



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2023 | ТОМ 8, № 2 | VOL. 8, № 2

# ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2023-8-2

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. Ворошилова, 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 28.06.2023 г.  
Дата выхода в свет 30.06.2023 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.  
Заказ № 555.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Фундаментальная и клиническая медицина» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим 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 физиология (медицинские науки).

Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru) Распространяется по подписке. Подписной индекс П3593 в каталоге «Почта России», 80843 в каталоге «Роспечать». Свободная цена

## Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

### Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, член-корреспондент РАН, 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**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Алешкин Андрей Владимирович**, член-корреспондент РАН, 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**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор; 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, академик РАН, д.м.н., профессор; 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, академик РАН, д.м.н., профессор; 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, академик РАН, д.м.н., профессор; 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, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры 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**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; 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 патобиохимии, г. Красноярск, РФ; ФГБНУ «Научный центр неврологии мозга», главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, г. Москва, РФ
- **Сидоренко Сергей Владимирович**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, г. Санкт-Петербург, 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**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; 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 10.23946/2500-0764-2023-8-2

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 2023/06/28  
Published on 2023/06/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 555.

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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenerology, 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, Corresponding Member 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, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Academician 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, Professor 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)
- **Sergey V. Sidorenko**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology Department of Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, Saint-Petersburg (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
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b>	
Слаутин В.Н., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Сазонов С.В., Гаврилов И.В., Гаврилова Е.И. ВЛИЯНИЕ ФУКОКСАНТИНА НА ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СС14-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ (г. Екатеринбург, Россия)	с. 8
Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. КООПЕРАТИВНОЕ УЧАСТИЕ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ГОРМОН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ В ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (г. Кемерово, Россия)	с. 19
Парфёнова Я.А., Артымук Д.А., Марочко Т.Ю., Артымук Н.В., Марочко К.В. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ (г. Кемерово, Россия; г. Москва, Россия)	с. 33
Лазарева Л.М., Аталян А.В., Беленькая Л.В., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Шарифулин Э.М., Егорова И.Ю., Бабаева Н.В., Салимова М.Д., Сутурина Л.В. МЕНСТРУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ОСНОВНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ: КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (г. Иркутск, Россия)	с. 42
Мейер А.В., Ульянова М.В., Иमेкина Д.О., Падюкова А.Д., Толочко Т.А., Астафьева Е.А., Лавряшина М.Б. АНАЛИТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ 20S ПРОТЕАСОМЫ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МОДИФИКАЦИИ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОГО ПРОЦЕССИНГА NFKB1 (г. Кемерово, Россия)	с. 53
Иванов Д.Ю., Дроздова О.М., Захарова Ю.В., Тё Е.А., Шелепанова О.А. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ (г. Кемерово, Россия)	с. 67
Круч О.Н., Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Ширлина Н.Г. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ОНКОПАТОЛОГИИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ (г. Омск, Россия)	с. 77
Подолужный В.И., Старцев А.Б., Кокоулина Ю.А., Радионов И.А. ПЕПТИЧЕСКАЯ ЯЗВА ГАСТРОЕЮНАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА. ПРОБЛЕМА, КОТОРАЯ НЕ МОЖЕТ НЕ ВОЛНОВАТЬ (г. Кемерово, Россия)	с. 87
Кашгалап В.В., Велиева Р.М., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ 18 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ (ПО ДАНЫМ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) (г. Кемерово, Россия)	с. 93
<b>ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ</b>	
Ордянец И.М., Зюкина З.В., Новгинов Д.С., Асатрян Д.Р. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗ- АССОЦИИРОВАННОМ БЕСПЛОДИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) (г. Москва, Россия)	с. 110
Леффад М.Л., Старцева Н.М., Семятов С.М., Анисеев А.С., Свиридова М.И. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ГИПОТИРЕОЗ: ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ ПРОБЛЕМЫ (г. Москва, Россия)	с. 120
Кобылянский В.И. К ВОЗМОЖНОСТЯМ ОЦЕНКИ КЛИРЕНСА РЕСПИРАТОРНЫХ ОТДЕЛОВ ЛЁГКИХ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) (г. Москва, Россия)	с. 129
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ</b>	
Оленникова Р.В., Рытенкова О.И., Волков А.Н. СЛУЧАЙ СИНДРОМА СВЕРХЧИСЛЕННОЙ ДЕРИВАТНОЙ ХРОМОСОМЫ 22 У РЕБЕНКА (г. Кемерово, Россия)	с. 141

# TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
<b>ORIGINAL RESEARCH</b>	
<b>Vasilii N. Slautin, Dmitry Yu. Grebnev, Irina Yu. Maklakova, Sergey V. Sazonov, Ilya V. Gavrilov, Elena I. Gavrilova</b> THE EFFECTS OF FUCOXANTHIN ON THE DEVELOPMENT OF CCl <sub>4</sub> -INDUCED LIVER FIBROSIS (Yekaterinburg, Russian Federation)	p. 8
<b>Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Stella A. Mun, Lyudmila A. Gordeeva, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy</b> SYNERGISTIC ACTION OF STEROID HORMONES AND HORMONE-SPECIFIC AUTOANTIBODIES IN BREAST CANCER PROGRESSION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 19
<b>Yana A. Parfenova, Dmitry A. Artyumuk, Tatiana Yu. Marochko, Natalia V. Artyumuk, Kristina V. Marochko</b> HISTOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH PREMATURE BIRTH (Kemerovo, Russia; Moscow, Russian Federation)	p. 33
<b>Lyudmila M. Lazareva, Alina V. Atalyan, Lilia V. Belenkaya, Irina N. Danusevich, Yana G. Nadelyaeva, Eldar M. Sharifulin, Irina Yu. Egorova, Natalia I. Babaeva, Madinabonu D. Salimova, Larisa V. Sutturina</b> MENSTRUAL DYSFUNCTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE BELONGING TO MAJOR ETHNIC GROUPS IN EASTERN SIBERIA: A CROSS-SECTIONAL STUDY (Irkutsk, Russian Federation)	p. 42
<b>Alina V. Meyer, Marina V. Ulyanova, Darya O. Imekina, Asiya D. Padyukova, Tatiana A. Tolochko, Eugeniya A. Astaf'eva, Marya B. Lavryashina</b> ANALYTICAL SCREENING OF POLYMORPHIC VARIANTS OF 20S PROTEASOME GENES WHEN PLANNING A STUDY OF PATHOGENETIC EFFECTS OF MODIFICATION OF NFKB1 POST-TRANSLATIONAL PROCESSING (Kemerovo, Russian Federation)	p. 53
<b>Danil Yu. Ivanov, Olga M. Drozdova, Yulia V. Zakharova, Elena A. Te, Olga A. Shelepanova</b> SIMULATION OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS PATHOGEN SPREAD IN DENTISTS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 67
<b>Olga N. Kruch, Denis V. Turchaninov, Elena A. Vilms, Natalia G. Shirlina</b> PREVALENCE OF CANCER RISK FACTORS AMONG THE RESIDENTS OF THE OMSK REGION (Omsk, Russian Federation)	p. 77
<b>Valery I. Podoluzhnyi, Andrey B. Startsev, Yulia A. Kokoulina, Igor A. Radionov</b> PEPTIC ULCER OF GASTROJEJUNAL ANASTOMOSIS: AN UNDESERVEDLY NEGLECTED PROBLEM (Kemerovo, Russian Federation)	p. 87
<b>Vasilii V. Kashtalap, Rufana M. Velieva, Daria Yu. Sedykh, Olga L. Barbarash</b> PREDICTORS OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AT 18-MONTH FOLLOW-UP: A SINGLE-CENTER REGISTRY STUDY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 93
<b>REVIEW ARTICLES</b>	
<b>Irina M. Ordiyants, Zoya V. Zyukina, Dmitry S. Novginov, Daria R. Asatryan</b> MODERN CONCEPTS IN ENDOMETRIAL RECEPTIVITY IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY: AN ANALYTICAL REVIEW (Moscow, Russian Federation)	p. 110
<b>Mohamed L. Leffad, Nadezhda M. Startseva, Said M. Semyatov, Andrey S. Anikeev, Maria I. Sviridova</b> GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM: TWO SIDES OF THE SAME COIN (Moscow, Russian Federation)	p. 120
<b>Vyacheslav I. Koblyanskiy</b> ASSESSMENT OF THE ALVEOLAR CLEARANCE: A CRITICAL REVIEW (Moscow, Russian Federation)	p. 129
<b>CASE REPORTS</b>	
<b>Rimma V. Olennikova, Oksana I. Rytenkova, Alexey N. Volkov</b> A CASE OF SUPERNUMERARY DERIVATIVE CHROMOSOME 22 SYNDROME IN A CHILD (Kemerovo, Russian Federation)	p. 141

## Уважаемые коллеги!

Июньский номер журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» посвящён результатам экспериментальных исследований различных патологических механизмов, клинике и лечению широко распространённых заболеваний.

В одном из экспериментальных исследований доказана антифибротическая эффективность фукоксантина, показано его влияние на основные звенья патогенеза фиброза печени.

В другом исследовании впервые описано кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических аутоантител в конверсии стероидных рецепторов при прогрессии рака молочной железы. Полученные результаты могут быть полезными для повышения эффективности адъювантной гормонотерапии этого вида рака.

С помощью имитационного моделирования изучен воздушно-капельный путь передачи острых респираторных вирусных инфекций у медицинского персонала стоматологических медицинских организаций, результаты которого вызовут несомненный интерес наших читателей.

Клинические исследования посвящены пептической язве гастроеюнального анастомоза, предикторам риска развития ишемических и геморрагических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда.

В статьях, посвящённых репродуктивному здоровью, приводятся данные о распространённости и разнообразии менструальных дисфункций в популяции женщин репродуктивного возраста Восточной Сибири, публикуются результаты изучения гистологических особенностей плаценты у женщин с преждевременными родами.

Обзорные статьи посвящены эндометриоз-ассоциированному бесплодию, гестационному сахарному диабету и гипотиреозу, возможностям оценки клиренса респираторных отделов лёгких.

Мы полагаем, что опубликованные статьи будут полезны заинтересованному кругу читателей.

**Главный редактор –  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор Е.Б. Брусина**



УДК [615.322:582.26]:616.36-002.17  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-8-18>

# ВЛИЯНИЕ ФУКОКСАНТИНА НА ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ CCl<sub>4</sub>-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

СЛАУТИН В.Н.<sup>1\*</sup>, ГРЕБНЕВ Д.Ю.<sup>1,2</sup>, МАКЛАКОВА И.Ю.<sup>1,2</sup>, САЗОНОВ С.В.<sup>1,2</sup>, ГАВРИЛОВ И.В.<sup>1,2</sup>, ГАВРИЛОВА Е.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия

## Резюме

**Актуальность.** В современной концепции патогенеза фиброза печени ключевым звеном является процесс активации и дифференцировки перисинусоидальных клеток печени Ито в миофибробласты. В первую очередь, этот процесс индуцируется с помощью TGF-β – главного профиброгенного фактора роста. Ингибирование TGF-β-зависимой активации перисинусоидальных клеток печени Ито является перспективной стратегией для подавления процессов фиброгенеза в печени.

**Цель.** Изучение эффективности применения фукоксантина в дозе 30 мг/кг и его влияния на основные звенья патогенеза фиброза печени.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 30 аутбредных ICR/CD1 мышьях, распределённых случайным образом на три группы: группу интактных животных, контрольную и экспериментальную группы. Контрольная и экспериментальная группы получали тетрахлорметан (CCl<sub>4</sub>) внутривентриально в дозе 2 мкл/г в течение 6 недель 2 раза в неделю. Животные экспериментальной группы после моделирования CCl<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени получали фукоксантин ежедневно *per os* через зонд в дозе 30 мг/кг в течение 5 недель. Для оценки эффективности лечения фукоксантином выполнено исследование гистологических препаратов с использованием шкалы METAVIR. Для окраски на соединительную ткань был использован краситель

Sirius Red. Иммуногистохимическим методом производился анализ количества α-SMA+ клеток, CD45+ клеток, положительно окрашенных на TIMP-1 областей. Иммуноферментным методом в гомогенате печени проведено определение TGF-β, в сыворотке крови – определение провоспалительных цитокинов – IL-1β, TNF-α. Также в исследовании оценивались биохимические показатели: АЛТ, АСТ, альбумин.

**Результаты.** Применение фукоксантина привело к восстановлению основных биохимических показателей сыворотки крови, снижению количества миофибробластов и уровня TIMP-1 и TGF-β, уменьшению содержания соединительной ткани. В проведенном исследовании показано, что применение фукоксантина привело к снижению уровня провоспалительных цитокинов и количества CD45+ лейкоцитов.

**Заключение.** Установлено, что фукоксантин в дозе 30 мг/кг обладает антифибротическим действием и снижает воспаление при фиброзе печени.

**Ключевые слова:** фукоксантин, фиброз печени, перисинусоидальные клетки печени Ито, миофибробласты.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Слаутин В.Н., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Сазонов С.В., Гаврилов И.В., Гаврилова Е.И. Влияние фукоксантина на основные механизмы развития CCl<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 8-18. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-8-18>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Слаутин Василий Николаевич, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, E-mail: [slautinvasilij@gmail.ru](mailto:slautinvasilij@gmail.ru)  
© Слаутин В. Н. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# THE EFFECTS OF FUCOXANTHIN ON THE DEVELOPMENT OF CCl<sub>4</sub>-INDUCED LIVER FIBROSIS

VASILIIY N. SLAUTIN<sup>1\*</sup>, DMITRY YU. GREBNEV<sup>1,2</sup>, IRINA YU. MAKLAKOVA<sup>1,2</sup>, SERGEY V. SAZONOV<sup>1,2</sup>, ILYA V. GAVRILOV<sup>1,2</sup>, ELENA I. GAVRILOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

## Abstract

**Background.** According to current concepts regarding hepatic fibrosis, myofibroblast differentiation from stellate cells, regulated by transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), is a key step in its pathogenesis. Hence, inhibition of TGF- $\beta$ -dependent activation of hepatic stellate cells has been suggested as a promising strategy for preventing the disease development.

**Aim.** To explore whether the administration of fucoxanthin at a dose of 30 mg/kg is efficient in suppressing hepatic fibrosis.

**Materials and Methods.** The experiments were carried out on 30 outbred ICR/CD1 mice which have been divided into three groups: intact animals, animals with untreated hepatic fibrosis which has been induced by intraperitoneal injections of CCl<sub>4</sub> (2  $\mu$ l/g, 6 weeks, twice per week), and animals which received fucoxanthin *per os* (30 mg/kg daily for 5 weeks) after inducing hepatic fibrosis as described above. Histological examination was performed by Sirius Red staining using the METAVIR fibrosis and activity score. Immunohistochemical analysis was performed by quantitation of  $\alpha$ -SMA-positive myofibroblasts,

CD45-positive leukocytes, and TIMP-1-positive regions. Further, we quantified TGF- $\beta$  in liver homogenate as well as interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the serum by means of enzyme-linked immunosorbent assay. An assessment of liver function was conducted by measuring serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and albumin levels.

**Results.** Fucoxanthin decreased the number of myofibroblasts and leukocytes, the volume of connective tissue and TIMP-1-positive regions, and the level of TGF- $\beta$  in the liver homogenate, altogether indicative of ameliorated hepatic fibrosis. In accord, treatment with fucoxanthin reduced serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, and increased serum albumin.

**Conclusion.** Treatment with fucoxanthin at a dose of 30 mg/kg has an antifibrotic effect and diminishes liver fibrosis.

**Keywords:** Fucoxanthin, liver fibrosis, hepatic stellate cells, myofibroblasts.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

◀ English

### For citation:

Vasiliiy N. Slautin, Dmitry Yu. Grebnev, Irina Yu. Maklakova, Sergey V. Sazonov, Ilya V. Gavrilov, Elena I. Gavrilova. The effect of fucoxanthin on the development of CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 8-18. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-8-18>

### \*Corresponding author:

Dr. Vasiliiy N. Slautin, 3, Repina Street, Yekaterinburg, Russian Federation, E-mail: [slautinvasilij@gmail.ru](mailto:slautinvasilij@gmail.ru)

© Vasiliiy N. Slautin, et al.

## Введение

Известно, что развитие фиброза печени происходит вследствие длительного воздействия различных патологических факторов на печень, включая вирусные гепатиты В и С, токсические, лекарственные, алкогольные воздействия и др. [1]. В соответствии с современной концепцией фиброза печени основным источником профиброгенных миофибробластов, от-

ветственных за развитие фиброза, являются перисинусоидальные клетки печени Ито. По разным оценкам, их вклад в общий пул миофибробластов составляет от 82 до 96% [2].

Миофибробласты ответственны за нарушение физиологического состояния внеклеточного матрикса. Они вырабатывают избыточное количество соединительной ткани, в первую очередь коллагена I типа. Более того, они

синтезируют фермент, тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1 (TIMP-1), подавляющий активность других ферментов (матричных металлопротеиназ), действие которых направлено на разрушение избыточно-синтезированного внеклеточного матрикса [3].

Перисинусоидальные клетки печени Ито способны активироваться в миофибробласты под действием различных факторов роста, цитокинов и активных форм кислорода, выделяемых при повреждении печени. Кроме перисинусоидальных клеток печени Ито, потенциально в миофибробласты способны дифференцироваться порталные фибробласты и мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки печени [4, 5].

Ключевым фактором роста, участвующим в процессе активации перисинусоидальных клеток печени Ито, является трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который реализует своё действие преимущественно через канонический (TGF- $\beta$ /Smad) сигнальный путь [6, 7]. TGF- $\beta$  связывается с рецептором на поверхности клеток (TGF $\beta$ -RI) и передаёт сигнал через систему цитоплазматических белков SMAD, которые транслоцируются в ядро и запускают синтез соединительной ткани и TIMP-1 [8]. Ингибирование данного сигнального пути является перспективным направлением для подавления активации перисинусоидальных клеток печени Ито, подавления процессов фиброгенеза [9].

В недавнем исследовании, проведённом на культуре клеток печени Ито, было установлено, что фукоксантин способен подавлять активацию перисинусоидальных клеток печени Ито через блокирование канонического пути TGF- $\beta$  [10]. Дальнейшие исследования позволили установить влияние фукоксантина на энергетический обмен при активации клеток печени Ито, реализующееся через ингибирование в них митохондриального дыхания [11].

Фукоксантин – вещество, относящееся к группе каротиноидов. Благодаря особенностям химической структуры каротиноиды обладают выраженными антиоксидантными, противовоспалительными, геропротекторными и гепатопротекторными свойствами [12, 13, 14, 15].

## Цель исследования

Изучение возможности и перспективности использования фукоксантина в дозе 30 мг/кг при фиброзе печени.

## Материалы и методы

Для проведения исследования были использованы 30 аутбредных ICR/CD1 самцов мышей в возрасте 8–10 недель (массой 20–22 г). Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 24.12.2021).

В настоящем исследовании лабораторные животные были случайным образом распределены на три группы: группу интактных животных, группу контроля и экспериментальную группу.

Группе интактных животных не производилось моделирование фиброза печени тетрахлорметаном (CCl<sub>4</sub>) и введение фукоксантина.

