится в пределах 1,5–3% [15–17], она обнаруживается как среди здоровых людей, так и у лиц с различными нарушениями здоровья. Клиническое значение aberrации дискутируется на протяжении длительного времени.

В одном из недавно проведенных исследований было установлено, что перичентрическая инверсия хромосомы 9 обнаруживается среди лиц с бесплодием с частотой 3,76%, что не на много превышает общую популяционную частоту (2,27%). Это свидетельствует об отсутствии выраженного естественного отбора против носительства данной мутации [15]. В ряде исследований оценивалось влияние наличия инверсии на репродуктивный успех носителей. Например, для этого обследовались как лица с нормальным кариотипом, так и носители мутации, прибегшие к использованию вспомогательных репродуктивных технологий. При этом не было обнаружено достоверных отличий между группами по таким показателям, как доля успешных зачатий, вероятность имплантации и наступления клинической беременности, доля живорождений и доля незавершившихся беременностей. Очевидно, наличие инверсии существенным образом не сказывается на репродуктивной способности носителей [16].

Кроме того, предпринимались попытки выявить специфические аномалии развития или иные маркеры, ассоциированные с носительством рассматриваемой мутации. Сравнивался спектр нарушений здоровья в двух больших когортах пациентов без инверсии и с инверсией. Соотношение лиц с задержкой психомоторного и умственного развития в двух группах практически совпадали, а доли пациентов с врожденными аномалиями развития составили соответственно 17,5% и 15,3%. Доля лиц с задержкой роста и/или полового развития в первой группе была даже несколько выше, также как и доля обследуемых с нарушением гаметогенеза [17]. Это укладывается в рамки сложившегося мнения о том, что данная хромосомная перестройка должна рассматриваться как проявление естественного структурного полиморфизма кариотипа человека без заметного дезадаптивного эффекта.

Влияние хромосомных aberrаций на морфофизиологические особенности и состояние

здоровья носителя определяется особенностью участков генома, вовлеченных в хромосомную перестройку. В случае с перичентрической инверсией хромосомы 9 отсутствие выраженного эффекта может быть связано с тем, что в измененных участках преобладает гетерохроматин. Гетерохроматиновые области приурочены к центромерным и теломерным областям хромосом, несут небольшое количество активных генов или не содержат их вовсе. Напротив, в случае с анемией Фанкони и синдромом Блума, по-видимому, абберации могут затронуть активные кодирующие участки генома и привести к изменению функции генов. Превосходной иллюстрацией этого предположения может служить также хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), вызванный специфической хромосомной абберацией – так называемой филадельфийской хромосомой.

Впервые связь хромосомных аббераций с раком была установлена вскоре после установления хромосомного числа у человека. Два исследователя из Филадельфии – П. Ноуэлл (P. C. Nowell) и Д. Хангерфорд (D. A. Hungerford) описали аномальную хромосому 22, обнаруженную у пациентов с ХМЛ. Эта необычно маленькая по сравнению с нормальной хромосомой была позднее названа филадельфийской (Ph). Хромосома является результатом реципрокной транслокации между частью длинного плеча хромосомы 9 и частью длинного плеча хромосомы 22 (рисунк 4) [18,19].

Согласно Международной цитогенетической номенклатуре человека (The International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN), при написании формулы хромосомной абберации необходимо указать ее буквенный код (в случае с транслокациями – t), затем номера вовлеченных хромосом (в данном случае – 9 и 22) и, наконец, плечи и их сегменты, затронутые у хромосом-участниц (в данном случае – q34 и q11 соответственно). Таким образом, пациенты с ХМЛ (по крайней мере, более 95% из них) имеют клон аномальных лейкоцитов с кариотипом 46,XX,t(9;22)(q34;q11) или 46,XY,t(9;22)(q34;q11) в зависимости от пола. Филадельфийская хромосома может быть идентифицирована при цитогенетическом анализе клеток крови, что стало «золотым стандартом» в диагностике ХМЛ.