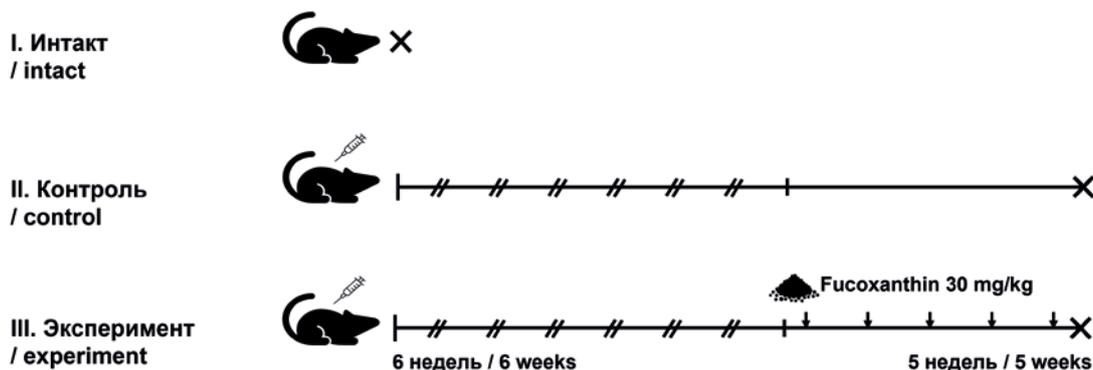
Лабораторные животные группы контроля получали тетрахлорметан (CCl<sub>4</sub>) внутрибрюшинно в дозе 2 мкл/г, в течение 6 недель без последующего введения фукоксантина. Тетрахлорметан был разведён на персиковом масле в соотношении 1:4. Методика моделирования CCl<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени была описана нами ранее [16]. Вывод из эксперимента животных данной группы проводили через 5 недель после последней инъекции.

Животные экспериментальной группы после моделирования фиброза печени тетрахлорметаном, проведённого аналогично группе контроля, получали фукоксантин (Sigma-Aldrich, США) в дозе 30 мг/кг per os через зонд внутрижелудочно в течение 5 недель после прекращения введения CCl<sub>4</sub>. Доза фукоксантина была выбрана на основании исследования, проведённого ранее [17]. Также выбор дозы фукоксантина проведён с учётом данных, представленных в исследованиях по изучению биодоступности и метаболизма фукоксантина [18, 19, 20].

Схема эксперимента представлена на рисунке 1.

Все животные выводились из эксперимента методом цервикальной дислокации.

Для гистологического исследования из левой доли печени были взяты кусочки органа размером 10x10x5 мм, которые фиксировались в 10% растворе нейтрального забуференного формалина («Ретиноиды», Россия), и далее изготавливались гистологические срезы толщиной 3-5 мкм. Была использована стандартная проводка гистологических срезов с использованием гистопротектора Excelsior ES (Thermo Scientific, США).



**Рисунок 1.**  
Дизайн исследования. Группы лабораторных животных.

**Figure 1.**  
Study design. Groups of laboratory animals.

Окраска на содержание коллагена в печени проводилась с использованием набора Picro Sirius Red Stain Kit (Abcam, Великобритания; кат. № ab150681). В каждом гистологическом препарате печени было проанализировано 15 областей площадью по 0,28 мм<sup>2</sup>. Общая распространённость фиброза в печени была выражена в процентах и определена как отношение окрашенной области (соединительная ткань) к общей площади анализируемого препарата. Итоговое значение общей выраженности фиброза определялось как среднее значение ± стандартное отклонение в 15 областях. Для анализа микрофотографий использована морфометрическая программа SIAMS 800 (ООО «Сиамс», Россия).

Для оценки выраженности фиброза печени в гистологических препаратах использовалась шкала METAVIR (meta-analysis of histological activity in viral hepatitis). Микропрепараты от каждого экспериментального животного исследовались с использованием светового микроскопа Axio Scope.A1, объектив микроскопа x20 (Carl Zeiss, Германия) и камеры для микроскопа AxioCam 208 (Carl Zeiss, Германия).

Для оценки биохимических показателей сыворотки крови у всех лабораторных животных, участвующих в эксперименте, производился пункционный забор крови из левого желудочка под общей золетил-ксилазиновой (15+5 мг/кг) анестезией с использованием шприца объемом 2 мл и диаметром иглы 23G с дальнейшим помещением сыворотки в пробирки объемом 1 мл (CAT Serum Clot Activator, Grenier, Австрия, кат. № 450531). После центрифугирования крови (1000 g в течение 15 минут при температуре 4 °C) образцы сыворотки были заморожены при – 40 °C.

Для проведения биохимических исследований использовалась единожды замороженная сыворотка крови. Для оценки CCL<sub>4</sub>-индуцированной дисфункции печени определяли сывороточную активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Для оценки белок-синтетической функции определяли уровень альбумина. Определение данных показателей проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора Chem Well 2910 (Combi, США).

Для проведения иммуногистохимических исследований гистологических препаратов проводилась их депарафинизация, блокирование эндогенной пероксидазной активности с использованием набора Hydrogen Peroxide Blocking Reagent (Abcam, Великобритания; кат. № ab64218), демаскировка антигена была выполнена путём применения цитратного буфера pH 6,0.

Гистологические препараты инкубировали с первичными кроличьими специфическими антителами к мышши (Abcam, Великобритания) в течение 12 часов при температуре +4 °C:

1. TIMP1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; Anti-TIMP1 antibody), 1: 500 (Abcam, Великобритания; кат. № ab 216432). Демаскировка антигена выполнена с использованием

2. α-SMA (Alpha-smooth muscle actin, альфа гладкомышечный актин; Recombinant Anti-alpha smooth muscle Actin antibody, clone EPR5368), 1: 1000 (Abcam, Великобритания; кат. № ab124964-100).

Срезы инкубировали с вторичными антителами при комнатной температуре в течение 2 часов (Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP), 1: 500), (Abcam,

Великобритания; кат. № ab97051). Для выполнения иммуногистохимических исследований была использована система детекции с субстратом пероксидазы (DAB Substrate Kit, набор для приготовления рабочего раствора диаминобензидина, Abcam, Великобритания; кат. № ab 64238-60). Окраска ядер клеток гистологического препарата была проведена с использованием гематоксилина Майера (Avantor, Нидерланды).

Подсчёт площади положительно окрашенной на TIMP-1 области и  $\alpha$ -SMA положительно-окрашенных клеток производился в 15 областях площадью по 0,28 мм<sup>2</sup> (объектив x20).

Для проведения флюоресцентной иммуногистохимии гистологические препараты инкубировали со специфическими антителами к мышным CD 45 (CD45R (RA3-6B2) FITC, 1: 100 (Santa Cruz Biotech, США; кат. № sc-19597) в течение 12 часов при температуре +4 °С. Визуализация ядер клеток обеспечивалась применением раствора DAPI / Antifade solution (Millipore, США; кат. № S7113). Гистологические препараты печени анализировались с помощью флуоресцентного микроскопа Axioscope 5, объектив микроскопа x20 (Carl Zeiss, Германия), камеры для микроскопа AxioCam 305 color (Carl Zeiss, Германия). Подсчёт клеток, положительных по CD45, в каждом гистологическом препарате производился в 15 областях площадью по 0,28 мм<sup>2</sup>.

Методом иммуноферментного анализа проводилось определение уровней провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (ELISA Kit for interleukin 1 Beta (Cloud-Clone Corp, Китай; кат. № SEA563Mu), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ELISA Kit for Tumor Necrosis Factor Alpha (Cloud-Clone Corp, Китай; кат. № SEA133Mu) в сыворотке кро-

ви и уровня TGF- $\beta$  в гомогенате печени (Mouse TGF beta 1 ELISA Kit (Abcam, Великобритания; кат. № 119557). Определение данных показателей проводилось с использованием автоматического иммуноферментного и биохимического анализатора Chem Well 2910 (Combi, США).

В настоящем исследовании данные были выражены в виде  $\pm$  SD. Полученные данные были проанализированы с помощью одностороннего ANOVA с последующим тестом Тьюки, а также Н-теста Краскела-Уоллиса с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0 (программное обеспечение GraphPad, Ла-Хойя, Калифорния). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Установлено, что использование фукоксантина приводило к регрессу фиброза и снижению количества  $\alpha$ -SMA+ миофибробластов.

Интактные животные не получали тетрахлорметан и не имели признаков развития фиброза печени. Гистологическая картина печени данной группы соответствовала 0 стадии фиброза по шкале METAVIR.

По результатам оценки выраженности фиброза печени у 80% животных контрольной группы установлено наличие третьей стадии по шкале METAVIR, остальные 20% имели вторую стадию фиброза печени.

В экспериментальной группе, животные которой получали фукоксантин, выявлено снижение на 75% количества мышей, имевших третью стадию фиброза печени по шкале METAVIR, у 80% мышей выявлен фиброз 2-й стадии (таблица 1).

**Таблица 1.** Мыши с различными стадиями фиброза по шкале METAVIR через 5 недель после моделирования фиброза печени.

**Table 1.** Mice with different stages of fibrosis on the METAVIR scale 5 weeks after modeling liver fibrosis.

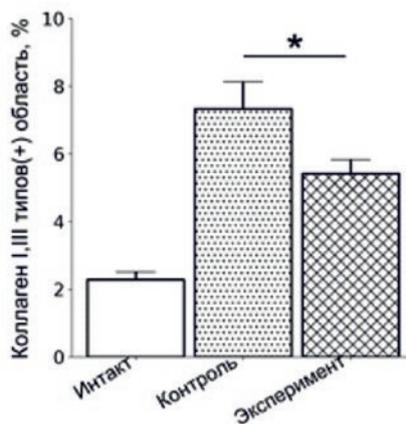
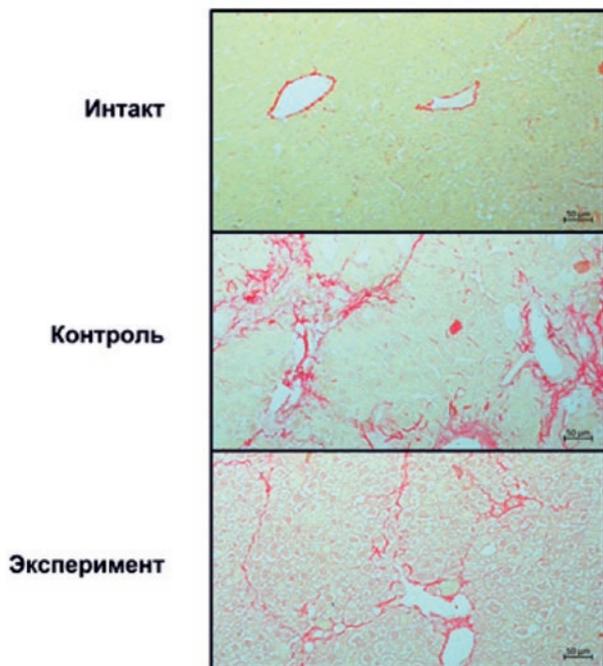
Группа Group	n	Стадии фиброза печени METAVIR fibrosis score					Среднее Average ratio
		0	F1	F2	F3	F4	
Интакт Intact	10	10	0	0	0	0	0 $\pm$ 0 <sup>#</sup>
Контроль Control	10	0	0	2	8	0	2,8 $\pm$ 0,42*
Эксперимент Experiment	10	0	0	8	2	0	2,2 $\pm$ 0,42* <sup>#</sup>

\* – отличие от группы интактных животных, достоверно с  $p < 0,05$ ; # – отличие от группы контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

\* $p < 0.05$  as compared with intact animals  
# $p < 0.05$  as compared with control animals (not treated with fucoxanthin)

После 6-недельного курса введения тетрахлорметана установлено значительное увеличение площади, окрашенной на коллаген I и III типов, в группе контроля по сравнению с

группой интактных животных. В экспериментальной группе, получавшей фукоксантин, установлено снижение площади окраски на 26,1% по сравнению с группой контроля (рисунок 2).



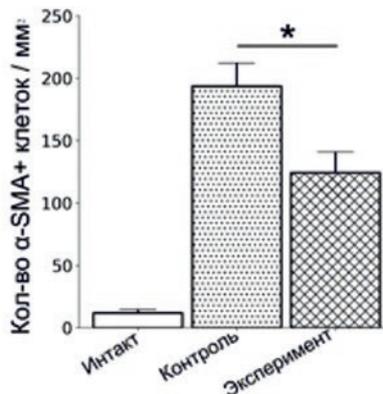
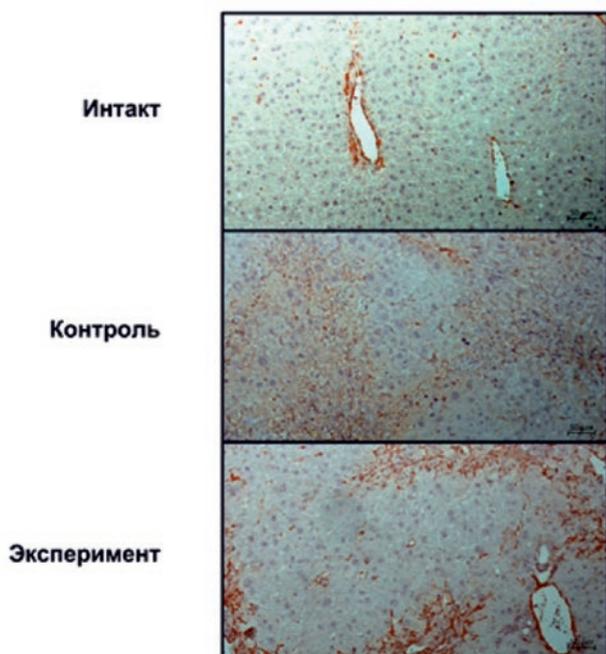
**Рисунок 2.** Изменение площади окрашенной на коллаген I и III типов области. Окраска Sirius red. Объектив x20. \* - отличие от группы контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Figure 2.** Reduction of the connective tissue upon the treatment with fucoxanthin. Sirius Red staining, x200 magnification. \* $p < 0.05$  as compared with control animals (not treated with fucoxanthin).

Процесс активации перисинусоидальных клеток печени Ито и дифференцировки их в  $\alpha$ -SMA+ миофибробласты является ключевым звеном в патогенезе фиброза печени [1]. В нашем исследовании проводился подсчет количества  $\alpha$ -SMA+ клеток. Установлено значительное повышение количества  $\alpha$ -SMA+ миофибробластов в группе контроля по сравне-

нию с группой интактных животных ( $p < 0,05$ ). В группе фукоксантина 30 мг/кг количество  $\alpha$ -SMA+ миофибробластов снизилось на 35,8% по сравнению с группой контроля (рисунок 3).

Результаты исследования показали, что применение фукоксантина привело к снижению содержания TGF- $\beta$  и TIMP-1.



**Рисунок 3.** Количество  $\alpha$ -SMA+ миофибробластов на 1 мм². Объектив x20. \* - отличие от группы контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Figure 3.** The number of myofibroblasts ( $\alpha$ -SMA+ positive cells) per 1 mm². Anti- $\alpha$ -SMA staining, x200 magnification. \* $p < 0.05$  as compared with control animals (not treated with fucoxanthin).

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  является важным профиброгенным фактором роста в развитии фиброза печени, играющим ключевую роль в процессе активации перисинусоидальных клеток печени Ито [9]. Уровень TGF- $\beta$  в группе контроля по сравнению с группой интактных животных значительно вырос ( $p < 0,05$ ). Выявлено снижение уровня TGF- $\beta$  в группе лабораторных животных, получавших фукоксантин в дозе 30 мг/кг на 28,37% (рисунок 5А).

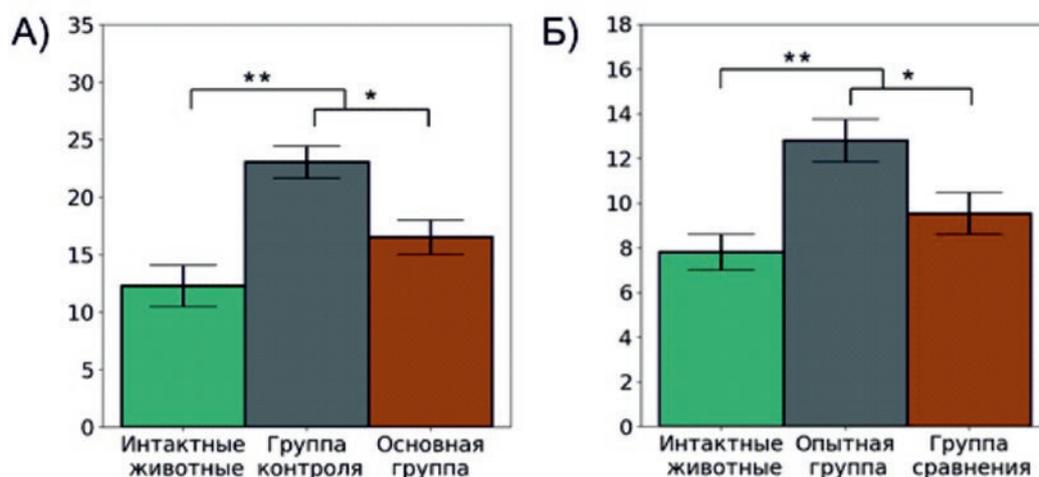
Миофибробласты способны вырабатывать тканевой ингибитор матриксных металлопро-

теиназ-1 (TIMP-1) [3], что приводит к снижению активности антифибротических ферментов – матриксных металлопротеиназ – нарушению физиологического состояния внеклеточного матрикса и смещению равновесия в сторону процессов фиброгенеза. Площадь окрашенной на TIMP-1 области в группе контроля была выше по сравнению с группой интактных животных ( $p < 0,05$ ). Применение фукоксантина привело к снижению площади окраски на 25,45% по сравнению с группой контроля (рисунок 4).

**Рисунок 4.**

Изменение площади, окрашенной на TIMP-1 области в группах лабораторных животных. Объектив  $\times 20$ . \* – отличие от группы контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Figure 4.**  
Reduction of TIMP-1-positive area upon the treatment with fucoxanthin. Anti-TIMP-1 staining,  $\times 200$  magnification. \* $p < 0.05$  as compared with control animals (not treated with fucoxanthin).



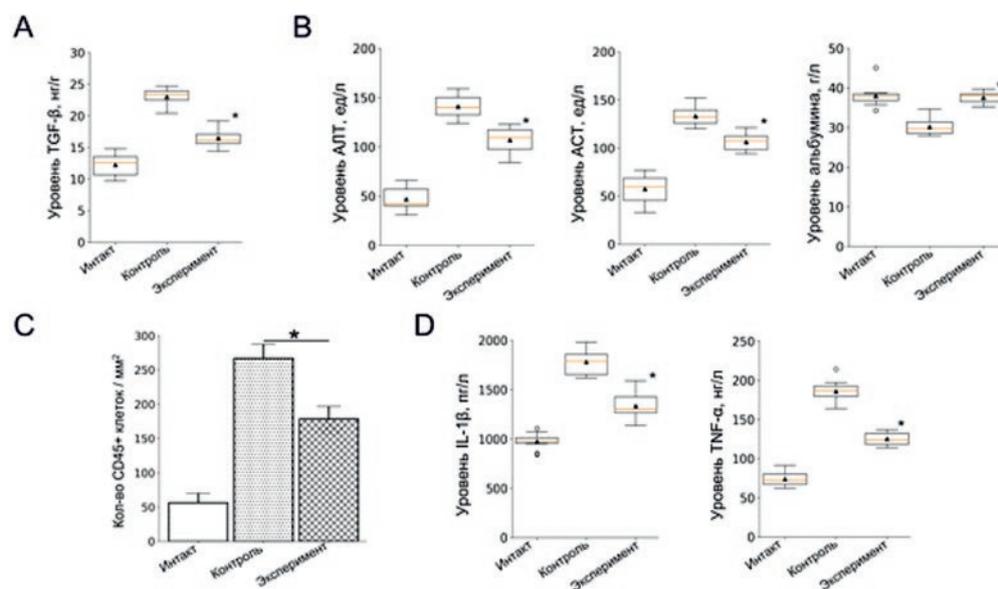
Известно, что фукоксантин подавляет активацию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), ответственных за выработку провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  [13, 21, 23]. В нашем исследовании при анализе данных показателей уровни IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  повышены в группе контроля по сравнению с группой интактных животных ( $p < 0,05$ ). У животных экспериментальной группы снижение уровней IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  составило 25,1% и 32,76% соответственно (рисунок 5D).

Провоспалительные цитокины стимулируют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [21]. Окрашивание гистологических препаратов печени на панлейкоцитарный маркер CD45 выявило повышенное содержание CD45+ клеток в группе контрольных животных, которым вводили тетрахлорметан, в сравнении с интактными животными. Было установлено, что содержание CD45+ клеток значительно увеличилось

в группе контроля по сравнению с группой интактных животных. В экспериментальной группе снижение количества лейкоцитов составило 33,27% по сравнению с группой контроля (рисунок 5С).

АЛТ и АСТ являются биомаркерами повреждения клеток печени. По сравнению с группой интактных животных активность АЛТ и АСТ была значительно выше в группе контроля ( $p < 0,05$ ). При сравнении с группой контроля уровни АЛТ и АСТ в экспериментальной группе снизились на 24% и 20,12% соответственно (рисунок 5В).

При анализе содержания альбумина в сыворотке крови было выявлено снижение данного показателя в группе контроля по сравнению с группой интактных животных ( $p < 0,05$ ). В группе лабораторных животных, получавших фукоксантин в дозе 30 мг/кг, было установлено повышение уровня альбумина на 24,42% и достижение значений уровня альбумина контрольной группы (рисунок 5В).



**Рисунок 5.** Уровень TGF- $\beta$  в гомогенате печени (A); биохимические показатели (АЛТ, АСТ, альбумин) в сыворотке крови мышей (B); количество лейкоцитов (CD45+ клеток) на 1 мм<sup>2</sup> (C); уровень провоспалительных цитокинов, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , в сыворотке крови мышей (D). \* – отличие от группы контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Figure 5.** Measurement of biomarkers of hepatic fibrosis in intact mice and animals suffering from CCL4-induced hepatic fibrosis with or without fucoxanthin treatment. (A) the level of TGF- $\beta$  in liver homogenate; (B) the levels of serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and albumin; (C) the number of CD45+ cells per 1 mm<sup>2</sup>; (D) the level of serum IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . \* $p < 0.05$  as compared with control animals (not treated with fucoxanthin).

## Обсуждение

Известно, что вещества из группы каротиноидов обладают выраженными антиоксидантными, противовоспалительными, гепатопротекторными свойствами, что позволяет предположить их потенциальную эффективность при фиброзе печени [25]. В настоящем исследовании мы изучали возможность применения и механизмы антифибротического действия фукоксантина при фиброзе печени.

На модели CCL<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени у мышей была установлена эффективность использования фукоксантина в дозе 30 мг/кг, что подтверждается восстановлением биохимических показателей сыворотки крови (АЛТ, АСТ, альбумин), уменьшением выраженности фиброза печени по шкале METAVIR, а также снижением содержания соединительной ткани. Интересно, что при применении фукоксантина в малых дозах на модели ассоциированного с диетой ожирения антифибротического действия фукоксантина выявлено не было [26]. Таким образом, можно сделать вывод о дозозависимом антифибротическом действии фукоксантина.

Активация и дифференцировка фибробластов в миофибробласты играет важную роль в заживлении ран, однако неконтролируемое течение этих процессов приводит к патологической фиброзной реакции и нарушению функции органа [3]. Перисинусоидальные клетки печени Ито являются основным источником миофибробластов при токсическом повреждении печени. Они могут быть активированы различными химическими сигналами, в том

числе с помощью активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, факторов роста, выделяемых из повреждённой печени [5]. Миофибробласты характеризуются экспрессией внутриклеточных филаментов ( $\alpha$ -гладкомышечный актин, виментин), а также высокой сократительной способностью [27]. Миофибробласты являются основным источником внеклеточного матрикса при фиброзе печени, а также являются основным продуцентом тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, способного подавлять процессы фибролиза [3]. Таким образом, уменьшение количества миофибробластов сопровождается снижением активности процессов фиброгенеза. Установлено, что применение фукоксантина значительно снижает количество  $\alpha$ -SMA+ миофибробластов, а также уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1.

В развитие и прогрессирование фиброза печени вовлечены различные факторы. Известно, что TGF- $\beta$  – один из наиболее мощных профиброгенных цитокинов – играет решающую роль в его патогенезе, реализуя своё действие через цитоплазматический комплекс SMAD белков [7]. В более ранних работах *in vitro* на культуре звёздчатых клеток печени была показана способность фукоксантина ингибировать TGF- $\beta$ /SMAD сигнальный путь [10]. Кроме того, при фиброзе печени основным источником TGF- $\beta$  являются активированные перисинусоидальные клетки печени Ито. По результатам данного исследования, применение фукоксантина приводило к снижению уровня TGF- $\beta$ .

Провоспалительные цитокины активно участвуют в развитии фиброза печени. Они стимулируют активацию и дифференцировку перисинусоидальных клеток печени Ито, индуцируют воспаление в очаге повреждения и миграцию лейкоцитов [24]. Известно, что фукоксантин обладает выраженным противовоспалительным действием, реализующимся через подавление ядерного транскрипционного фактора NF-κB и подавление процессов фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [22]. По данным, полученным в нашем исследовании, фукоксантин снижал уровни провоспалительных цитокинов и, как следствие, количество CD45<sup>+</sup> лейкоцитов в печени. В исследовании, проведенном японскими учёными, также продемонстрирована способность фукоксантина оказывать противовоспалительное действие при моделировании

стеатогепатита через ингибирование окислительного стресса [28].

## Заключение

В настоящем исследовании, проведенном на модели CCL<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени у мышей, было впервые установлено, что фукоксантин обладает антифибротическим действием, которое реализуется через ингибирование процессов активации и дифференцировки перисинусоидальных клеток печени Ито в миофибробласты. Противовоспалительное действие фукоксантина также способствует подавлению процессов фиброгенеза. Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что использование фукоксантина в дозе 30 мг/кг является перспективным и направлено на ингибирование основных механизмов развития фиброза печени.

## Литература :

1. Tan Z., Sun H., Xue T., Gan C., Liu H., Xie Y., Yao Y., Ye T. Liver Fibrosis: Therapeutic Targets and Advances in Drug Therapy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:730176. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730176>
2. Cai X., Wang J., Wang J., Zhou Q., Yang B., He Q., Weng Q. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: New insights into therapy. *Pharmacol. Res.* 2020;155:104720. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104720>
3. Pakshir P., Hinz B. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. *Matrix Biol.* 2018;68-69:81-93. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.019>
4. Lemoine S., Cadoret A., El Mourabit H., Thabut D., Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1832(7):948-954. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.02.019>
5. Puche J.E., Saiman Y., Friedman S.L. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr. Physiol.* 2013;3(4):1473-1492. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120035>
6. Barnes J.L., Gorin Y. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases. *Kidney Int.* 2011;79(9):944-956. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.516>
7. Pohlers D., Brenmoehl J., Löffler I., Müller C.K., Leipner C., Schultze-Mosgau S., Stallmach A., Kinne R.W., Wolf G. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1792(8):746-756. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.06.004>
8. Hu H.H., Chen D.Q., Wang Y.N., Feng Y.L., Cao G., Vaziri N.D., Zhao Y.Y. New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem. Biol. Interact.* 2018;292:76-83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
9. Xu F., Liu C., Zhou D., Zhang L. TGF-β/SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J. Histochem. Cytochem.* 2016;64(3):157-167. <https://doi.org/10.1369/0022155415627681>
10. Ong C.H., Tham C.L., Harith H.H., Firdaus N., Israf D.A. TGF-β-induced fibrosis: A review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;911:174510. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174510>
11. Kim M.B., Bae M., Hu S., Kang H., Park Y.K., Lee J.Y. Fucoxanthin exerts anti-fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;513(3):657-662. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.052>
12. Bonet M.L., Canas J.A., Ribot J., Palou A. Carotenoids and their conversion products in the control of adipocyte function, adiposity and obesity. *Arch. Biochem. Biophys.* 2015;572:112-125. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.02.022>
13. Liu M., Li W., Chen Y., Wan X., Wang J. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life Sci.* 2020;255:117850. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117850>
14. Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермьяков Н.С. Геропротекторные свойства фукоксантина. *Уральский медицинский журнал.* 2022;21(5):94-101. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101>
15. Гребнев Д.Ю., Слаутин В.Н., Маклакова И.Ю., Береснева О.Ю., Конышев К.Ю. Механизмы антифибротического действия плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2022;19(4):355-364. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-4-355-36416>
16. Sangeetha R.K., Bhaskar N., Divakar S., Baskaran V. Bioavailability and metabolism of fucoxanthin in rats: structural characterization of metabolites by LC-MS (APCI). *Mol. Cell. Biochem.* 2010;333(1-2):299-310. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0231-1>
17. Kim K.N., Heo S.J., Yoon W.J., Kang S.M., Ahn G., Yi T.H., Jeon Y.J. Fucoxanthin inhibits the inflammatory response by suppressing the activation of NF-κB and MAPKs in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;649(1-3):369-375. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.032>
18. Goodman Z.D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 2007;47(4):598-607. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.07.006>
19. Shiratori K., Ohgami K., Ilieva I., Jin X.H., Koyama Y., Miyashita K., Yoshida K., Kase S., Ohno S. Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Exp. Eye. Res.* 2005;81(4):422-428. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.03.002>
20. Tan C.P., Hou Y.H. First evidence for the anti-inflammatory activity of fucoxanthin in high-fat-diet-induced obesity in mice and the antioxidant functions in PC12 cells. *Inflammation.* 2014;37(2):443-450. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9757-1>
21. Meier R.P.H., Meyer J., Montanari E., Lacotte S., Balaphas A., Muller Y.D., Clément S., Negro F., Toso C., Morel P., Buhler L.H. Interleukin-1 Receptor Antagonist Modulates Liver Inflammation and Fibrosis in Mice in a Model-Dependent Manner. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1295. <https://doi.org/10.3390/ijms20061295>
22. Bae M., Kim M.B., Park Y.K., Lee J.Y. Health benefits of fucoxanthin

in the prevention of chronic diseases. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids.* 2020;1865(11):158618. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158618>

23. Kisseleva T., Brenner A. Inactivation of myofibroblasts during regression of liver fibrosis. *Cell Cycle.* 2013;12(3):381-382. <https://doi.org/10.4161/cc.23549>

## References:

- Tan Z, Sun H, Xue T, Gan C, Liu H, Xie Y, Yao Y, Ye T. Liver Fibrosis: Therapeutic Targets and Advances in Drug Therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:730176. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730176>
- Cai X, Wang J, Wang J, Zhou Q, Yang B, He Q, Weng Q. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: New insights into therapy. *Pharmacol Res.* 2020;155:104720. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104720>
- Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. *Matrix Biol.* 2018;68-69:81-93. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.019>
- Lemoine S, Cadoret A, El Mourabit H, Thabut D, Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1832(7):948-954. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.02.019>
- Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol.* 2013;3(4):1473-1492. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120035>
- Barnes JL, Gorin Y. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases. *Kidney Int.* 2011;79(9):944-956. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.516>
- Pohlers D, Brenmoehl J, Löffler I, Müller CK, Leipner C, Schultze-Mosgau S, Stallmach A, Kinne RW, Wolf G. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(8):746-756. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2009.06.004>
- Hu HH, Chen DQ, Wang YN, Feng YL, Cao G, Vaziri ND, Zhao YY. New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact.* 2018;292:76-83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
- Xu F, Liu C, Zhou D, Zhang L. TGF-β/SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J Histochem Cytochem.* 2016;64(3):157-167. <https://doi.org/10.1369/0022155415627681>
- Ong CH, Tham CL, Harith HH, Firdaus N, Israf DA. TGF-β-induced fibrosis: A review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol.* 2021;911:17451 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174510>
- Kim MB, Bae M, Hu S, Kang H, Park YK, Lee JY. Fucoxanthin exerts anti-fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513(3):657-662. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.052>
- Bonet ML, Canas JA, Ribot J, Palou A. Carotenoids and their conversion products in the control of adipocyte function, adiposity and obesity. *Arch Biochem Biophys.* 2015;572:112-125. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.02.022>
- Liu M, Li W, Chen Y, Wan X, Wang J. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life Sci.* 2020;255:117850. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117850>
- Grebnev DYU, Maklakova IYu, Titova DI, Permyakov NS. Geroprotective properties of fucoxanthin. *Ural Medical Journal.* 2022;21(5):94-101. (In Russ). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101>
- Grebnev DJu, Slautin VN, Maklakova IJu, Beresneva OY, Konyshov KY. Mechanisms of antifibrotic action of placental multipotent mesenchymal stromal cells. *Vestn Ural Med Akad Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science.* 2022;19(4):355-364. (In Russ). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-4-355-364>
- Sangeetha RK, Bhaskar N, Divakar S, Baskaran V. Bioavailability and metabolism of fucoxanthin in rats: structural characterization of metabolites by LC-MS (APCI). *Mol Cell Biochem.* 2010;333(1-2):299-310. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0231-1>
- Kim KN, Heo SJ, Yoon WJ, Kang SM, Ahn G, Yi TH, Jeon YJ. Fucoxanthin inhibits the inflammatory response by suppressing the activation of NF-κB and MAPKs in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2010;649(1-3):369-375. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.032>
- Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2007;47(4):598-607. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.07.006>
- Shiratori K, Ohgami K, Ilieva I, Jin XH, Koyama Y, Miyashita K, Yoshida K, Kase S, Ohno S. Effects of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Exp Eye Res.* 2005;81(4):422-428. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.03.002>
- Tan CP, Hou YH. First evidence for the anti-inflammatory activity of fucoxanthin in high-fat-diet-induced obesity in mice and the antioxidant functions in PC12 cells. *Inflammation.* 2014;37(2):443-450. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9757-1>
- Meier RPH, Meyer J, Montanari E, Lacotte S, Balaphas A, Muller YD, Clément S, Negro F, Toso C, Morel P, Buhler LH. Interleukin-1 Receptor Antagonist Modulates Liver Inflammation and Fibrosis in Mice in a Model-Dependent Manner. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1295. <https://doi.org/10.3390/ijms20061295>
- Bae M, Kim MB, Park YK, Lee JY. Health benefits of fucoxanthin in the prevention of chronic diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020;1865(11):158618. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158618>
- Kisseleva T, Brenner DA. Inactivation of myofibroblasts during regression of liver fibrosis. *Cell Cycle.* 2013;12(3):381-382. <https://doi.org/10.4161/cc.23549>

## Сведения об авторах

**Слаутин Василий Николаевич**, аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (3620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3).

**Вклад в статью:** проведение исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, составление текста статьи, подготовка графических элементов и иллюстрационных материалов.

**ORCID:** 0000-0003-3967-0442

**Гребнев Дмитрий Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (3620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3); старший научный сотрудник ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий» (620026, Россия, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22а).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор данных, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

**ORCID:** 0000-0002-5698-8404

## Authors

**Dr. Vasily N. Slautin**, PhD Student, Department of Pathophysiology, Ural State Medical University (3, Repina Street, Yekaterinburg, 362028, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; collected and analysed the data; performed the experiments; prepared the figures; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-3967-0442

**Dr. Dmitry Yu. Grebnev**, MD, DSc, Head of the Department of Pathophysiology, Ural State Medical University (3, Repina Street, Yekaterinburg, 362028, Russian Federation); Senior Research Fellow, Institute of Medical Cell Technologies (22a, Karl Marx Street, Yekaterinburg, 620026, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; collected and analysed the data; performed the experiments; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-5698-8404

**Dr. Irina Yu. Maklakova**, MD, DSc, Head of the Department of Normal Physiology, Ural State Medical University (3, Repina Street,

**Маклакова Ирина Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (3620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3); старший научный сотрудник ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий» (620026, Россия, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22а).  
**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.  
**ORCID:** 0000-0002-6895-7947

**Сазонов Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (3620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3); заместитель главного врача по науке ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий» (620026, Россия, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22а).  
**Вклад в статью:** критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.  
**ORCID:** 0000-0001-7064-0079

**Гаврилов Илья Валерьевич**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (3620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3); научный сотрудник ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий» (620026, Россия, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22а).  
**Вклад в статью:** проведение биохимических исследований, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.  
**ORCID:** 0000-0003-0806-1177

**Гаврилова Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (3620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3).  
**Вклад в статью:** критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.  
**ORCID:** 0000-0003-4680-9254

Статья поступила: 03.02.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Yekaterinburg, 362028, Russian Federation); Senior Research Fellow, Institute of Medical Cell Technologies (22a, Karl Marx Street, Yekaterinburg, 620026, Russian Federation).  
**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-6895-7947

**Dr. Sergey V. Sazonov, MD, DSc**, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Ural State Medical University (3, Repina Street, Yekaterinburg, 362028, Russian Federation); Chief Scientific Officer, Institute of Medical Cell Technologies (22a, Karl Marx Street, Yekaterinburg, 620026, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0001-7064-0079

**Dr. Ilya V. Gavrilov, MD, PhD**, Associate Professor, Department of Biochemistry, Ural State Medical University (3, Repina Street, Yekaterinburg, 362028, Russian Federation).  
**Contribution:** performed the experiments.  
**ORCID:** 0000-0003-0806-1177

**Dr. Elena I. Gavrilova, MD, PhD**, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University (3, Repina Street, Yekaterinburg, 362028, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0003-4680-9254

Received: 03.02.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.19-006.6-036:616-097.3

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32>

# КООПЕРАТИВНОЕ УЧАСТИЕ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ГОРМОН-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ В ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГЛУШКОВ А.Н.<sup>1</sup>, ПОЛЕНКО Е.Г.<sup>1</sup>, МУН С.А.<sup>1\*</sup>, ГОРДЕЕВА Л.А.<sup>1</sup>, КОСТЯНКО М.В.<sup>2</sup>, АНТОНОВ А.В.<sup>3</sup>, БАЙРАМОВ П.В.<sup>3</sup>, ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.<sup>3</sup>, КОЛПИНСКИЙ Г.И.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

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

<sup>5</sup>ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Выявить предполагаемое кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител и анти-аутоантител в конверсии ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- у больных раком молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** Исследовали содержание эстрадиола (E2), прогестерона (Pg) и соответствующих идиотипических антител класса А (IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg), а также анти-идиотипических антител класса G (IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg) в сыворотке крови 979 женщин, больных РМЖ (432 – I стадии; 547 – II–IV стадии), с помощью иммуноферментного анализа. Рассчитали медианы исследованных компонентов у больных РМЖ I стадии с ER+/PR+ опухолями. Наличие стероидных рецепторов (ER и PR) в опухоли определяли с помощью иммуногистохимических методов.