Но почему сбалансированная реципрокная транслокация должна нести патологический

эффект? Несмотря на сохранение суммы генетической информации, хромосомная аномалия приводит к изменению нуклеотидной последовательности в точках разрыва. Нормальный ген *ABL1*, локализованный в q34 регионе длинного плеча хромосомы 9, кодирует тирозинкиназу. Этот фермент участвует в контроле клеточного деления и в зрелых лейкоцитах неактивен. Ген *BCR* находится в области q11 длинного плеча хромосомы 22 и кодирует белок, не имеющий отношения к тирозинкиназе и контролю клеточного деления. При этом *BCR* постоянно находится в состоянии «включено» за счет активного промотора. Транслокация t(9;22)(q34;q11) приводит к образованию химерного гена *BCR-ABL1*, который за счет активного промотора *BCR* начинает производить химерный белок BCR-ABL1, обладающий тирозинкиназной активностью. Этот белок запускает цепь биохимических процессов, ведущих к злокачественному перерождению клеток крови [18, 19].

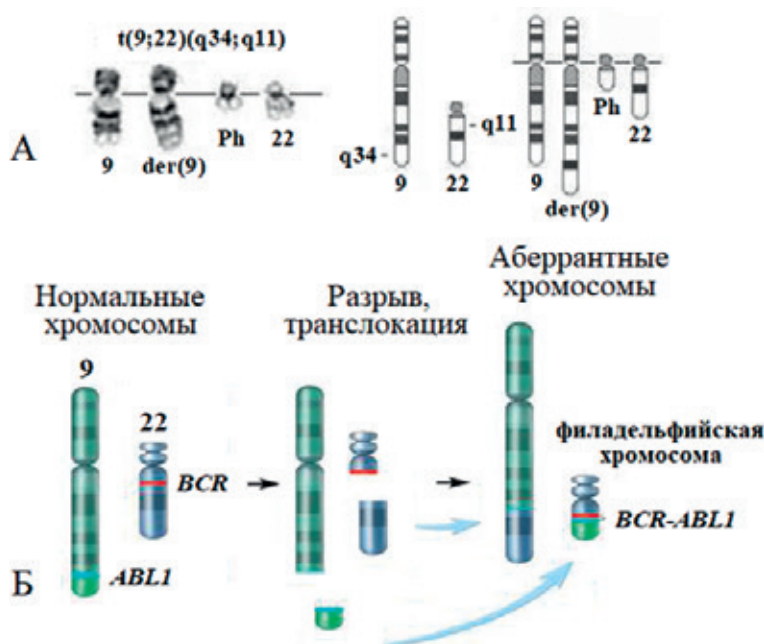
Робертсоновские транслокации происходят с участием акроцентрических хромосом. Эти события наблюдаются довольно часто и имеют различные клинические последствия. В кариотипе человека 10 акроцентриков (6 хромосом из группы D и 4 из группы G). Их морфологической особенностью является наличие едва различимых коротких плеч и спутников в терминальных участках этих плеч. Спутники содержат участки ДНК с повторяющимися последовательностями генов рРНК, и в период интерфазы эти регионы совместно формиру-

Рисунок 4.

Идеограмма хромосом, вовлеченных в образование филадельфийской хромосомы (А), и механизм образования химерного гена *BCR-ABL1* (Б).

Figure 4.

Ideogram of chromosomes involved in the formation of the Philadelphia chromosome (A) and the mechanism of formation of the *BCR-ABL1* chimeric gene (B).



ют ядрышко, где активно синтезируется рРНК [20]. Такая естественная склонность к объединению акроцентрических хромосом делает вероятным их попарное слияние короткими плечами с формированием новых мета- или субметацентрических хромосом. Для обозначения таких деривативных хромосом в кариотипе ISCN рекомендует использовать символ «rob» или более современный – «der» (рисунк 5).