**Результаты.** У больных РМЖ ER+/PR+ опухолями одновременное повышение уровней IgA<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-E2 было ассоциировано с повышением концентрации E2 в сыворотке крови (p = 0,007). И наоборот, одновременное повышение уровней IgA<sub>1</sub>-Pg и IgG<sub>2</sub>-Pg было ассоциировано со снижением концентрации Pg (p = 0,04). У больных РМЖ II–IV стадий по сравнению с I стадией удельный вес ER+/PR+ опухолей был

ниже, а ER-/PR- выше только при: одновременно высоких уровнях IgA<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-E2 независимо от концентрации в сыворотке крови E2 (p = 0,004); высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 в комбинации с низкими уровнями IgA<sub>1</sub>-E2 и низкой концентрацией E2 (p = 0,002); высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-Pg и высоком содержании Pg независимо от уровней IgA<sub>1</sub>-Pg (p < 0,001); одновременно высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg независимо от концентрации E2 и Pg и уровней IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg (p < 0,001). При всех других комбинациях содержания гормонов и уровней гормон-специфических антител указанной разницы между больными РМЖ I и II–IV стадиями не было.

**Заключение.** Обнаружено совместное влияние гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических аутоантител на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови больных РМЖ. Впервые описано кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических аутоантител в конверсии стероидных рецепторов при прогрессии РМЖ. Полученные результаты могут быть полезными для повышения эффективности адъювантной гормонотерапии РМЖ.

## Для цитирования:

Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител в прогрессии рака молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 19-32. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Мун Стелла Андреевна, 650065, г. Кемерово, проспект Ленинградский, 10, E-mail: [stellamun@yandex.ru](mailto:stellamun@yandex.ru)

© Глушков А.Н. и др.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эстрадиол, прогестерон, антитела, анти-антитела, стероидные рецепторы.

**Конфликт интересов**

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

**Источник финансирования**

Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию АААА-А21-121011590009-9 (проект VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН).

ORIGINAL RESEARCH

## SYNERGISTIC ACTION OF STEROID HORMONES AND HORMONE-SPECIFIC AUTOANTIBODIES IN BREAST CANCER PROGRESSION

Andrey N. Glushkov<sup>1</sup>, Elena G. Polenok<sup>1</sup>, Stella A. Mun<sup>1\*</sup>, Lyudmila A. Gordeeva<sup>1</sup>, Mikhail V. Kostyanko<sup>2</sup>, Alexander V. Antonov<sup>3</sup>, Pavel V. Bayramov<sup>3</sup>, Natalia E. Verzhbitskaya<sup>3</sup>, Gleb I. Kolpinskiy<sup>4,5</sup>

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

<sup>2</sup>Kemerovo State University Kemerovo, Russian Federation

<sup>3</sup>Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

<sup>4</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>5</sup>Clinical Consulting and Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

English ▶

### Abstract

**Aim.** To study the possible synergistic action of steroid hormones and hormone-specific autoantibodies and anti-autoantibodies in conversion of ER+/PR+ tumors into ER-/PR- in breast cancer patients.

**Materials and Methods.** Concentrations of estradiol (E2) and progesterone (Pg) and the levels of hormone-specific idiotypic IgA antibodies (IgA<sub>1</sub>-E2 and IgA<sub>1</sub>-Pg) as well as anti-idiotypic IgG antibodies (IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg) were studied in the serum of 979 breast cancer patients (432 patients with stage 1 and 547 patients with stages 2-4) by means of enzyme-linked immunosorbent assay. E2 and Pg receptors phenotype (ER/PR) was determined using immunohistochemistry.

**Results.** Simultaneous increase in IgA<sub>1</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-E2 levels was associated with elevated E2 serum concentration ( $p = 0.007$ ) in ER+/PR+ breast

cancer patients. On the contrary, concurrent increase in IgA<sub>1</sub>-Pg и IgG<sub>2</sub>-Pg, was associated with lowered Pg concentration ( $p = 0.04$ ). The frequency of ER+/PR+ tumors was low and ER-/PR- was high in patients with stages 2-4 breast cancer than in stage 1 in the following cases: 1) IgG<sub>2</sub>-E2 and IgA<sub>1</sub>-E2 levels were high regardless of serum E2 ( $p = 0.004$ ); 2) IgG<sub>2</sub>-E2 levels were high and IgA<sub>1</sub>-E2 and E2 levels were low ( $p = 0.002$ ); 3) IgG<sub>2</sub>-Pg and Pg levels were high regardless of IgA<sub>1</sub>-Pg levels ( $p < 0.001$ ); 4) IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg levels were high regardless of E2, Pg, IgA<sub>1</sub>-E2 and IgA<sub>1</sub>-Pg levels ( $p < 0.001$ ). In other combinations of hormones and hormone-specific antibodies and anti-antibodies, there have been no differences in the frequency of ER+/PR+ and ER-/PR- tumors between patients with ascending stages of breast cancer.

**Conclusion.** We for the first time found a synergistic action of hormone-specific idiotypic and

**For citation:**

Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Stella A. Mun, Lyudmila A. Gordeeva, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy. Synergistic action of steroid hormones and hormone-specific autoantibodies in breast cancer progression. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 19-32. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32>

**\*Corresponding author:**

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

© Andrey N. Glushkov, et al.

anti-idiotypic autoantibodies on the concentration of steroid hormones in the serum of breast cancer patients, and the synergistic action of steroid hormones and hormone-specific idiotypic and anti-idiotypic autoantibodies on tumor steroid receptor conversion.

**Keywords:** breast cancer; estradiol; progesterone; antibodies; anti-antibodies; steroid receptors.

#### Conflict of Interest

None declared.

#### Funding

This study was funded by the Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task No. AAAA-A21-121011590009-9 (project VI.59.1.1 of the Program of Fundamental Scientific Research SB RAS).

## Введение

Одним из решающих признаков прогрессии рака молочной железы (РМЖ) является снижение экспрессии рецепторов стероидных гормонов, эстрадиола и прогестерона (ER и PR) в опухолевой ткани. Так, количество ER+/PR+ опухолей снижалось, а ER-/PR- возрастало у пациенток с IV стадией заболевания по сравнению с I [1]. ER+ и PR+ лимфогенные метастазы встречались реже по сравнению с первичной опухолью [2]. Изучение механизмов конверсии ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- имеет важное практическое значение, поскольку утрата стероидных рецепторов определяет резистентность РМЖ к эндокринной терапии.

Участие стероидов в возникновении и прогрессии гормонозависимых раков не вызывает сомнения [3,4,5]. В частности, показано, что эстрадиол (E2) стимулирует прогрессию ER+ РМЖ [6], а прогестерон (Pg) ингибирует эстроген-опосредованный рост ER $\alpha$ + РМЖ эксплантов и усиливает анти-пролиферативные эффекты ER $\alpha$  антагонистов [7].

Многочисленными экспериментальными работами, выполненными еще в 70-80 годы прошлого века, установлено, что содержание стероидных гормонов в крови может регулироваться соответствующими специфическими антителами. Иммунизация животных против E2 или Pg приводила не только к образованию таких антител, но и к возрастанию концентрации гормонов в сыворотке и модуляции их биологических эффектов [8,9,10,11]. У крыс, иммунизированных против E2, замедлялся рост имплантированной аденокарциномы молочной железы MT/W9A [12], по мнению авторов, за счёт связывания антителами E2 и угнетения его стимулирующего действия на пролиферацию опухолевых клеток.

В модельных экспериментах *in vitro* продемонстрированы внегеномные эффекты антител против стероидных рецепторов в результате связывания с мембранными рецепторами на поверхности различных клеток-мишеней [13,14,15]. В частно-

сти, антитела против ER $\alpha$ , выделенные из сыворотки крови больных РМЖ, стимулировали пролиферацию ER+ клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 [16]. С другой стороны, связывание антител против ER с мембранными ER блокировало пролиферативное действие E2 на клетки MCF-7 *in vitro* и рост ксенотрансплантов опухоли *in vivo* [17,18].

Таким образом, антитела против стероидных гормонов и против стероидных рецепторов проявляли противоположные биологические эффекты в зависимости от условий эксперимента. Поэтому представляется целесообразным исследовать их влияние на возникновение и рост злокачественных опухолей у человека в естественных условиях.

Поскольку роль антител против стероидных рецепторов выполняют анти-идиотипические антитела к стероидным гормонам, нами были начаты их исследования у больных РМЖ. Обнаружили, что превышение уровней идиотипических антител класса А против E2 (IgA $_1$ -E2) над уровнями антител против прогестерона (IgA $_1$ -Pg) в комбинации с высокими уровнями соответствующих анти-идиотипических антител класса G (IgG $_2$ -E2 и/или IgG $_2$ -Pg) в сыворотке крови больных РМЖ с ER+/PR+ опухолями встречались чаще, чем у здоровых женщин [19]. Таким образом, подтвердили предположение о кооперативном взаимодействии идиотипических и анти-идиотипических антител, специфичных соответственно к стероидным гормонам и стероидным рецепторам, в возникновении ER+/PR+ злокачественных новообразований. Участие самих гормонов в этих взаимодействиях в прогрессии гормонозависимых опухолей, в частности, в конверсии ER+/PR+ в ER-/PR- РМЖ, оставалось неизвестным, равно как и совместное влияние гормон-специфических антител и анти-антител на содержание соответствующих гормонов в сыворотке крови больных РМЖ.

## Цель исследования

Выявить предполагаемое кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител и анти-аутоантител в конверсии ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- у больных РМЖ.

## Материалы и методы

В настоящей работе объектом исследования послужила сыворотка крови 979 женщин с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы» в постменопаузе. Все женщины исследуемой группы первично обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Согласно TNM классификации, у большинства женщин были выявлены I и II стадии заболевания (44% и 39,5% соответственно), III и IV стадии были выявлены у 15,5% и 1% женщин соответственно. Исходя из протоколов патологоанатомического исследования о рецепторном статусе опухоли (наличие/отсутствие ER и PR) все женщины были разделены на 3 подгруппы: рецептор-позитивные (ER+/PR+), рецептор-негативные (ER-/PR-) и промежуточные (ER+/PR-). Медиана возраста всех женщин составила 64 года (межквартильный размах 59–70).

Для исследования у всех женщин забиралась периферическая кровь в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и согласно «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины дали письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Анализ идиотипических антител класса А против эстрадиола (IgA<sub>1</sub>-E2) и прогестерона (IgA<sub>1</sub>-Pg) проводили методом неконкурентного иммуноферментного анализа по описанной ранее методике [20]. Уровни IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg выражали в условных единицах [20].

Анти-идиотипические антитела против E2 и Pg (IgG<sub>2</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-Pg) определяли на коммерческих наборах «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-ПГ» («ИммуноТех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 в Pg в качестве антигенов согласно методике [20]. Уровни IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg также выражали в условных единицах [20].

Концентрацию стероидных гормонов (E2, Pg) определяли с помощью коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «Иммуно-

ФА-ПГ» («ИммуноТех», г. Москва) согласно инструкции по применению.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Оценку характера распределения признаков осуществляли с помощью W-критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение признаков имело ненормальный характер, далее использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался  $p < 0,05$ . Средние значения уровней антител и концентрации гормонов представлены в виде медианы (Me).

## Результаты

Сначала выяснили, взаимосвязано ли содержание E2 и Pg с уровнями соответствующих специфических антител и анти-антител (каждого по отдельности и в совокупности) в сыворотке крови больных РМЖ. Для этого рассчитали Me концентраций гормонов и уровней исследуемых антител у больных с ER+/PR+ опухолями. Затем сопоставили количество и удельный вес случаев с низким ( $\leq$ Me) и высокими ( $>$ Me) содержанием E2 и Pg, с одной стороны, с низкими ( $\leq$ Me) и высокими ( $>$ Me) уровнями гормон-специфических антител и анти-антител, с другой стороны. Результаты представлены в **таблице 1**.

Обнаружили, что содержание E2 не было взаимосвязано с уровнями IgA<sub>1</sub>-E2 (позиция 1.1). В то же время у больных с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 ( $>3,7$ ) высокие концентрации E2 ( $>194$  нмоль/л) встречались чаще, чем у больных с низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 (позиция 1.2: 54,9% против 45,7%,  $p = 0,02$ ). Такое превышение удельного веса больных с высокими концентрациями E2 (60,3%) по сравнению с высокими и низкими концентрациями E2 (39,7%) имело место только в случае с одновременно высокими уровнями IgA<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-E2 (позиция 2.4:  $p = 0,007$ ).

Содержание Pg также не было взаимосвязано с уровнями IgA<sub>1</sub>-Pg (позиция 3.1). В то же время у больных с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg ( $>2,5$ ) высокие концентрации Pg ( $> 697$  нмоль/л) встречались реже, чем у больных с низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg (позиция 3.2: 44,9% против 54,9%,  $p = 0,01$ ). Такая разница удельного веса больных с высокими концентрациями Pg (42,6%) по сравнению с больными с низкими концентрациями Pg (57,4%) имела место только в случае с одновременно высокими уровнями

Антитела, комбинации антител Antibodies, antibodies combinations		PMЖ ER+/PR+		$\chi^2$ , (p) df = 1
		Breast cancer patients ER+/PR+		
		n = 647		
		E2 ≤ 194	E2 > 194	
		n / %	n / %	
1.1	IgA <sub>1</sub> -E2 ≤ 2,7 > 2,7	169 / 51,5 154 / 48,3	159 / 48,5 165 / 51,7	0,6 (0,45)
1.2	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 > 3,7	184 / 54,3 139 / 45,1	155 / 45,7 169 / 54,9	5,0 (0,02)
2.1	IgA <sub>1</sub> -E2 ≤ 2,7 + IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7	88 / 53,0	78 / 47,0	0,7 (0,40)
2.2	IgA <sub>1</sub> -E2 > 2,7 + IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7	96 / 55,5	77 / 44,5	2,6 (0,10)
2.3	IgA <sub>1</sub> -E2 ≤ 2,7 + IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7	81 / 50,0	81 / 50,0	0,0 (0,95)
2.4	IgA <sub>1</sub> -E2 > 2,7 + IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7	58 / 39,7	88 / 60,3	7,3 (0,007)
		<b>Pg ≤ 697</b>	<b>Pg &gt; 697</b>	
3.1	IgA <sub>1</sub> -Pg ≤ 1,8 > 1,8	161 / 50,8 163 / 49,4	156 / 49,2 167 / 50,6	0,1 (0,78)
3.2	IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5 > 2,5	147 / 45,1 177 / 55,1	179 / 54,9 144 / 44,9	6,1 (0,01)
4.1	IgA <sub>1</sub> -Pg ≤ 1,8 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	77 / 48,7	81 / 51,3	0,1 (0,77)
4.2	IgA <sub>1</sub> -Pg > 1,8 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	70 / 41,7	98 / 58,3	5,9 (0,01)
4.3	IgA <sub>1</sub> -Pg ≤ 1,8 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	84 / 52,8	75 / 47,2	0,5 (0,48)
4.4	IgA <sub>1</sub> -Pg > 1,8 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	93 / 57,4	69 / 42,6	4,3 (0,04)

**Таблица 1.** Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤) и высоких (>) концентраций эстрадиола (E2) и прогестерона (Pg) у больных PMЖ с ER+/PR+ опухолями с низкими (≤) и высокими (>) уровнями исследованных антител и их возможных комбинаций.

**Table 1.** Numbers (n) and prevalence (%) of low (≤) and high (>) estradiol (E2) and progesterone (Pg) concentrations in breast cancer patients with ER+/PR+ tumors according to low (≤) and high (>) levels of studied antibodies and their combinations.

IgA<sub>1</sub>-Pg и IgG<sub>2</sub>-Pg (позиция 4.4:  $p = 0,04$ ). Интересно, что у больных с высокими уровнями IgA<sub>1</sub>-Pg в сочетании с низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg (позиция 4.2) высокое содержание Pg обнаруживалось чаще, чем низкое (58,3% против 41,7%,  $p = 0,01$ ).

Для исследования предполагаемых взаимосвязей между стероид-специфическими идиотипическими и анти-идиотипическими аутогенными антителами сопоставили количество случаев с низкими и высокими уровнями первых и вторых в сыворотке крови ER+/PR+ PMЖ. Искомые взаимосвязи IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg не обнаружены ни с IgA<sub>1</sub>-E2, ни с IgA<sub>1</sub>-Pg.

Исследование кооперативного участия стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител начали с анализа распределения ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных PMЖ при распространённом процессе (II–IV стадии) в сопоставлении с таковым в начале заболевания (I стадия) без учёта индивидуальных уровней аутоантител и концен-

трации гормонов. Полученные результаты показали следующее. Удельный вес больных с ER+/PR+ опухолями при II–IV стадиях был ниже (60,7%), чем при I стадии (72,9%). Соответственно удельный вес больных с ER-/PR- опухолями был выше (24,1% против 11,4%). По удельному весу ER+/PR- опухолей больные сравниваемых групп не имели различий (15,2% и 15,7%). Различия по распределению больных в соответствии со статусом стероидных рецепторов оказались статистически значимыми ( $p < 0,0001$ ).

Далее провели аналогичное сравнение больных II–IV стадиями и I стадией с учётом их индивидуальных особенностей содержания в сыворотке крови исследованных антител и гормонов по отдельности. Оказалось, что распределение больных PMЖ по удельным весам ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей не было взаимосвязано с уровнями исследованных антител и содержанием гормонов ни при I, ни II–IV стадиях. Исключение составили больные I

стадией РМЖ при сопоставлении разных уровней IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg. У пациентов с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 ER+/PR+ опухоли встречались чаще, чем при низких уровнях (78,8% против 67,4%). Соответственно ER+/PR- вместе с ER-/PR- опухолями встречались реже (21,2% против 32,6%, p = 0,011). Аналогичные различия имели место и при высоких и низких уровнях IgG<sub>2</sub>-Pg (78,0% против 68,3% и 22,0% против 36,7%, p = 0,030).

Снижение удельных весов ER+/PR+ и повышение ER-/PR- опухолей у больных II-IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией было статистически достоверным независимо от уровней IgA<sub>1</sub>-E2, IgA<sub>1</sub>-Pg и IgG<sub>2</sub>-E2, а также концентрацией E2 и Pg. В то же время аналогичная разница обнаружена только при высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-Pg (p<0,001). При низких уровнях IgG<sub>2</sub>-Pg эти различия были слабо достоверными (p = 0,04).

Предполагаемое участие гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических антител и соответствующих гормонов в конверсии стероидных гормонов при прогрессии РМЖ обнаружено после анализа их инди-

видуальных сочетаний у больных РМЖ I стадии по сравнению со II-IV стадиях (таблица 2). Статистически значимое (p = 0,002) снижение удельного веса больных с ER+/PR+ опухолями при I стадии по сравнению с II-IV стадиями (81,8% против 60,0%) и соответствующее увеличение удельного веса больных с ER-/PR- опухолями (5,5% против 31,7%) имело место только в случаях с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2>3,7 в комбинации с низким уровнем IgA<sub>1</sub>-E2≤2,7 и низкой концентрацией E2<194 нмоль/л (позиция 1.3). Аналогичная разница обнаружена и при высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 в комбинации с высокими уровнями IgA<sub>1</sub>-E2 как при низком, так и при высоком содержании E2 в сыворотке крови (позиции 2.3 и 2.4: p = 0,03). В совокупности (при сложении показателей по позициям 2.3-2.4) различия между больными I и II-IV стадиями РМЖ оказались более значимыми статистически (p = 0,004). Во всех остальных случаях, при иных индивидуальных комбинациях IgA<sub>1</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-E2 и E2 (позиции 1.1; 1.2; 1.4; 2.1; 2.2), искомые статистически значимые различия не выявлены (p>0,05).

**Таблица 2.** Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA1-E2, IgG2-E2 и концентрации эстрадиола (E2) в сыворотке крови.

**Table 2.** Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA1-E2, IgG2-E2, and estradiol (E2) levels.

Комбинации антител и гормонов <i>Antibodies and hormones combinations</i>		РМЖ I стадии <i>Breast cancer stage 1</i> n = 432			РМЖ II-IV стадии <i>Breast cancer stages 2-4</i> n = 547			χ <sup>2</sup> , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
<b>IgA<sub>1</sub>-E2 ≤ 2,7</b>								
1.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + E2 ≤ 194	38 / 67,9	12 / 21,4	6 / 10,7	50 / 66,7	11 / 14,7	14 / 18,7	2,2 (0,34)
1.2	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + E2 > 194	38 / 64,4	12 / 20,3	9 / 15,3	40 / 56,3	10 / 14,1	21 / 29,6	3,9 (0,14)
1.3	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + E2 ≤ 194	45 / 81,8	7 / 12,7	3 / 5,5	36 / 60,0	5 / 8,3	19 / 31,7	12,8 (0,002)
1.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + E2 > 194	42 / 72,4	6 / 10,3	10 / 17,2	39 / 60,9	12 / 18,8	13 / 20,3	2,2 (0,33)
<b>IgA<sub>1</sub>-E2 &gt; 2,7</b>								
2.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + E2 ≤ 194	47 / 72,3	10 / 15,4	8 / 12,3	49 / 67,1	11 / 15,1	13 / 17,8	0,8 (0,67)
2.2	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + E2 > 194	28 / 63,6	10 / 22,7	6 / 13,6	49 / 53,3	17 / 18,5	26 / 28,3	3,5 (0,17)
2.3	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + E2 ≤ 194	35 / 77,8	7 / 15,6	3 / 6,7	23 / 60,5	4 / 10,5	11 / 28,9	7,3 (0,03)
2.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + E2 > 194	42 / 84,0	4 / 8,0	4 / 8,0	46 / 62,2	13 / 17,6	15 / 20,3	6,9 (0,03)

В **таблице 3** представлены результаты сравнения больных РМЖ I и II–IV стадий по статусу ER и PR в зависимости от индивидуальных комбинаций содержания в сыворотке крови Pg и Pg-специфических аутоантител. Видно, что низкий удельный вес ER+/PR+ опухолей и высокий удельный вес ER-/PR- опухолей у больных с II–IV стадией процесса, по сравнению с I стадией имел место только при индивидуальных сочетаниях высоких уровней IgG<sub>2</sub>-Pg > 2,5 с высоким содержанием Pg > 697 нмоль/л независимо от уровней IgA<sub>1</sub>-Pg. В позиции 1.4 эти зна-

чения составляли 63,2% против 83,0% и 22,8% против 4,3% соответственно ( $p = 0,02$ ). В позиции 2.4 эти значения равнялись: 56,1% против 86,0% и 26,3% против 9,3%;  $p = 0,006$ . В совокупности (при сложении показателей по позициям 1.4 + 2.4) искомые различия между больными I и II–IV стадиями РМЖ оказались более значимыми ( $p < 0,001$ ). При всех остальных возможных комбинациях уровней IgA<sub>1</sub>-Pg, IgG<sub>2</sub>-Pg и концентрации Pg в сыворотке крови статистически значимых различий между больными РМЖ I и II–IV стадий не обнаружено.

Комбинации антител и гормонов Antibodies and hormones combinations		РМЖ I стадии Breast cancer stage 1 n = 432			РМЖ II–IV стадии Breast cancer stages 2-4 n = 547			$\chi^2$ , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
<b>IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 1,8</b>								
1.1	IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5 + Pg ≤ 697	38 / 76,0	8 / 16,0	4 / 8,0	39 / 66,1	7 / 11,9	13 / 22,0	4,1 (0,13)
1.2	IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5 + Pg > 697	38 / 69,1	10 / 18,2	7 / 12,7	43 / 55,8	15 / 19,5	19 / 24,7	3,3 (0,19)
1.3	IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5 + Pg ≤ 697	47 / 72,3	10 / 15,4	8 / 12,3	37 / 62,7	7 / 11,9	15 / 25,4	3,6 (0,17)
1.4	IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5 + Pg > 697	39 / 83,0	6 / 12,8	2 / 4,3	36 / 63,2	8 / 14,0	13 / 22,8	7,6 (0,02)
<b>IgA<sub>1</sub>-Pg &gt; 1,8</b>								
2.1	IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5 + Pg ≤ 697	36 / 66,7	11 / 20,4	7 / 13,0	34 / 63,0	8 / 14,8	12 / 22,2	1,8 (0,39)
2.2	IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5 + Pg > 697	43 / 63,2	13 / 19,1	12 / 17,6	55 / 56,1	16 / 16,3	27 / 27,6	2,2 (0,33)
2.3	IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5 + Pg ≤ 697	37 / 74,0	8 / 16,0	5 / 10,0	56 / 65,1	12 / 14,0	18 / 20,9	2,7 (0,26)
2.4	IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5 + Pg > 697	37 / 86,0	2 / 4,7	4 / 9,3	32 / 56,1	10 / 17,5	15 / 26,3	10,3 (0,006)

**Таблица 3.** Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II–IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA<sub>1</sub>-Pg, IgG<sub>2</sub>-Pg и концентрации прогестерона (Pg) в сыворотке крови.

**Table 3.** Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA<sub>1</sub>-Pg, IgG<sub>2</sub>-Pg, and progesterone (Pg) levels.

Исследование кооперативного участия стероид-специфических анти-идиотипических антител при низких и высоких концентрациях соответствующих гормонов в конверсии стероидных рецепторов показало следующее. Снижение удельного веса ER+/PR+ опухолей и соответствующее повышение удельного веса ER-/PR- опухолей у больных II–IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией (62,5% против 85,7% и 32,1% против 5,4%,  $p = 0,002$ ) имело место только при одновременно высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg с низким содержанием E2 в сыворотке крови (**таблица 4**, позиция 1.4) так же, как и с высоким содержанием E2 (позиция 2.4: 62,3% против 82,8% и 20,3% против 6,9%,  $p = 0,03$ ). Такие же различия об-

наружены и при высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 с одновременно низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg у больных с низким содержанием в сыворотке E2 (позиция 1.2: 57,1% против 72,7% и 28,6% против 6,8%,  $p = 0,03$ ).

Аналогичные результаты получены в случаях с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg как при низкой концентрации Pg в сыворотке крови (**таблица 5**, позиция 1.4: 61,8% против 79,7% и 26,5% против 6,3%,  $p = 0,008$ ), так и при высокой (позиция 2.4: 63,2% против 90,0% и 24,6% против 6,0%,  $p = 0,006$ ). Такие же различия выявлены и при одновременно низких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg у больных с низким содержанием Pg (позиция 1.1: 67,5% против 69,4 и 22,5% против 8,1%,  $p = 0,02$ ).

**Таблица 4.** Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA2-E2 и IgG2-Pg и концентрацией эстрадиола (E2) в сыворотке крови.

Комбинации антител и гормонов <i>Antibodies and hormones combinations</i>		РМЖ I стадии <i>Breast cancer stage 1</i> n = 432			РМЖ II-IV стадии <i>Breast cancer stages 2-4</i> n = 547			χ <sup>2</sup> , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
<b>E2 ≤ 194</b>								
1.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	45 / 68,2	16 / 24,2	5 / 7,6	57 / 68,7	12 / 14,5	14 / 16,9	4,4 (0,11)
1.2	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	32 / 72,7	9 / 20,5	3 / 6,8	24 / 57,1	6 / 14,3	12 / 28,6	7,1 (0,03)
1.3	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	40 / 72,7	6 / 10,9	9 / 16,4	42 / 64,6	10 / 15,4	13 / 20,0	0,9 (0,62)
1.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	48 / 85,7	5 / 8,9	3 / 5,4	35 / 62,5	3 / 5,4	18 / 32,1	13,3 (0,002)
<b>E2 &gt; 194</b>								
2.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	42 / 62,7	13 / 19,4	12 / 17,9	48 / 51,1	15 / 16,0	31 / 33,0	4,5 (0,10)
2.2	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	36 / 72,0	4 / 8,0	10 / 20,0	42 / 60,9	13 / 18,8	14 / 20,3	2,9 (0,23)
2.3	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	24 / 66,7	9 / 25,0	3 / 8,3	41 / 54,4	12 / 17,4	16 / 23,2	3,8 (0,15)
2.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	48 / 82,8	6 / 10,3	4 / 6,9	43 / 62,3	12 / 17,4	14 / 20,3	6,9 (0,03)

**Таблица 5.** Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA2-E2 и IgG2-Pg и концентрацией прогестерона (Pg) в сыворотке крови.

Комбинации антител и гормонов <i>Antibodies and hormones combinations</i>		РМЖ I стадии <i>Breast cancer stage 1</i> n = 432			РМЖ II-IV стадии <i>Breast cancer stages 2-4</i> n = 547			χ <sup>2</sup> , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
<b>Pg ≤ 697</b>								
1.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	43 / 69,4	1 / 22,6	5 / 8,1	54 / 67,5	8 / 10,0	18 / 22,5	8,1 (0,02)
1.2	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	31 / 73,8	5 / 11,9	6 / 14,3	19 / 57,6	7 / 21,2	7 / 21,2	2,2 (0,33)
1.3	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	33 / 64,7	9 / 17,6	9 / 17,6	51 / 66,2	11 / 14,3	15 / 19,5	0,3 (0,87)
1.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	51 / 79,7	9 / 14,1	4 / 6,3	42 / 61,8	8 / 11,8	18 / 26,5	9,7 (0,008)
<b>Pg &gt; 697</b>								
2.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	44 / 62,0	15 / 21,1	12 / 16,9	51 / 52,6	19 / 19,6	27 / 27,8	2,8 (0,25)
2.2	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	37 / 71,2	8 / 15,4	7 / 13,5	47 / 60,3	12 / 15,4	19 / 24,4	2,4 (0,29)
2.3	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	31 / 77,5	6 / 15,0	3 / 7,5	32 / 56,1	11 / 19,3	14 / 24,6	5,8 (0,06)
2.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	45 / 90,0	2 / 4,0	3 / 6,0	36 / 63,2	7 / 12,3	14 / 24,6	10,5 (0,006)

**Table 5.** Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA2-E2, IgG2-Pg, and progesterone (Pg) levels.

Комбинации антител и гормонов Antibodies and hormones combinations		РМЖ I стадии Breast cancer stage 1 n = 432			РМЖ II-IV стадии Breast cancer stages 2-4 n = 547			$\chi^2$ , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
<b>IgA<sub>2</sub>-E2 ≤ 2,7</b>								
1.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	43 / 65,2	15 / 22,7	8 / 12,1	45 / 56,3	13/16,3	22/27,5	5,4 (0,07)
1.2	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	34 / 69,4	7 / 14,3	8 / 16,3	31 / 59,6	7/13,5	14/76,9	1,7 (0,43)
1.3	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	33 / 67,3	9 / 18,4	7 / 14,3	45 / 68,2	8/12,1	13/19,7	1,2 (0,54)
1.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	53 / 82,8	6 / 9,4	5 / 7,8	44 / 61,1	10/13,9	18/25,0	8,7 (0,01)
<b>IgA<sub>1</sub>-E2 &gt; 2,7</b>								
2.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	44 / 65,7	14 / 20,9	9 / 13,4	60 / 61,9	14 / 14,4	23 / 23,7	3,2 (0,20)
2.2	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	34 / 75,6	6 / 13,3	5 / 11,1	35 / 59,3	12 / 20,3	12 / 20,3	3,1 (0,22)
2.3	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	31 / 73,8	6 / 14,3	5 / 11,9	38 / 55,9	14 / 20,6	16 / 23,5	3,7 (0,16)
2.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	43 / 86,0	5 / 10,0	2 / 4,0	34 / 64,2	5 / 9,4	14 / 26,4	9,9 (0,007)

**Таблица 6.** Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg и концентрацией прогестерона (Pg) в сыворотке крови.

**Table 6.** Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA<sub>2</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-Pg, and progesterone (Pg) levels.

Комбинации антител и гормонов Antibodies and hormones combinations		РМЖ I стадии Breast cancer stage 1 n = 432			РМЖ II-IV стадии Breast cancer stages 2-4 n = 547			$\chi^2$ , (p) df = 2
		ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR-	
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
<b>IgA<sub>1</sub>-Pg ≤ 1,8</b>								
1.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	43 / 68,3	15 / 23,8	5 / 7,9	54 / 62,1	13 / 14,9	20 / 23,0	6,7 (0,04)
1.2	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	33 / 78,6	3 / 7,1	6 / 14,3	28 / 57,1	9 / 18,4	12 / 24,5	4,9 (0,09)
1.3	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	34 / 69,4	8 / 16,3	7 / 14,3	33 / 64,7	8 / 15,7	10 / 19,6	0,5 (0,78)
1.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	52 / 82,5	8 / 12,7	3 / 4,8	40 / 61,5	7 / 10,8	18 / 27,7	12,3 (0,003)
<b>IgA<sub>1</sub>-Pg &gt; 1,8</b>								
2.1	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	44 / 62,9	14 / 20,0	12 / 17,1	51 / 56,7	14 / 15,6	25 / 27,8	2,6 (0,27)
2.2	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg ≤ 2,5	35 / 67,3	10 / 19,2	7 / 13,5	38 / 61,3	10 / 16,1	14 / 22,6	1,6 (0,45)
2.3	IgG <sub>2</sub> -E2 ≤ 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	30 / 71,4	7 / 16,7	5 / 11,9	50 / 60,2	14 / 16,9	19 / 22,9	2,3 (0,32)
2.4	IgG <sub>2</sub> -E2 > 3,7 + IgG <sub>2</sub> -Pg > 2,5	44 / 86,3	3 / 5,9	4 / 7,8	38 / 63,3	8 / 13,3	14 / 23,3	7,6 (0,02)

**Таблица 7.** Число (n) и частота встречаемости (%) ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолей у больных РМЖ I и II-IV стадий с разными индивидуальными комбинациями уровней IgA<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg и уровней IgA<sub>1</sub>-Pg в сыворотке крови.

**Table 7.** Numbers (n) and prevalence (%) of ER+/PR+, ER+/PR-, and ER-/PR- tumors in patients with ascending stages of breast cancer (stage 1 and stages 2-4) and different individual combinations of serum IgA<sub>2</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-Pg, and IgA<sub>1</sub>-Pg levels.

Снижение удельного веса ER+/PR+ опухолей и соответствующее повышение удельного веса ER-/PR- у больных РМЖ II–IV стадиями по сравнению с I стадией обнаружили при одновременно высоких уровнях исследованных анти-идиотипических антител с низкими уровнями IgA<sub>1</sub>-E2 (таблица 6, позиция 1.4: 61,1% против 82,8% и 25,0% против 7,8%,  $p = 0,01$ ) и с высокими уровнями IgA<sub>1</sub>-E2 (позиция 2.4: 64,2% против 86,0% и 26,4% против 4,0%,  $p = 0,007$ ). У больных РМЖ с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg в комбинации с низкими уровнями IgA<sub>1</sub>-Pg наблюдали аналогичные изменения статуса стероидных рецепторов в опухоли (таблица 7, позиция 1.4: 61,5% против 82,5% и 27,7% против 4,8%,  $p = 0,003$ ). Такой же результат получен и при высоких уровнях IgA<sub>1</sub>-Pg (позиция 2.4: 63,3% против 86,3% и 23,3% против 7,8%,  $p = 0,02$ ).

## Обсуждение

На основании известных результатов экспериментальных исследований можно предположить вероятные механизмы участия гормон-специфических антител в стероид-зависимом канцерогенезе у человека. Идиотипические антитела против E2 и Pg, связывая эти гормоны в сыворотке крови, с одной стороны, ограничивают их взаимодействие с ER и PR клеток-мишеней, а с другой стороны, способны повышать их общее содержание в сыворотке как у иммунизированных животных. Соответствующие анти-идиотипические антитела, связываясь с активными центрами первых антител, ограничивают их взаимодействие с E2 и Pg. В то же время, будучи по определению специфичными к мембранным ER и Pg, они воздействуют на клетки-мишени как агонисты или антагонисты E2 и PR. Поэтому прежде всего необходимо выяснить, влияют ли гормон-специфические аутологичные антитела и анти-антитела (по отдельности и в кооперации) на содержание соответствующих гормонов в сыворотке крови у больных раком, а затем выявить предполагаемые взаимосвязи конверсии ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- с индивидуальными особенностями содержания в сыворотке стероидных гормонов в кооперации с гормон-специфическими антителами и анти-антителами. Эти исследования начаты на примере РМЖ, как на наиболее изученной модели в эксперименте и клинике.

Нам не удалось выявить взаимосвязей между уровнями идиотипических антител IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg с содержанием в сыворотке E2 и Pg,

у больных РМЖ с ER+/PR+ опухолями. Хотя у больных с высокими уровнями IgA<sub>1</sub>-Pg и одновременно низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg чаще встречались высокие концентрации Pg, чем низкие.

В то же время высоким уровням анти-идиотипических антител IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg соответствовали высокие концентрации E2 и низкие Pg соответственно. Причём эти взаимосвязи проявлялись только в случаях с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 с IgA<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg с IgA<sub>1</sub>-Pg. Таким образом, впервые обнаружено влияние гормон-специфических аутологичных антител на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови больных РМЖ. E2-специфические идиотипические и анти-идиотипические антитела способствуют повышению концентрации E2 только в кооперации, но не по-отдельности. Pg-специфические антитела в кооперации способствуют снижению концентрации Pg. Повышение содержания Pg возможно и при высоких уровнях Pg-специфических идиотипических антител в отсутствие анти-идиотипических.

Любые предложения о возможных механизмах кооперативного и разнонаправленного участия гормон-специфических антител и анти-антител в регуляции содержания E2 и Pg в сыворотке крови больных РМЖ представляются спекулятивными на данном этапе исследований. Тем не менее, полученный результат является достаточно убедительным основанием для дальнейшего изучения совместного влияния гормонов и гормон-специфических аутоантител на возникновение и прогрессию гормон-зависимых злокачественных новообразований, в том числе, на конверсию стероидных рецепторов в процессе роста опухолей.

При изучении иммуно-гормональных взаимодействий необходимо учитывать обнаруженное в настоящей работе отсутствие взаимосвязей между уровнями гормон-специфических идиотипических и анти-идиотипических антител. Согласно общеизвестной теории иммунологических сетей Иерне, появление первых антител против какого-либо антигена служит сигналом для образования вторых анти-антител против активного центра первых. Полученный нами результат свидетельствует о независимости образования первых и вторых антител, специфичных к стероидным гормонам и их рецепторам соответственно. Это подтверждает необходимость изучения их совместного влияния на прогрессию гормонозависимых опухолей.