По приблизительным оценкам, робертсоновские транслокации встречаются в обычной популяции с частотой 1:1000, что позволяет их считать наиболее распространенным типом хромосомных перестроек у человека. Если мутация произошла в гаметах родителей, она может быть унаследована потомством и распространиться на все соматические клетки. Когда в транслокации участвуют негомологичные хромосомы, у потомства ожидается сбалансированный кариотип с робертсоновской транслокацией, например 45,XY,der(13;14)(q10;q10) (рисунк 5А). В некоторых случаях aberrация может нарушать нормальное протекание гаметогенеза у носителя, что приводит к снижению фертильности или бесплодию [20,21]. В остальных аспектах развитие и здоровье таких лиц не отличается от прочих. По этой причине выявление и точный подсчет частоты таких aberrаций в популяции затруднительны.

Другой возможный исход образования робертсоновской транслокации связан с серьезными патологическими эффектами у потомства. Если у одного из родителей произошла транслокация с участием двух гомологичных хромосом, они неизбежно окажутся в одной гамете. Такая половая клетка является несбалансированной по числу хромосом, участву-

ющих в транслокации. Образующаяся после оплодотворения зигота будет нести избыточный генетический материал, что приводит к формированию кариотипа с трисомией по одной из акроцентрических хромосом, например 46,XY,der(21;21)(q10;q10),+21 (рисунк 5Б).

Считается, что до 5% случаев синдрома Дауна являются результатом робертсоновской транслокации между 21 хромосомами в гаметах одного из родителей. В отличие от регулярной трисомии 21, данный вариант является наследуемым и может повторяться в данной семье. Робертсоновские транслокации с участием других акроцентрических хромосом могут приводить к формированию несбалансированного кариотипа плода, несовместимого с жизнью. Это становится причиной привычного невынашивания беременности у вполне здоровых родителей [22]. По этой причине таким семейным парам показано кариотипирование для установления источника транслокации в семье. Последующие беременности должны сопровождаться процедурой пренатальной генетической диагностики с целью анализа кариотипа плода и своевременного выявления хромосомной аномалии.

Клинические последствия носительства несбалансированных хромосомных мутаций

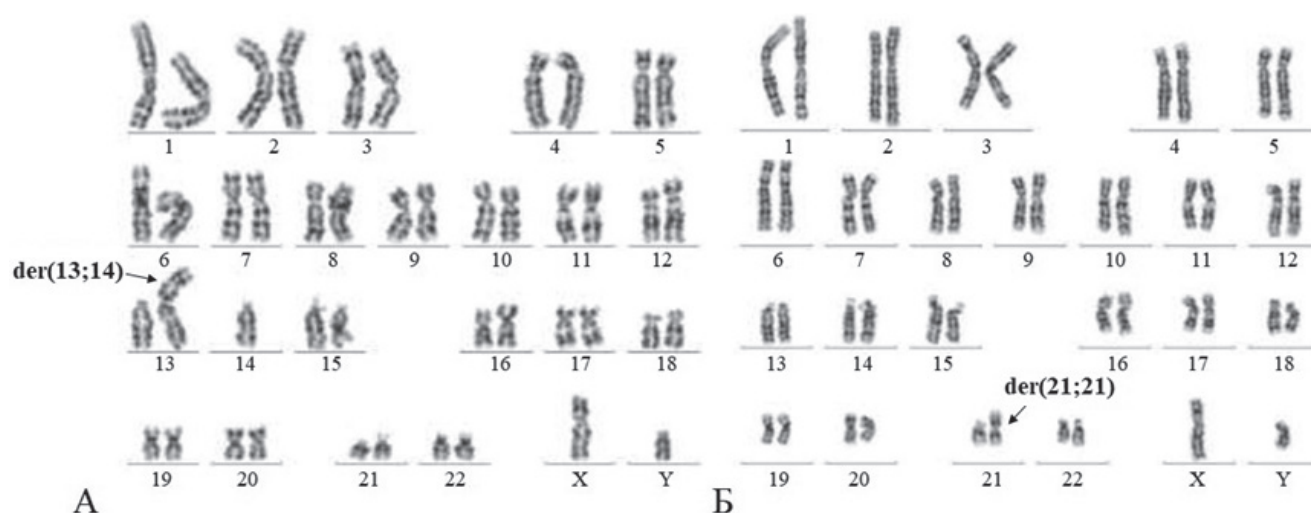
Несбалансированные хромосомные мутации обладают выраженным патологическим эффектом, так как сопровождаются потерей или приобретением избыточной генетической информации. Их классификация и систематизация с точки зрения возможных клинических эффектов затруднительна ввиду огромного числа вариантов перестроек с участием любой из 23

Рисунок 5.

Кариотипы с робертсоновскими транслокациями между 13 и 14 хромосомами (А) и между двумя 21 хромосомами (Б).

Figure 5.

Karyotypes with Robertsonian translocations between chromosomes 13 and 14 (A) and between two 21 chromosomes (B).



хромосом человека или их комбинации [14].

Существует группа наследственных заболеваний с относительно высокой частотой в популяции и сходным механизмом формирования, получивших наименование «делеционные синдромы». Как следует из названия, причиной этих патологий является хромосомная делеция с последующей потерей отделившегося фрагмента. Даже при наличии интактной гомологичной хромосомы наблюдается выраженная клиническая картина, специфичная для каждого из делеционных синдромов. При этом выявляются и некоторые общие признаки, присущие многим хромосомным болезням.

Одним из распространенных делеционных синдромов является синдром кошачьего крика, встречающийся с частотой 1:15,000 – 1:50,000 среди живорожденных детей. Кариотип пациентов 46,XY,del(5)(p15) или 46,XX,del(5)(p15) с характерной делецией терминальной части короткого плеча хромосомы 5 (**рисунок 6**).

Из-за аномалии строения гортани и нёба новорожденные во время плача издают характерный звук, напоминающий кошачий крик. Данное нарушение также приводит к трудностям при сосании и глотании, что усугубляет замедления роста и развития в раннем неонатальном периоде. При рождении выявляются микроцефалия, микрогнатия, многочисленные лицевые дисморфии: широко расставленные глаза (гипертелоризм), уплощенная и широкая носовая перегородка, опущенные углы рта, низко посаженные и выступающие уши и пр. Среди соматических пороков развития отмечаются гипотония, сердечная и почечная недостаточность, поражение отдельных участков головного мозга. На протяжении жизни наблюдаются когнитивные, речевые и моторные нарушения [23]. Пациенты с синдромом кошачьего крика характеризуются сниженной репродуктивной способностью и, как правило, не имеют потомства. Это значит, что абсолютное большинство случаев связано с мутацией *de novo*, возникшей в гаметax одного из родителей пациента. При этом соматические клетки родителей, очевидно, не несли генетической аномалии.

Вместе с тем в ряде случаев несбалансированная хромосомная аномалия передается потомству от родителей, которые сами были носителями сбалансированной перестройки без каких-либо сопутствующих отклонений в состоянии здоровья. Так, в медико-генетической консультации ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово) на-

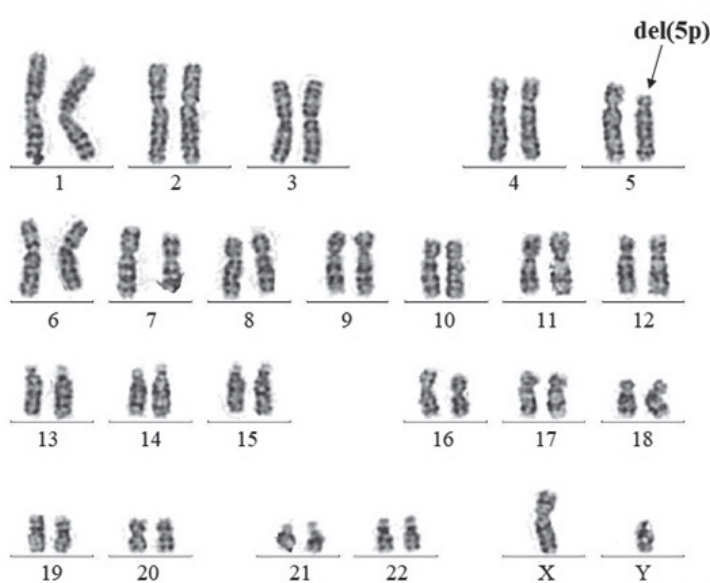


Рисунок 6.