Основной задачей настоящей работы было выяснить, имеются ли взаимосвязи между изменениями стероидных рецепторов при прогрессии РМЖ с исходным содержанием в сыворотке крови стероидных гормонов в совокупности с уровнями соответствующих идиотипических и анти-идиотипических антител. Оказалось, что статистически значимое снижение удельного веса ER+/PR+ опухолей и увеличение удельного веса ER-/PR- опухолей у больных РМЖ со II–IV стадиями по сравнению с I стадией имело место как при низких, так и при высоких уровнях исследуемых антител и концентрациях E2 и Pg, анализированных по отдельности. То есть конверсия стероидных рецепторов при прогрессии РМЖ не зависела от исходного содержания каждого из них вне зависимости с другими в начале опухолевого роста.

Исследование кооперативного участия гормонов, антител и анти-антител в их возможных индивидуальных комбинациях в конверсии стероидных рецепторов при росте РМЖ показало следующее. Статистически значимые различия между больными с I и II–IV стадиями РМЖ по статусу стероидных рецепторов опухоли обнаружены только в отдельных случаях:

- при одновременно высоких уровнях IgA<sub>1</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-E2 независимо от концентрации E2;
- при высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2, в комбинации с низкими уровнями IgA<sub>1</sub>-E2 и низкой концентрацией E2;
- при высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-Pg и высоком содержании Pg независимо от уровня IgA<sub>1</sub>-Pg.

При всех других возможных комбинациях E2 и Pg и соответствующих гормон-специфических антител и анти-антител эти различия были статистически незначимыми. Конверсия стероидных рецепторов не обнаружена при низких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 независимо от уровней IgA<sub>1</sub>-E2 и концентрации E2; при низких уровнях IgG<sub>2</sub>-Pg независимо от уровней IgA<sub>1</sub>-Pg и концентрации Pg; при высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-Pg в сочетании с низкой концентрацией Pg независимо от уровней IgA<sub>1</sub>-Pg.

Особого внимания заслуживает анализ кооперативного участия анти-идиотипических антител в прогрессии РМЖ. Снижение количества ER+/PR+ опухолей и соответствующее повышение в ER-/PR- опухолей имело место при одновременно высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg как при низких, так и при высоких концентрациях E2 и Pg, как при низких, так и при высоких уровнях идиотипических анти-

тел IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg в сыворотке крови больных РМЖ. Наиболее вероятным объяснением этого феномена представляется прямое кооперативное воздействие указанных анти-идиотипических антител на мембранные стероидные рецепторы ER+/PR+ опухолевых клеток, стимулирующее их пролиферацию внегеномно, без участия самих гормонов. В результате чего клетки утрачивают ER и PR и становятся независимыми от эндогенной гормональной регуляции дифференцировки и пролиферации и устойчивыми к экзогенной гормонотерапии.

Таким образом, наиболее выраженная конверсия ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- при прогрессии РМЖ наблюдалась у больных с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 в комбинации с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-Pg независимо от содержания в сыворотке крови E2 и Pg, IgA<sub>1</sub>-E2 и IgA<sub>1</sub>-Pg.

## Заключение

Впервые описано кооперативное участие сывороточных гормонов и гормон-специфических аутоантител в прогрессии РМЖ. При определённых сочетаниях содержания в сыворотке крови E2 и Pg с уровнями соответствующих антител конверсия ER+/PR+ опухолей в ER-/PR- при росте РМЖ была незначительной, при других сочетаниях утрата опухоли ER и PR оказалось весьма выраженной. Наибольшее влияние на изменение статуса стероидных рецепторов при прогрессии РМЖ оказывало комбинированное воздействие анти-идиотипических антител, независимое от содержания в сыворотке самих гормонов и соответствующих идиотипических антител.

Описанный в настоящей работе методический подход целесообразно использовать в исследовании особенностей экспрессии стероидных рецепторов в метастазах РМЖ по сравнению с первичной опухолью. Полученные результаты могут оказаться полезными в проведении адъювантной гормонотерапии РМЖ, поскольку её эффективность зависит от наличия в опухолевой ткани стероидных рецепторов.

## Благодарность

Авторы благодарят академика Л.И. Иванову за поддержку выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Аносову Т.П., Аносова М.П., Гурова Е.А., Чернокульскую К.С. за техническую поддержку настоящей работы.

## Литература :

- Howlander N., Altekruze S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. 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. [http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/2008\\_soj\\_4\\_42-45.pdf](http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/2008_soj_4_42-45.pdf)
- Key T.J. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids.* 2011;76(8):812-815. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.029>
- James R.E., Lukanova A., Dossus L., Becker S., Rinaldi S., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Mesrine S., Engel P., Clavel-Chapelon F., Chang-Claude J., Vrieling A., Boeing H., Schütze M., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Palli D., Krogh V., Panico S., Tumino R., Sacerdote C., Rodríguez L., Buckland G., Sánchez M.J., Amiano P., Ardanaz E., Bueno-de-Mesquita B., Ros M.M., van Gils C.H., Peeters P.H., Khaw K.T., Wareham N., Key T.J., Allen N.E., Romieu I., Siddiq A., Cox D., Riboli E., Kaaks R. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2011;4(10):1626-1635. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0090>
- Kim J.Y., Han W., Moon H.G., Ahn S.K., Kim J., Lee J.W., Kim M.K., Kim T., Noh D.Y. Prognostic effect of preoperative serum estradiol level in postmenopausal breast cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:503. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-503>
- Li Q., Gao H., Yang H., Wei W., Jiang Y. Estradiol promotes the progression of ER+ breast cancer through methylation-mediated RSK4 inactivation. *Onco Targets and Therapy.* 2019;12:5907-5916. <https://doi.org/10.2147/OTT.S208988>
- Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ER $\alpha$  action in breast cancer. *Nature.* 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
- Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. 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)
- Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J. Reprod. Fertil.* 1980;58(1):213-218. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
- 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)
- Bochskanl R., Thie M., Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *Steroid Biochem.* 1989;33(3):349-355. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90323-3)
- Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature.* 1971;231(5298):118-119. <https://doi.org/10.1038/231118a0>
- Sömjen D., Kohen F., Lieberherr M. Nongenomic effects of an anti-idiotypic antibody as an estrogen mimetic in female human and rat osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 1997;65(1):53-66. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(199704\)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(199704)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y)
- Norfleet A.M., Clarke C.H., Gametchu B., Watson C.S. Antibodies to the estrogen receptor- alpha modulate rapid prolactin release from rat pituitary tumor cells through plasma membrane estrogen receptors. *FASEB J.* 2000;14(1):157-165. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.1.157>
- Luconi M., Francavilla F., Porazzi I., Macerola B., Forti G., Baldi E. Human spermatozoa as a model for studying membrane receptors mediating rapid nongenomic effects of progesterone and estrogens. *Steroids.* 2004;69(8-9):553-559. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.05.013>
- Maselli A., Capoccia S., Pugliese P., Raggi C., Cirulli F., Fabi A., Malorni W., Pierdominici M., Ortona E. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology.* 2016;5(2):e1074375. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375>
- Nemere I., Pietras R.J., Blackmore P.F. Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance. *J. Cell. Biochem.* 2003; 88(3):438-445. <https://doi.org/10.1002/jcb.10409>
- Chaudhri R.A., Olivares-Navarete R., Cuenca N., Hadadi A., Boyan B.D., Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor- $\alpha$  36 (ER $\alpha$ 36). *J. Biol. Chem.* 2012;287(10):7169-7181. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.292946>
- Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костяно М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе. *Российский иммунологический журнал.* 2023;25(1):35-48. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1177-С01>
- Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костяно 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>

## References:

- Howlander N, Altekruze 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>
- Shashova EE, Kondakova IV, Slonimskaya EM, Gluschenko 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). [http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/2008\\_soj\\_4\\_42-45.pdf](http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/2008_soj_4_42-45.pdf)
- Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids.* 2011;76(8):812-815. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.02.029>
- James RE, Lukanova A, Dossus L, Becker S, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Mesrine S, Engel P, Clavel-Chapelon F, Chang-Claude J, Vrieling A, Boeing H, Schütze M, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Rodríguez L, Buckland G, Sánchez MJ, Amiano P, Ardanaz E, Bueno-de-Mesquita B, Ros MM, van Gils CH, Peeters PH, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Allen NE, Romieu I, Siddiq A, Cox D, Riboli E, Kaaks R. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(10):1626-1635. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0090>
- Kim JY, Han W, Moon HG, Ahn SK, Kim J, Lee JW, Kim MK, Kim T, Noh DY. Prognostic effect of preoperative serum estradiol level in postmenopausal breast cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:503. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-503>
- 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>
- 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 $\alpha$  action in breast cancer. *Nature.*

- 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
8. 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)
  9. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J Reprod Fertil*. 1980;58(1):213-218. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
  10. 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)
  11. Bochskanl R, Thie M, Kirchner CJ. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *Steroid Biochem*. 1989;33(3):349-355. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90323-3)
  12. Caldwell BV, Tillson SA, Esber H, Thomeycroft IH. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature*. 1971;231(5298):118-119. <https://doi.org/10.1038/231118a0>
  13. Sömjen D, Kohen F, Lieberherr M. Nongenomic effects of an anti-idiotypic antibody as an estrogen mimetic in female human and rat osteoblasts. *J Cell Biochem*. 1997;65(1):53-66. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(199704\)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(199704)65:1<53::AID-JCB6>3.0.CO;2-Y)
  14. Norfleet AM, Clarke CH, Gametchu B, Watson CS. Antibodies to the estrogen receptor- alpha modulate rapid prolactin release from rat pituitary tumor cells through plasma membrane estrogen receptors. *FASEB J*. 2000;14(1):157-165. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.1.157>
  15. Luconi M, Francavilla F, Porazzi I, Macerola B, Forti G, Baldi E, Human spermatozoa as a model for studying membrane receptors mediating rapid nongenomic effects of progesterone and estrogens. *Steroids*. 2004;69(8-9):553-559. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.05.013>
  16. Maselli A, Capoccia S, Pugliese P, Raggi C, Cirulli F, Fabi A, Malorni W, Pierdominici M, Ortona E. Autoantibodies specific to estrogen receptor alpha act as estrogen agonists and their level correlate with breast cancer cell proliferation. *Oncoimmunology*. 2016;5(2):e1074375. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1074375>
  17. Nemere I, Pietras RJ, Blackmore PF. Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance. *J Cell Biochem*. 2003; 88(3):438-445. <https://doi.org/10.1002/jcb.10409>
  18. Chaudhri RA, Olivares-Navarrete R, Cuenca N, Hadadi A, Boyan BD, Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor- $\alpha$  36 (ER $\alpha$ 36). *J Biol Chem*. 2012;287(10):7169-7181. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.292946>
  19. Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Bairamov PV, Kolpinskiy GI, Vafin IA, Glushkov AN. Cooperation of idiotypic and anti-idiotypic antibodies at the steroid-dependent chemical carcinogenesis. *Russian Journal of Immunology*. 2023;25(1):35-48. (In Russ). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1177-COI>
  20. Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Kolpinskiy GI, Glushkov AN. Associations of antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone with estrogen receptors in tumor tissue in breast cancer. *Fundamental and clinical medicine*. 2022;7(1):53-63. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>

## Сведения об авторах

**Глушков Андрей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углекислоты СО РАН (650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10).  
**Вклад в статью:** обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи, заключение.  
**ORCID:** 0000-0002-8560-6719

**Поленок Елена Геннадьевна**, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углекислоты СО РАН (650065, г. Кемерово, пр-т 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 углекислоты СО РАН (650065, г. Кемерово, пр-т 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 углекислоты СО РАН (650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10).  
**Вклад в статью:** статистический анализ данных.  
**ORCID:** 0000-0001-5870-7584

**Костянко Михаил Владимирович**, ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650000, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).  
**Вклад в статью:** выполнение исследований, анализ полученных данных.  
**ORCID:** 0000-0003-0053-1752

## Authors

**Prof. Andrey N. Glushkov**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory for Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, 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

**Dr. Elena G. Polenok**, MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).  
**Contribution:** collected and processed the data.  
**ORCID:** 0000-0002-9368-2340

**Dr. Stella A. Mun**, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).  
**Contribution:** performed the data analysis.  
**ORCID:** 0000-0002-5530-3469

**Dr. Lyudmila A. Gordeeva**, MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).  
**Contribution:** performed the data analysis.  
**ORCID:** 0000-0001-5870-7584

**Mr. Mikhail V. Kostyanko**, Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Institute of Basic Sciences, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation).  
**Contribution:** collected and processed the data.  
**ORCID:** 0000-0003-0053-1752

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

**Вклад в статью:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

**ORCID:** 0000-0003-0802-9759

**Байрамов Павел Валерьевич**, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

**Вклад в статью:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

**ORCID:** 0000-0002-4649-5892

**Вержицкая Наталья Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, 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, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а), главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (650066, Кемерово, пр-т Октябрьский, д. 53/1).

**Вклад в статью:** предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

**ORCID:** 0000-0002-5526-2687

Статья поступила: 03.03.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

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

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0003-0802-9759

**Dr. Pavel V. Bayramov, MD**, Chief of Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0002-4649-5892

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

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0003-3860-825x

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

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0002-5526-2687

Received: 03.03.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.36-018:618.393

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-33-41>

# ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

ПАРФЁНОВА Я.А.<sup>1\*</sup>, АРТЫМУК Д.А.<sup>2</sup>, МАРОЧКО Т.Ю.<sup>1</sup>, АРТЫМУК Н.В.<sup>1</sup>, МАРОЧКО К.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Сравнить морфологию плацент у пациенток без инфекционного анамнеза с преждевременными спонтанными вагинальными родами и со своевременными родами.

**Материалы и методы.** В I группу включено 50 женщин со спонтанными вагинальными преждевременными родами (ПР), во II группу – 100 женщин со срочными вагинальными родами. Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль. Морфологическое исследование последа проводили по стандартной методике. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.2».

**Результаты исследования.** Морфологические признаки незрелости плаценты были выявлены у всех пациенток I группы и отсутствовали во II группе ( $p < 0,001$ ). Признаки хронической плацентарной недостаточности наблюдались у 27 (54%) женщин с ПР и у 35 (35%) со срочными родами ( $\chi^2 = 4,962$ ,  $p = 0,026$ ). Признаки субкомпенсации плацентарной недостаточности были выявлены у 10 (20%) женщин I группы и отсутствовали во II группе. Гистологические признаки инфекционных изменений плаценты диагностированы у 32 (64%) пациенток с преждевременными спонтанными вагинальными родами и у 37 (37%) женщин со срочными вагинальными родами ( $\chi^2 = 9,783$ ,  $p$

$= 0,002$ ). В результате проведенного морфологического исследования децидуит был выявлен у 9 (18,0%) пациенток I группы и у 7 (7,0%) женщин II группы ( $\chi^2 = 4,233$ ,  $p = 0,04$ ). Интервиллусит диагностирован у 16 (32,0%) пациенток I группы и 11 (11%) женщин II группы ( $\chi^2 = 9,959$ ,  $p = 0,001$ ). Хориодецидуит верифицирован у 20 (40,0%) пациенток I и 25 (25%) женщин II группы ( $\chi^2 = 3,571$ ,  $p = 0,059$ ). Гнойный мембранит диагностирован исключительно у женщин со спонтанными вагинальными ПР в 5 (10,0%) случаях и не выявлялся во II группе ( $\chi^2 = 10,345$ ,  $p = 0,002$ ).

**Заключение.** Пациентки с преждевременными спонтанными вагинальными родами, несмотря на отсутствие инфекционного анамнеза, характеризовались более высокой частотой выявления морфологических признаков восходящего инфицирования плаценты (64%) и плацентарной недостаточности (54%), чем пациентки, родоразрешенные в срок.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, морфология плаценты, децидуит, интервиллусит, хориодецидуит, фуникулит.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

### Для цитирования:

Парфёнова Я. А., Артымук Д. А., Марочко Т. Ю., Артымук Н. В., Марочко К. В. Гистологические особенности плаценты у женщин с преждевременными родами. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 33-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-33-41>

### \*Корреспонденцию адресовать:

Парфёнова Яна Андреевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: [yanachka\\_titova@list.ru](mailto:yanachka_titova@list.ru)

© Парфёнова Я.А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# HISTOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH PREMATURE BIRTH

Yana A. Parfenova<sup>1</sup>\*, Dmitry A. Artyumuk<sup>2</sup>, Tatiana Yu. Marochko<sup>1</sup>, Natalia V. Artyumuk<sup>1</sup>, Kristina V. Marochko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

**English ▶****Abstract**

**Aim.** To compare placental morphology in patients with preterm birth and with full-term birth without gynecological infections.

**Materials and Methods.** We performed a retrospective, case-control study which included 150 women with vaginal delivery (50 women with preterm birth and 100 women with full-term birth). Placental tissues were studied by histological examination.

**Results.** Histological signs of placental immaturity were detected in all patients with preterm birth and were absent in those with full-term birth ( $p < 0.001$ ). Placental insufficiency was diagnosed in 27 (54%) women with preterm birth and in 35 (35%) women with full-term birth ( $\chi^2 = 4.962$ ,  $p = 0.026$ ). Partial compensation of placental insufficiency was detected in 10 (20%) women with preterm birth and were not observed in patients with full-term birth. Signs of placental infection were registered in 32 (64%) women with preterm birth and 37 (37%) patients with full-term birth ( $\chi^2 = 9.783$ ,  $p = 0.002$ ). Chronic deciduitis was docu-

mented in 9 (18%) women with preterm birth and 7 (7%) women with full-term birth ( $\chi^2 = 4.233$ ,  $p = 0.04$ ), chronic histiocytic intervillitis was found in 16 (32%) women with preterm birth and 11 (11%) women with full-term birth ( $\chi^2=9.959$ ,  $p=0.001$ ), chorioamnionitis was diagnosed in 20 (40%) women with preterm birth and 25 (25%) women with full-term birth ( $\chi^2 = 3.571$ ,  $p = 0.059$ ), respectively. Purulent membranitis was detected only in 5 (10%) women with preterm birth.

**Conclusion.** Patients with preterm vaginal birth without gynecological infections are characterized by a higher prevalence of placental infections (64%) and placental insufficiency (54%) than women with full-term birth.

**Keywords:** preterm birth, placental morphology, chronic deciduitis, chronic histiocytic intervillitis, chorioamnionitis, funiculitis.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Yana A. Parfenova, Dmitry A. Artyumuk, Tatiana Yu. Marochko, Natalia V. Artyumuk, Kristina V. Marochko. Histological features of the placenta in women with premature birth. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 33-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-33-41>

**\*Corresponding author:**

Dr. Yana A. Parfenova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: yanachka\_titova@list.ru

© Yana A. Parfenova, et al.

**Введение**

Преждевременные роды (ПР) продолжают оставаться важной клинической проблемой во всём мире [1]. Сложность биологии преждевременных родов предполагает наличие синдрома с множеством факторов, синхронизирующих разрыв плодных оболочек, сокращение матки, раскрытие шейки матки и начало родовой деятельности [1,2]. Установлено несколько генетических, экологических и основных био-

логических факторов, связанных с преждевременными родами. Несмотря на многолетние усилия, до сих пор не до конца установлены основные механизмы, лежащие в основе преждевременных родов [3]. Решение проблемы ПР имеет определяющее значение для снижения неонатальной и детской смертности и заболеваемости, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Долгосрочные исследования показали, что пагубные последствия преждевре-

менных родов продолжают сказываться на здоровье и благополучии во взрослой жизни [4]. Кроме того, сегодня доказана взаимосвязь ПР и риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [3, 5]. Эпидемиологические данные связывают ПР с развитием артериальной гипертензии, диабета 2-го типа, метаболического синдрома, сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [5].