Кариотип с делецией короткого плеча хромосомы 5

Figure 6.

Karyotype with deletion of the short arm of chromosome 5 [24].

блюдалась пациентка с частичной трисомией по длинному плечу хромосомы 2 с кариотипом 46,XX,der(9)t(2;9)(q33;p24)pat (**рисунок 7А**). Дополнительный хромосомный материал у пробанда присутствовал в составе перестроенной хромосомы 9, которая была унаследована от отца. При этом мужчина имел в кариотипе сбалансированную транслокацию с вовлечением хромосом 2 и 9. Его кариотип – 46,XY,t(2;9)(q33;p24) (**рисунок 7Б**). Мужчина не только сохранил репродуктивную способность, но и не демонстрировал каких-либо отклонений в развитии и состоянии здоровья, чего нельзя сказать о его дочери.

При рождении у девочки выявлено поражение ЦНС смешанного генеза 2-й степени, отмечена гипотрофия 1-й степени. В дополнение к этому наблюдалась постгипоксическая кардиопатия и малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток, аномальная хорда).

При осмотре врачом-генетиком установлено несколько диспропорциональное телосложение за счет укорочения верхних и нижних конечностей, множественные микроаномалии развития. Голова долихоцефальной формы. Короткая шея, низко расположенные ушные раковины. Лицевые дисморфии включают удлиненный фильтр, тонкую верхнюю губу, короткую уздечку языка, готическое небо, расширенный кончик носа, гипоплазию нижней челюсти.

Со стороны конечностей – косолапость слева, высокое стояние 2-го пальца по сравнению с остальными, гипертонус верхних конечностей, плечи приподнятые, кисти сжаты в кулачки с

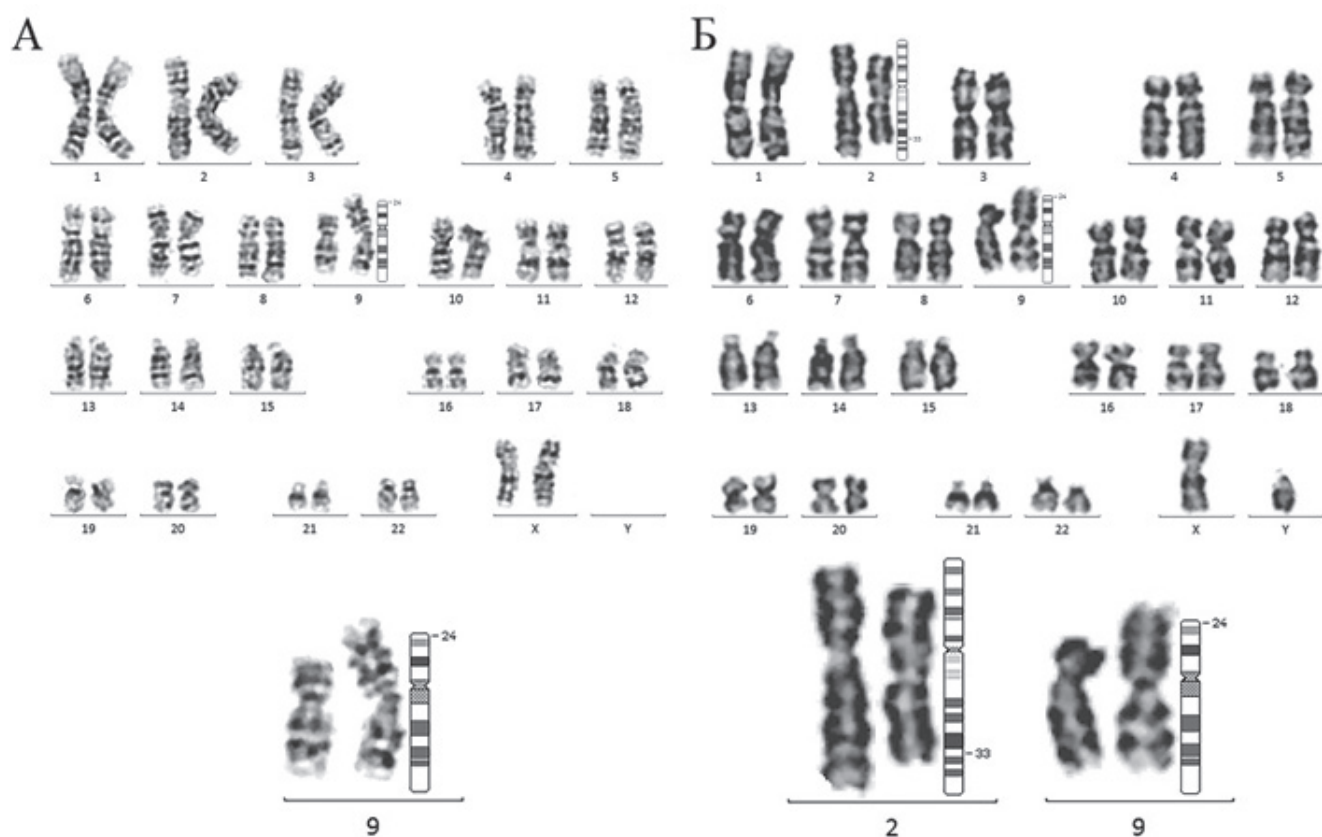


Рисунок 7.

Кариотип пациентки с деривативной хромосомой 9 (А), унаследованной от отца-носителя сбалансированной транслокации (В).

Figure 7.

Karyotype of a patient with derivative chromosome 9 (A), inherited from a father carrier of a balanced translocation (B).

приведением большого пальца. Имеется поперечная ладонная борозда.

Данный и предыдущий случай демонстрируют важные особенности проявления несбалансированных хромосомных aberrаций. Они могут быть ассоциированы с пороками развития, но при этом не всегда летальны. Более того, наблюдаемые при рождении и в дальнейшем аномалии далеко не всегда могут быть выявлены в ходе беременности с помощью рутинных биохимических и ультразвуковых исследований. Они, по-видимому, не нарушают нормального течения пренатального развития.

В постнатальном периоде обычно заметны многочисленные дисморфии, а наиболее распространенные пороки развития связаны с ЦНС и сердечно-сосудистой системой. Максимальная смертность наблюдается в первый год после рождения. Продолжительность жизни у носителей таких хромосомных aberrаций обычно снижена. Кроме того, в силу психоневрологических и когнитивных особенностей такие лица, как правило, нуждаются в постоянной опеке. Дальнейший прогноз здоровья и жизни зависит от особенностей конкретной мутации. Современная медицина в состоянии так или иначе компенсировать или даже устранить

многие отклонения и пороки развития, а реабилитационные программы способны повысить уровень психомоторного развития, степень автономии и социальной адаптации пациентов.

Как следует из изложенного, хромосомные мутации, выявляемые у человека, очень разнообразны. Столь же широк спектр их возможных клинических проявлений. Сбалансированные перестройки зачастую не влияют на здоровье и репродуктивную способность носителей. При этом сохраняется риск хромосомного дисбаланса у потомства. Несбалансированные aberrации, как правило, имеют выраженный негативный эффект на здоровье. Хотя в большинстве случаев они совместимы с жизнью, носители демонстрируют разнообразные психические и физиологические отклонения и пороки развития. Благодаря медицинской и социальной поддержке качество жизни носителей хромосомных аномалий постоянно повышается. Тем не менее, продолжительность жизни и репродуктивный потенциал лиц с несбалансированными хромосомными аномалиями снижены, что уменьшает вероятность сохранения и дальнейшего распространения мутаций в следующих поколениях.

Для диагностики таких генетических аномалий незаменимым является цитогенетический анализ хромосом пациента. Благодаря технологиям пренатальной генетической диагностики в настоящее время возможно изучение кариотипа до рождения ребенка. В случаях обнаружения тяжелых и/или несовместимых с

жизнью пороков развития, ассоциированных с хромосомными aberrациями, возможно своевременное прерывание беременности. Это позволяет снизить материальную, физическую и психологическую нагрузку на семью и общество в целом и, одновременно с этим, уменьшить генетический груз популяции.