В настоящее время четыре из пяти неонатальных смертей при ПР происходят в странах с низким и средним уровнем дохода, а гистологическое исследование плаценты может помочь уточнить их патогенез, поскольку известно, что инфекция играет важную роль в генезе ПР [6].

Известно, что плацента играет ключевую роль в создании оптимальной среды, необходимой для поддержания беременности до срока, что имеет решающее значение для оптимальных исходов у новорождённых. Изменения морфологии плаценты могут привести к тяжёлым последствиям (например, ПР), следовательно, исторически гистологическое исследование было важным методом для понимания возможной причины ПР [7].

## Цель исследования

Сравнить морфологию плацент у пациенток без инфекционного анамнеза с преждевременными спонтанными вагинальными родами и со своевременными родами.

## Материалы и методы

Забор клинического материала проводился на базе Кемеровского областного клинического перинатального центра имени Л.А. Решетовой в 2018–2019 гг. В ретроспективное исследование случай-контроль было включено 150 женщин со спонтанными вагинальными родами. В I группу включено 50 женщин с преждевременными вагинальными родами, во II группу – 100 женщин со срочными вагинальными родами. Критериями включения в I группу были вагинальные спонтанные роды в 22<sup>+0</sup>–36<sup>+6</sup> недель, наличие информированного добровольного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии невключения в I группу: срок родов 37 недель и более; оперативные роды путем операции кесарева сечения; оперативные вагинальные роды; индуцированные роды; хронические воспалительные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, инфекции, передаваемые половым путём (ИППП). Критерии включения во II груп-

пу: вагинальные роды в сроке 37<sup>+0</sup>–41<sup>+6</sup> недель, наличие информированного добровольного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии невключения во II группу: срок родов < 37 недель, оперативные вагинальные роды; индуцированные роды; хронические воспалительные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Срок родов в I группе был статистически значимо меньше, чем во II группе и составил, соответственно, 32,5 ± 2,8 недель и 38,8 ± 1,2 недель (p < 0,001). По возрасту и основным антропометрическим показателям пациентки обеих групп статистически значимо не различались. В I группе средний возраст женщин был 29,0 ± 5,6 лет, во II группе – 30,5 ± 5,6 лет (p=0,435). В I группе индекс массы тела (ИМТ) составил 25,6 ± 2,6 кг/м<sup>2</sup>, во II группе – 30,2 ± 2,8 кг/м<sup>2</sup> (p = 0,218).

Морфологическое исследование последов проводили сразу после родов с оценкой количества долек, длины пуповины и места её прикрепления. Для морфологического исследования последов использовали стандартную методику формалиновой фиксации, спиртовой проводки и парафиновой заливки. При этом изготавливали срезы толщиной около 6–8 мкм, затем окрашивали их гематоксилином и эозином. Для морфологического исследования готовили 12 образцов плаценты (забор материала осуществляли из центральной, парацентральной и периферической зон по 4 пробы с каждой зоны). При соответствии степени зрелости ворсин сроку гестации, наличии ангиоматоза, хорангиоза, нормального просвета сосудов, а также при наличии гиперплазии и гипертрофии терминальных ворсин диагностировалась компенсированная плацентарная недостаточность. При наличии несоответствия зрелости ворсин гестационному сроку, малокровии, выявлении инфарктов и псевдоинфарктов в центральной и парацентральной зонах плаценты, сужении артериол, а также при наличии эктазия вен и выраженном ветвлении ворсинчатого дерева с нарушением его архитектоники диагностировали субкомпенсированную форму плацентарной недостаточности. Морфологическое исследование проводилось в Государственном учреждении здравоохранения «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро» (рук. – к.м.н. Бураго А.Ю.).

Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ «Statistica for Windows 6.2». Определяли относительные по-

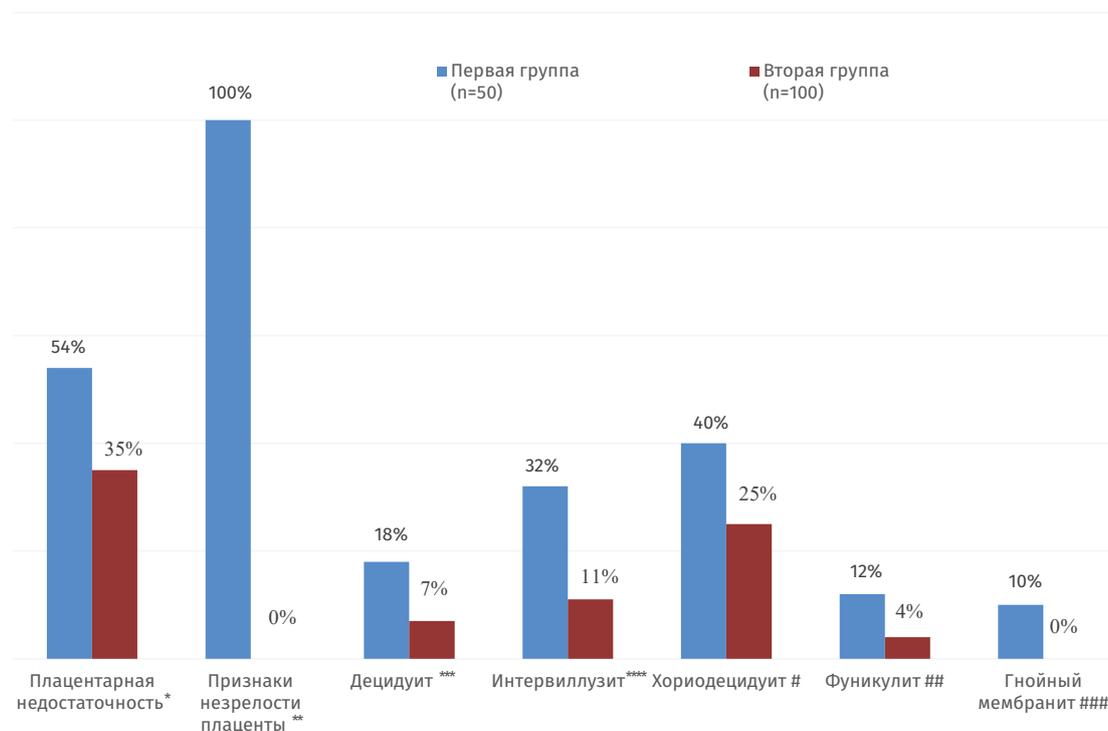
казатели (доли, %), для оценки их различий использовали анализ таблиц сопряженности ( $\chi^2$ ). Двусторонний точный критерий Фишера применяли при частотах < 5. Критическим уровнем значимости считали  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Особенности гистологического строения последов у пациенток со спонтанными вагинальными ПР и срочными родами представлены на рисунке 1.

**Рисунок 1.** Особенности гистологического строения последов у пациенток со спонтанными вагинальными ПР и срочными родами.

**Figure 1.** Histological features of the placenta in women with spontaneous vaginal preterm birth and full-term birth.



**Примечание:**

\* $\chi^2 = 4,962, p = 0,026$  – между I и II группой  
 \*\* $\chi^2 = 24,176, p < 0,001$  – между I и II группой  
 \*\*\* $\chi^2 = 4,233, p = 0,04$  – между I и II группой  
 \*\*\*\* $\chi^2 = 9,959, p = 0,001$  – между I и II группой  
 # $\chi^2 = 3,571, p = 0,059$  – между I и II группой  
 ## $\chi^2 = 3,429, p = 0,065$  – между I и II группой  
 ### $\chi^2 = 10,345, p = 0,002$  – между I и II группой

**Differences:**

\* $\chi^2 = 4,962, p = 0,026$  – between Group I and Group II  
 \*\* $\chi^2 = 24,176, p < 0,001$  – between Group I and Group II  
 \*\*\* $\chi^2 = 4,233, p = 0,04$  – between Group I and Group II  
 \*\*\*\* $\chi^2 = 9,959, p = 0,001$  – between Group I and Group II  
 # $\chi^2 = 3,571, p = 0,059$  – between Group I and Group II  
 ## $\chi^2 = 3,429, p = 0,065$  – between Group I and Group II  
 ### $\chi^2 = 10,345, p = 0,002$  – between Group I and Group II

В ходе проведённого исследования было установлено, что морфологические признаки незрелости плаценты были закономерно выявлены у всех пациенток I группы и отсутствовали во II группе ( $p < 0,001$ ). У 27 (54,0%) женщин со спонтанными вагинальными ПР и у 35 (35,0%) со срочными вагинальными родами ( $\chi^2 = 4,962, p = 0,026$ ) были выявлены морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности, которые характеризовались уменьшением количества и плотности кровеносных сосудов в створчатых и терминальных ворсинках, фибриноидным перерождением эпителия ворсин, стромы и стенок сосудов, отложением фибриноида со стороны межворсинчатого пространства, коллагенизацией стромы, уменьшением объёма межворсинчатого

пространства, инфарктами, увеличением симпластических почек с признаками дистрофии, признаками морфологической незрелости плаценты, а также доминированием промежуточных ворсин. Морфологические признаки субкомпенсации плацентарной недостаточности были выявлены у 10 (20,0%) женщин со спонтанными вагинальными ПР и отсутствовали у женщин со срочными вагинальными родами ( $\chi^2 = 20,690, p < 0,001$ ).

Морфологические признаки восходящего инфицирования плаценты, несмотря на отсутствие в анамнезе экстрагенитальных и хронических воспалительных гинекологических заболеваний, а также ИППП, встречались в два раза чаще у женщин с ПР и были зарегистрированы у 32 (64,0%) пациенток I группы и у 37

(37,0%) пациенток II группы ( $\chi^2=9,783$ , женщин с ПР. Так, в результате проведённого морфологического исследования децидуит был выявлен у 9 (18,0%) пациенток I группы и у 7 (7,0%) женщин II группы ( $\chi^2=4,233$ ,  $p=0,04$ ). Гнойный мембранит был диагностирован исключительно у пациенток со спонтанными вагинальными ПР в 5 (10,0%) случаях и не выявлялся во II группе ( $\chi^2=10,345$ ,  $p=0,002$ ). Интервиллузит выявлен у 16 (32,0%) пациенток I группы и у 11 (11,0%) женщин II группы ( $\chi^2=9,959$ ,  $p=0,001$ ). Хориодецидуит верифицирован у 20 (40,0%) пациенток I и у 25 (25,0%) женщин II группы ( $\chi^2=3,571$ ,  $p=0,059$ ).

## Обсуждение

Общепризнано, что преждевременные роды – сложное состояние, возникающее в результате влияния множества этиологических факторов и имеющее множество патогенетических путей [8]. Однако в настоящее время основные биологические механизмы, будь то воспаление, окислительный стресс или другие пути, связанные с эпигенетическим программированием, остаются в значительной степени неизвестными. Но плацента, дополненная биомаркерами материнской и пуповинной крови, может предоставить важную информацию о перинатальной среде и возможных механизмах ПР [9]. Гистологическое исследование плаценты является очень полезным инструментом для оценки многофакторной этиологии ПР [10].

Морфологические критерии незрелости плаценты – закономерный признак, который вполне логично был выявлен нами при исследовании плацент всех пациенток I группы. Так, в исследовании, проведенном Gustafsson A.M. и соавт. (2018), при оценке 61 биоптата плаценты 31 образец недоношенных (<37 недель гестации) и 30 доношенных (37–41 недель) образцов плацент выявлены более низкие уровни антисекреторного фактора ( $p=0,008$ ) и большее количество CD68-позитивных клеток ( $p<0,001$ ) по сравнению с доношенными. Также установлено, что в плаценте при недоношенной беременности кровоснабжение осуществлялось через кровеносные сосуды меньшего диаметра ( $p=0,036$ ) [11].

Инфекционный фактор является общепризнанным в генезе преждевременных родов, однако значение этого фактора в развитии преждевременных родов дискутируется [12–24].

Так, в систематическом обзоре Min A.M. и соавт. (2021), включившем из 1529 публикаций

23 исследования (13 бактериальных, 6 вирусных и 4 паразитарных), в которых оценивались пациентки в 7 различных «окнах» гестационного возраста с использованием 20 различных систем гистопатологической классификации. Было показано, что при ПР, осложнённых подтвержденной бактериальной или вирусной инфекцией, часто гистологически верифицируется хориоамнионит и фунисит [6].

В нашем исследовании, несмотря на использование критериев невключения, таких, как ИППП, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), хронические воспалительные экстрагенитальные заболевания, установлено, что инфекции, протекая субклинически, играют важную роль в генезе ПР родов и у этих пациенток.

Воспалительные изменения плаценты, выявляемые при гистопатологическом исследовании, обычно классифицируют как острые или хронические воспалительные реакции плаценты, которые можно разделить на воспалительную реакцию матери (хориоамнионит) и воспалительную реакцию плода (пупочный васкулит) [12]. Хориоамнионит можно классифицировать гистологически по степени тяжести, хронизации и воспалительным реакциям плода, которые наблюдаются в хориальной пластине и пуповине. К сожалению, отсутствует единое мнение о взятии образцов плаценты, методах обработки тканей, а также информации о регистрации гистологических результатов [12].

По данным, полученным в исследовании Feist H.I. и соавт. (2017), установлено, что наличие острого хориоамнионита и омфаловаскулита коррелирует с тяжестью состояния и прогнозом для новорождённого. Авторами установлено, что при ПР очень часто регистрируются такие морфологические результаты исследования плаценты, как хронический децидуит, хронический хориоамнионит, хронический гистиоцитарный интервиллузит [7].

Острая воспалительная реакция в основном возникает при восходящей инфекции из-за бактериальных и грибковых инфекций. Гематологическое распространение вирусных и паразитарных инфекций чаще является причиной хронической воспалительной реакции плаценты, приводящей к хроническому хориоамниониту и хроническому виллиту [12, 13].

Хориоамнионит – воспалительный процесс, протекающий от лёгкой до тяжёлой степени. Гистопатологические данные, соответствующие

щие воспалению, также могут присутствовать в плацентах женщин с нормальной беременностью [14, 15]. Результаты исследования Fowler J.R. и соавт. (2022) показали, что степень тяжести и распространение хориоамнионита увеличивается с более ранними сроками беременности [13].

По данным Suzuki S. (2017), хориоамнионит возникает примерно в 4% родов в срок, но чаще возникает при преждевременных родах и преждевременном разрыве плодных оболочек [16].

По данным Kim C.J. (2015), при родах между 21-й и 24-й неделями гестации гистологически хориоамнионит можно обнаружить в 94% случаев [17]. В проведённом нами исследовании морфологические признаки хориодецидуита зарегистрированы у женщин с ПР чаще – в 40%, со срочными родами – у 25% ( $p=0,059$ ).

По данным Conti N. (2015), воспаление плаценты или хориоамнионит можно выявить примерно в 8–50% случаев ПР [17]. Считается, что при доношенной беременности хориоамнионит, скорее всего, связан с родами и длительным безводным периодом при преждевременном разрыве плодных оболочек [17].

Несмотря на то, что инфекционная причина является одной из основных в механизме возникновения ПР, те или иные воспалительные изменения в последе возможны и при нормальной беременности. Так, результаты исследования, проведённого Romero R. (2018), показали, что воспалительные изменения в последе при нормальной беременности и неосложнённых родах регистрируются в 29,9% случаев [18]. Результаты нашего исследования показали, что у пациенток с физиологическим течением беременности и своевременными родами воспалительные изменения в последе регистрируются в 37,0% случаев.

Palmsten K. и соавт. (2018) показано, что гистологически верифицированный хориоамнионит с васкулитом связаны с более высокой частотой преждевременного разрыва плодных оболочек и ПР [20].

При гистологическом исследовании плаценты у пациенток с хориоамнионитом выявляется нейтрофильная инфильтрация децидуальной оболочки, а в более тяжёлых случаях – микроабсцессы. Предполагается, что нейтрофилы в амниотической полости в основном имеют эмбриональное происхождение. При крайней степени недоношенности у пациенток с хориоамнионитом материнские и фетальные нейтрофи-

лы чаще присутствуют в амниотической полости [22].

Результаты проведённого нами исследования также продемонстрировали более высокую частоту воспалительных изменений последа (децидуита, интервиллузита, гнойного мембранита) в группе женщин со спонтанными вагинальными ПР относительно женщин со срочными вагинальными родами.

Выявление патологии плаценты, безусловно, даёт важную диагностическую информацию для установления причины ПР. В настоящее время установлено, что, например, внутриамниотическая инфекция является одним из факторов риска ПР, однако накопленные данные, основанные на исследовании патологии плаценты, посевах околоплодных вод и молекулярно-биологических исследованиях, позволяют предположить, что инфекция может быть менее распространённой причиной ПР, чем предполагалось ранее, особенно после 32 недель беременности.

В настоящее время установлено, что многие случаи спонтанных ПР вызваны плацентарной недостаточностью, связанной с преэклампсией и задержкой роста плода [10]. Нами установлено, что частота плацентарной недостаточности у пациенток со спонтанными вагинальными ПР значительно выше, чем у пациенток со срочными родами, – 54% и 35% соответственно. При этом субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности выявлялась исключительно у женщин с ПР. Исходя из полученных данных, следует предположить, что плацентарная недостаточность может быть как основной причиной ПР, так и развиться вторично, при наличии воспалительных изменений в плаценте.

В настоящее время доказано, что морфологической особенностью при ранних ПР является гипоплазия плаценты в сочетании с пролиферативным виллузитом, с последующей гиповаскуляризацией и расстройством дифференцировки сосудистого и стромального компонентов ворсин. При недостаточности компенсаторных и адаптационных реакций в более поздние сроки беременности (после 32 недель) регистрируются хронические расстройства материнского и плодового кровообращения. Далее формируется компенсаторная гиперплазия терминальных ворсин, капилляров и синцитиокапиллярных мембран [25, 26].

Результаты исследования, проведённого Morgan T.K. и соавт. (2014), продемонстриро-

вали необходимость переосмысления основополагающих механизмов, которые регулируют маточно-плацентарный кровоток и влияют на расстройства перфузии в плаценте, что может способствовать диагностике осложнений на ранних сроках беременности и улучшению исходов для матери и новорождённого [10].

## Заключение

Пациентки с преждевременными спонтанными вагинальными родами, несмотря на отсутствие инфекционного анамнеза, характеризовались более высокой частотой выявления морфологических признаков восходящего инфицирования плаценты (64%) и плацентарной недостаточности (54%), чем пациентки, родоразрешённые в срок.