Литература:

- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018;62(5):643-723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- 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. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
- Baudoin NC, Bloomfield M. Karyotype aberrations in action: the evolution of cancer genomes and the tumor microenvironment. *Genes (Basel).* 2021;12:558. <https://doi.org/10.3390/genes12040558>
- Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена UGT1A1 как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты. *Анализ риска здоровью.* 2019;2:123-129. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>
- Kowalska A, Nasonova E, Czerski K, Kutsalo P, Pereira W, Krasavin E. Production and distribution of chromosome aberrations in human lymphocytes by particle beams with different LET. *Radiation and Environmental Biophysics.* 2019; 58(1):99-108. <https://doi.org/10.1007/s00411-018-0771-4>
- Волков А.Н., Дружинин В.Г. Многолетняя динамика цитогенетических нарушений у подростков из крупного промышленного города. *Генетика.* 2001;37(9):1296-1299.
- Baudin C, Bernier MO, Klovov D, Andreassi MG. Biomarkers of genotoxicity in medical workers exposed to low-dose ionizing radiation: systematic review and meta-analyses. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7504. <https://doi.org/10.3390/ijms22147504>
- Дружинин В.Г., Мокрушина Н.В. Генотоксические эффекты у работников горно-обогатительного производства. *Медицина труда и промышленная экология.* 2003;12:16-20.
- Suntova MV, Buzdin AA. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics.* 2020;21(Suppl 7):535. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06962-8>
- Catacchio CR, Maggiolini FAM, D'Addabbo P, Bitonto M, Capozzi O. Inversion variants in human and primate genomes. *Genome Res.* 2018;28(6):910-920. <https://doi.org/10.1101/gr.234831.118>
- Moreno OM, Paredes AC, Soares Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomedical reports.* 2021;15(3):74. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1450>
- Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol.* 2017;8(1):4-23. <https://doi.org/10.1159/000452082>
- Hochstenbach R, Liehr T, Hastings RJ. Chromosomes in the genomic age. Preserving cytogenomic competence of diagnostic genome laboratories. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(4):541-552. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00780-y>
- Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil Steril.* 2017;107(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.013>
- Dana M, Stoian V. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and infertility in Romanian population. *Maedica.* 2012;7(1):25-29.
- Liang S, Yang J, Wu H, Teng X, Duan T. Effects of chromosome 9 inversion on IVF/ICSI: A 7-year retrospective cohort study. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(9):e856. <https://doi.org/10.1002/mggg.3.856>
- Šípek A, Panczak A, Mihalová R, Hřčková L, Suttrová E, Sobotka V, Lonský P, Kaspříková N, Gregor V. Pericentric inversion of human chromosome 9 epidemiology study in Czech males and females. *Folia Biol.* 2015;61(4):140-146.
- Komorowski L, Fidyk K, Patkowska E, Firczuk M. Philadelphia chromosome-positive leukemia in the lymphoid lineage-similarities and differences with the myeloid lineage and specific vulnerabilities. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5776. <https://doi.org/10.3390/ijms21165776>
- Kang Z, Liu Y, Xu L, Long Z, Huang D, Yang Y, Liu B, Feng J, Pan Y, Yan J, Liu Q. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer.* 2016;35:48. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0108-0>
- Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol.* 2020;19(4):314-322. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12336>
- Poot M, Hochstenbach R. Prevalence and phenotypic impact of Robertsonian translocations. *Mol Syndromol.* 2021;12(1):1-11 <https://doi.org/10.1159/000512676>
- Poornima S, Daram S, Krishna R, Hasan Q. Robertsonian and balanced reciprocal translocation in both child and mother with a history of recurrent abortions. *J Reprod Infertil.* 2020;21(1):65-67.
- Ceruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:33. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-33>

References:

- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018;62(5):643-723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- 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>
- Baudoin NC, Bloomfield M. Karyotype aberrations in action: the evolution of cancer genomes and the tumor microenvironment. *Genes (Basel).* 2021;12:558. <https://doi.org/10.3390/genes12040558>
- Volkov AN, Tsurkan EV. UGT1A1 gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: theoretical and applied aspects. *Health Risk Analysis.* 2019;2:123-129. (In Russ). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>
- Kowalska A, Nasonova E, Czerski K, Kutsalo P, Pereira W, Krasavin E. Production and distribution of chromosome aberrations in human lymphocytes by particle beams with different LET. *Radiation and Environmental Biophysics.* 2019; 58(1):99-108. <https://doi.org/10.1007/s00411-018-0771-4>
- Volkov AN, Druzhinin VG. Long-term monitoring of cytogenetic aberrations in adolescents of a large industrial town. *Russian Journal of Genetics.* 2001;37(9):1087-1089. (In Russ).
- Baudin C, Bernier MO, Klovov D, Andreassi MG. Biomarkers of genotoxicity in medical workers exposed to low-dose ionizing radiation: systematic review and meta-analyses. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7504. <https://doi.org/10.3390/ijms22147504>
- Druzhinin VG, Mokrushina NV. Genotoxic effects in workers engaged into ore mining and processing. *Russian journal of occupational health and industrial ecology.* 2003;12:16-20. (In Russ.)

9. Suntsova MV, Buzdin AA. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics*. 2020;21(Suppl 7):535. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06962-8>
10. Catacchio CR, Maggiolini FAM, D'Addabbo P, Bitonto M, Capozzi O. Inversion variants in human and primate genomes. *Genome Res*. 2018;28(6):910-920. <https://doi.org/10.1101/gr.234831.118>
11. Moreno OM, Paredes AC, Soares-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomedical reports*. 2021;15(3):74. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1450>
12. Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol*. 2017;8(1):4-23. <https://doi.org/10.1159/000452082>
13. Hochstenbach R, Liehr T, Hastings RJ. Chromosomes in the genomic age. Preserving cytogenomic competence of diagnostic genome laboratories. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(4):541-552. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00780-y>
14. Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil Steril*. 2017;107(1):19-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.013>
15. Dana M, Stoian V. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and infertility in Romanian population. *Maedica*. 2012;7(1):25-29.
16. Liang S, Yang J, Wu H, Teng X, Duan T. Effects of chromosome 9 inversion on IVF/ICSI: A 7-year retrospective cohort study. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(9):e856. <https://doi.org/10.1002/mgg3.856>
17. Šípek A, Panczak A, Mišalová R, Hřčková L, Suttrová E, Sobotka V, Lonský P, Kaspříková N, Gregor V. Pericentric inversion of human chromosome 9 epidemiology study in Czech males and females. *Folia Biol*. 2015;61(4):140-146.
18. Komorowski L, Fidyk K, Patkowska E, Firczuk M. Philadelphia chromosome-positive leukemia in the lymphoid lineage-similarities and differences with the myeloid lineage and specific vulnerabilities. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5776. <https://doi.org/10.3390/ijms21165776>
19. Kang Z, Liu Y, Xu L, Long Z, Huang D, Yang Y, Liu B, Feng J, Pan Y, Yan J, Liu Q. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016;35:48. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0108-0>
20. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, Takeshima T, Kawahara T, Uemura H, Yumura Y. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020;19(4):314-322. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12336>
21. Poot M, Hochstenbach R. Prevalence and phenotypic impact of Robertsonian translocations. *Mol Syndromol*. 2021;12(1):1-11 <https://doi.org/10.1159/000512676>
22. Poornima S, Daram S, Krishna R, Hasan Q. Robertsonian and balanced reciprocal translocation in both child and mother with a history of recurrent abortions. *J Reprod Infertil*. 2020;21(1):65-67.
23. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:33. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-33>

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры 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: цитогенетические исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Рытенкова Оксана Ивановна, врач-лабораторный генетик медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: цитогенетические исследования, научное консультирование.

ORCID: 0000-0003-2171-702X

Статья поступила: 16.02.2022 г.

Принята в печать: 10.03.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: provided the cytogenetic images; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Dr. Oksana I. Rytenkova, MD, Geneticist, Medical Genetics Laboratory, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: provided the cytogenetic images; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2171-702X

Received: 16.02.2022

Accepted: 10.03.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.