## Литература :

- Bonney E.A. Concepts in preterm birth research: Interview with a stakeholder. *Placenta*. 2020;98:3-5. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.04.014>
- Menon R., Williams S.M., Lamont R.F. Research to achieve a reduction in the global rate of preterm birth needs attention: Preface to the special issue by the preterm Birth International Collaborative (PREBIC). *Placenta*. 2019;79:1-2. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.008>
- Hobel C.J., Dolan S.M., Hindoyan N.A., Zhong N., Menon R. History of the establishment of the Preterm Birth international collaborative (PREBIC). *Placenta*. 2019;79:3-20. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.03.008>
- Vogel J.P., Chawanpaiboon S., Moller A.B., Watananirun K., Bonet M., Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;52:3-12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
- Kumar V.H.S. Cardiovascular Morbidities in Adults Born Preterm: Getting to the Heart of the Matter! *Children (Basel)*. 2022;9(12):1843. <https://doi.org/10.3390/children9121843>
- Min A.M., Saito M., Simpson J.A., Kennedy S.H., Nosten F.H., Mc Gready R. Placental histopathology in preterm birth with confirmed maternal infection: A systematic literature review. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255902>
- Feist H., von Kaisenberg C., Hussein K. Pathoanatomical and clinical aspects of the placenta in preterm birth. *Pathologie*. 2017;38(4):248-259. <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0156-x>
- Frey H.A., Klebanoff M.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):68-73. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>
- Matoba N., Mestan K.K., Collins J.W. Jr. Understanding Racial Disparities of Preterm Birth Through the Placenta. *ClinTher.* 2021;43(2):287-296. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.013>
- Morgan T.K. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am. J. Perinatol.* 2016;33(3):258-266. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570379>
- Gustafsson A.M., Fransson E., Dubicke A., Hjelmstedt A.K., Ekman-Ordeberg G., Silfverdal S.A., Lange S., Jennische E., Bohlin K. Low levels of anti-secretory factor in placenta are associated with preterm birth and inflammation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018;97(3):349-356. <https://doi.org/10.1111/aogs.13282>
- Ptacek I., Sebire N.J., Man J.A., Brownbill P., Heazell A.E. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta*. 2014;35(8):552-562. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.05.011>
- Fowler J.R., Simon L.V. *Chorioamnionitis*. 2022 Sep 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30335284
- Redline R.W. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):20-25. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.08.003>
- Redline R.W. Classification of placental lesions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
- Suzuki S. Association between clinical chorioamnionitis and histological funisitis at term. *J. Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(1):37-40. <https://doi.org/10.3233/NPM-17155>
- Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S29-52. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
- Romero R., Kim Y.M., Pacora P., Kim C.J., Benschalom-Tirosh N., Jaiman S., Bhatti G., Kim J.S., Qureshi F., Jacques S.M., Jung E.J., Yeo L., Panaitescu B., Maymon E., Hassan S.S., Hsu C.D., Erez O. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. *J. Perinat. Med.* 2018;46(6):613-630. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0055>
- Conti N., Torricelli M., Voltolini C., Vannuccini S., Clifton V.L., Bloise E., Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015;188:34-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.034>
- Palmsten K., Nelson K.K., Laurent L.C., Park S., Chambers C.D., Parast M.M. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *Placenta*. 2018;67:54-60. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.06.001>
- Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Черняева В.И. Особенности беременности, родов и состояния новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности. *Гинекология*. 2016;18(1):64-67.
- Gomez-Lopez N., Romero R., Xu Y., Leng Y., Garcia-Flores V., Miller D., Jacques S.M., Hassan S.S., Faro J., Alsamsam A., Alhousseini A., Gomez-Roberts H., Panaitescu B., Yeo L., Maymon E. Are amniotic fluid neutrophils in women with intraamniotic infection and/or inflammation of fetal or maternal origin? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;217(6):693.e1-693.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.013>
- Conti N., Torricelli M., Voltolini C., Vannuccini S., Clifton V.L., Bloise E., Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015;188:34-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.034>
- Марочко Т.Ю., Леванова Л.А., Додонов М.В., Артымук Д.А. Морфологические особенности плаценты и микробиоценоз влагалища у женщин с преждевременными родами. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2019;4(79):16-20.
- Малышкина А.И., Назарова А.О., Кулида Л.В., Козырина А.А., Жолобов Ю.Н., Назаров С.Б. Патоморфологические особенности плацент у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;11(4):23-29. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.4.023-029>
- Varinov S.V., Di Renzo G.C., Belinina A.A., Koliado O.V., Remeneva O.V. Clinical and biochemical markers of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):5724-5729. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1892064>

## References:

- Bonney EA. Concepts in preterm birth research: Interview with a stakeholder. *Placenta*. 2020;98:3-5. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.04.014>.
- Menon R, Williams SM, Lamont RF. Research to achieve a reduction in the global rate of preterm birth needs attention: Preface to the special issue by the preterm Birth International Collaborative (PREBIC). *Placenta*. 2019;79:1-2. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.008>
- Hobel CJ, Dolan SM, Hindoyan NA, Zhong N, Menon R. History of the establishment of the Preterm Birth international collaborative (PREBIC). *Placenta*. 2019;79:3-20. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.03.008>
- Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
- Kumar VHS. Cardiovascular Morbidities in Adults Born Preterm: Getting to the Heart of the Matter! *Children (Basel)*. 2022;9(12):1843. <https://doi.org/10.3390/children9121843>
- Min AM, Saito M, Simpson JA, Kennedy SH, Nosten FH, Mc Gready R. Placental histopathology in preterm birth with confirmed maternal infection: A systematic literature review. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255902>
- Feist H, von Kaisenberg C, Hussein K. Pathoanatomical and clinical aspects of the placenta in preterm birth. *Pathologie*. 2017;38(4):248-259. <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0156-x>
- Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011>
- Matoba N, Mestan KK, Collins JW Jr. Understanding Racial Disparities of Preterm Birth Through the Placenta. *Clin Ther*. 2021;43(2):287-296. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.013>
- Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):258-266. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570379>
- Gustafsson AM, Fransson E, Dubicke A, Hjelmstedt AK, Ekman-Ordeberg G, Silfverdal SA, Lange S, Jennische E, Bohlin K. Low levels of anti-secretory factor in placenta are associated with preterm birth and inflammation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(3):349-356. <https://doi.org/10.1111/aogs.13282>
- Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AE. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta*. 2014;35(8):552-562. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.05.011>
- Fowler JR, Simon LV. *Chorioamnionitis*. 2022 Sep 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30335284.
- Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):20-25. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.08.003>
- Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S21-28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.056>
- Suzuki S. Association between clinical chorioamnionitis and histological funisitis at term. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(1):37-40. <https://doi.org/10.3233/NPM-17155>
- Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S29-52. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
- Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benschalom-Tirosh N, Jaiman S, Bhatti G, Kim JS, Qureshi F, Jacques SM, Jung EJ, Yeo L, Panaitescu B, Maymon E, Hassan SS, Hsu CD, Erez O. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. *J Perinat Med*. 2018;46(6):613-630. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0055>
- Conti N, Torricelli M, Voltolini C, Vannuccini S, Clifton VL, Bloise E, Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;188:34-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.034>
- Palmsten K, Nelson KK, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *Placenta*. 2018;67:54-60. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.06.001>
- Artyumuk NV, Elizarova NN, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Chernyaeva VI. Peculiarities of pregnancy and delivery, the state of newborns in case of premature rupture of membranes and preterm pregnancy. *Gynecologia*. 2016;18(1):64-67. (In Russ).
- Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, Leng Y, Garcia-Flores V, Miller D, Jacques SM, Hassan SS, Faro J, Alsamsam A, Alhousseini A, Gomez-Roberts H, Panaitescu B, Yeo L, Maymon E. Are amniotic fluid neutrophils in women with intraamniotic infection and/or inflammation of fetal or maternal origin? *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):693.e1-693.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.013>
- Conti N, Torricelli M, Voltolini C, Vannuccini S, Clifton VL, Bloise E, Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;188:34-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.034>
- Marochko TYu, Levanova LA, Dodonov MV, Artyumuk DA. Morphological features of the placenta and vaginal microbiocenosis in women with preterm birth. *Mother and baby in Kuzbass*. 2019;9(4):16-20. (In Russ).
- Malyschkina AI, Nazarova AO, Kulida LV, Kozyrina AA, Zholobov YuN, Nazarov SB. Pathomorphological placental characteristics in women with threatened premature birth in relation to the outcome of pregnancy. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2017;11(4):23-29 (in Russ). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.4.023-029>
- Barinov SV, Di Renzo GC, Belinina AA, Koliado OV, Remneva OV. Clinical and biochemical markers of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):5724-5729. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1892064>

## Сведения об авторах

**Парфёнова Яна Андреевна**, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** обработка материала, редактирование публикации.  
**ORCID:** 0000-0003-2378-9078

**Артымук Дмитрий Анатольевич**, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

**Вклад в статью:** обработка материала, статистическая обработка данных.  
**ORCID:** 0000-0002-7099-4405

## Authors

**Dr. Yana A. Parfenova**, MD, PhD Student, Ushakova 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.

**ORCID:** 0000-0003-2378-9078

**Dr. Dmitry A. Artyumuk**, MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship Russian State University (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-7099-4405

**Марочко Татьяна Юрьевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

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

**ORCID:** 0000-0001-5641-5246

**Артёмук Наталья Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

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

**ORCID:** 0000-0001-7014-6492

**Марочко Кристина Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф.

Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** обработка материала, редактирование публикации.

**ORCID:** 0000-0003-2832-6638

Статья поступила: 01.01.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

**Dr. Tatiana Yu. Marochko**, MD, PhD, Associate Professor, Ushakova 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; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0001-5641-5246

**Prof. Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Head of the Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study.

**ORCID:** 0000-0001-7014-6492

**Dr. Kristina V. Marochko**, MD, PhD, Associate Professor, Ushakova 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.

**ORCID:** 0000-0003-2832-6638

Received: 01.01.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.17-008.8-055.2(571.5)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-42-52>

# МЕНСТРУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ОСНОВНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ: КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ЛАЗАРЕВА Л.М.\* , АТАЛЯН А.В., БЕЛЕНЬКАЯ Л.В., ДАНУСЕВИЧ И.Н., НАДЕЛЯЕВА Я.Г., ШАРИФУЛИН Э.М., ЕГОРОВА И.Ю., БАБАЕВА Н.В., САЛИМОВА М.Д., СУТУРИНА Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; г. Иркутск, Россия, г. Барнаул, Россия

## Резюме

**Цель.** Установить распространённость и особенности менструальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста различных этнических групп, проживающих в Восточной Сибири.

**Материалы и методы.** В период с марта 2016 по май 2021 гг. проведено кросс-секционное (поперечное) исследование с участием женщин 18–44 лет, подлежащих ежегодному профилактическому осмотру по месту работы (неселективная популяционная выборка), проживающих в Иркутской области и Республике Бурятия.

**Результаты.** В исследование включено 1134 женщины репродуктивного возраста: 715 (63,1%) европеоидной; 312 (27,5%) азиатской (монголоидной) и 107 (9,4%) смешанной, европеоидно/азиатской, этнической принадлежности. Средний возраст наступления менархе в популяции составил  $13,3 \pm 1,4$  лет и не отличался у женщин европеоидной, азиатской и смешанной этнических групп. Дебют менструации в возрасте в 11 лет чаще всего имели представительницы смешанной популяции, в 15 лет – азиатки. Хроническое АМК выявлено у 573/1134 (50,5%), а дисменорея – у 280/1134 (24,7%) обследованных женщин, без значимых отличий среди этнических групп, при этом вы-

раженность симптомов дисменореи была значительнее у женщин-европеоидов по сравнению с азиатками.

**Заключение.** В результате исследования установлены распространённость и разнообразие менструальных дисфункций в популяции женщин репродуктивного возраста Восточной Сибири. Установлено, что наиболее частым вариантом менструальной дисфункции является хроническое аномальное маточное кровотечение (АМК). Нами не выявлено существенных различий в распространённости нерегулярных менструальных циклов, олиго/ановуляции, АМК и дисменореи у женщин репродуктивного возраста в зависимости от этнической принадлежности. В то же время клинические проявления дисменореи зависят от этнической принадлежности и максимально выражены у европеоидов. Учитывая высокую распространённость менструальной дисфункции среди женщин репродуктивного возраста и риски отдалённых неблагоприятных последствий, необходимо внедрение в рутинную практику стандартизированных процедур диагностики для повышения эффективности выявления менструальной дисфункции и применения своевременных мер профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** менструальная дисфункция, дисменорея, аменорея, олигоменорея, ано-

## Для цитирования:

Лазарева Л.М., Аталян А.В., Беленькая Л.В., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Шарифулин Э.М., Егорова И.Ю., Бабаева Н.В., Салимова М.Д., Сутурина Л.В. Менструальная дисфункция у женщин репродуктивного возраста основных этнических групп Восточной Сибири: кросс-секционное исследование. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 42-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-42-52>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Лазарева Людмила Михайловна, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, офис 312, E-mail: [lirken\\_@mail.ru](mailto:lirken_@mail.ru)  
© Лазарева Л.М. и др.

мальные маточные кровотечения, АМК, женщины репродуктивного возраста, этника,

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и

потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Источник финансирования

Собственные средства.

## ORIGINAL RESEARCH

# MENSTRUAL DYSFUNCTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE BELONGING TO MAJOR ETHNIC GROUPS IN EASTERN SIBERIA: A CROSS-SECTIONAL STUDY

LYUDMILA M. LAZAREVA \*, ALINA V. ATALYAN, LILIA V. BELENKAYA, IRINA N. DANUSEVICH, YANA G. NADELYAEVA, ELДАР M. SHARIFULIN, IRINA YU. EGOROVA, NATALIA I. BABAЕVA, MADINABONU D. SALIMOVA, LARISA V. SUTURINA

Research Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To determine the prevalence and features of menstrual dysfunction in premenopausal women of various ethnicities inhabiting Eastern Siberia.

**Materials and Methods.** We conducted a cross-sectional study which included women of reproductive age (18-44 years) living in the Irkutsk region and the Republic of Buryatia. Out of 1134 women, 715 (63.1%) were Caucasians, 312 (27.5%) were Asians (Mongoloid), and 107 (9.4%) were of mixed ethnicity. The data have been collected during the annual physical examination carried out between March 2016 to May 2021,

**Results.** The average age of menarche onset was  $13.3 \pm 1.4$  years and did not differ significantly in Caucasians, Asians, and group of mixed ethnicities. The most frequent ages for menarche were 11 and 15 years among women of mixed ethnicity and Asians, respectively. Chronic abnormal uterine bleeding and dysmenorrhea was detected in

573/1134 (50.5%) and in 280/1134 (24.7%) of the examined women, respectively, without significant differences between the ethnicities. However, dysmenorrhea symptoms were more severe in Caucasians as compared to Asian women.

**Conclusion.** The most frequent variant of menstrual dysfunction is chronic abnormal uterine bleeding. There were no significant differences in the prevalence of irregular menstrual cycles, oligo/anovulation, chronic abnormal uterine bleeding, and dysmenorrhea in women of reproductive age belonging to different ethnicities, although clinical manifestations of dysmenorrhea were most pronounced in Caucasians.

**Keywords:** menstrual disorders, dysmenorrhea, amenorrhea, oligomenorrhea, abnormal uterine bleeding, premenopausal women, ethnicity.

#### Conflict of Interest

None declared.

#### Funding

There was no funding for this project.

◀ English

#### For citation:

Lyudmila M. Lazareva, Alina V. Atalyan, Lilia V. Belenkaya, Irina N. Danusevich, Yana G. Nadelyaeva, Eldar M. Sharifulin, Irina Yu. Egorova, Natalia I. Babaeva, Madinabonu D. Salimova, Larisa V. Suturina. Menstrual dysfunction in women of reproductive age belonging to major ethnic groups in Eastern Siberia: a cross-sectional study. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 42-52. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-42-52>

#### \*Corresponding author:

Lyudmila M. Lazareva, 16 Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation, E-mail: [lrken\\_@mail.ru](mailto:lrken_@mail.ru)

© Lyudmila M. Lazareva, et al.

## Введение

Термин «менструальная дисфункция» объединяет широкий спектр отклонений, связанных с менструальным циклом: изменения в объёме менструальной кровопотери, продолжительности кровотечения, длительности и регулярности менструального цикла, а также болезненные менструации (дисменорею) и предменструальный синдром, включая мигрень [1–4]. Менструальная дисфункция (МД) часто объясняется функциональными расстройствами на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, вместе с тем она может быть ассоциирована с хроническим воспалением [5, 6] и метаболическими нарушениями (например, с инсулинорезистентностью, дислипидемией и метаболическим синдромом) [6, 7, 8]. Долгосрочные последствия МД включают бесплодие [7, 9], задержку полового созревания [7, 9], дефицит минеральной плотности костной ткани [7, 9]. Чрезмерная менструальная кровопотеря оказывает влияние на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины [10, 11]. Растёт признание того, что регулярность и продолжительность МЦ могут служить маркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8], рака яичников [7, 8], диабета 2-го типа [7, 8], психических расстройств [12], ранней смертности [13].

Характеристика менструаций включает: частоту, регулярность, продолжительность и количество менструальных выделений [1, 3, 4]. В частности, для описания аномальных МЦ выделяют термины «олигоменорея» и «аменорея». Первичная аменорея подразумевает под собой отсутствие менструаций в 15 лет (при условии развития вторичных половых признаков) или через 3 года после телархе, а также отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций к возрасту 13 лет [9]. Вторичная аменорея – отсутствие менструаций в течение 3 и более месяцев у женщин с ранее регулярным МЦ или в течение 6 месяцев у женщин с ранее нерегулярными менструациями [7, 9]. Термин «олигоменорея» подразумевает нерегулярные и длительные МЦ. Для олигоменореи, ассоциированной с олиго/ановуляцией, характерны интервалы более 35 дней, а также менее 9 МЦ в год [7, 9, 14]. Группой FIGO [1, 2, 5], в свою очередь, предложены критерии оценки МЦ, основанные на параметрах цикла 95% здоровых женщин [1, 3]. Данные критерии подра-

зумевают, что длительность нормального цикла не должна превышать 38 дней [1, 3], при этом допускаются 8-дневные колебания длины МЦ. По данным зарубежных авторов, среди женщин репродуктивного возраста распространенность аменореи варьирует от 5% до 13%, олигоменореи – от 8% до 22% [9]. Соотношение первичной и вторичной аменореи составляет 1:10 [9]. Среди российских подростков 15–18 лет нерегулярные менструации отмечены в 50,7% [15].

В отношении продолжительности менструальных выделений FIGO рекомендовано считать вариантом нормы [1, 3] кровотечение длительностью 3 – 7 дней, а продолжающееся более 8 дней – длительным [3, 31]. Для описания нарушений объема менструальных выделений предлагают использовать следующие понятия: скудные менструации (гипоменорея) – объём менструальных выделений 5 мл и менее, и обильные маточные кровотечения (ОМК) – кровопотеря более 80 мл [3, 16]. Нарушения частоты, длительности и объема менструальных выделений, а также их сочетания, объединяет термин «аномальное маточное кровотечение» (АМК). АМК включают кровотечения чрезмерные по длительности (более 8 дней), объёму кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) [3, 16]. АМК подразделяют на острое АМК – эпизод кровотечения, требующий немедленного вмешательства для предотвращения массивной кровопотери [3, 16] и хроническое АМК – кровотечение чрезмерное по продолжительности, объёму и/или частоте, повторяющееся более 3 месяцев [3, 16]. По данным ряда исследований, распространенность аномальных маточных кровотечений среди женщин репродуктивного возраста составляет от 3% до 30%, с более высокой частотой возникновения в период менархе и перименопаузы. Однако большинство работ оценивают именно тяжёлые менструальные кровотечения, и если брать во внимание нерегулярные и межменструальные кровотечения, а также их сочетания с длительностью дней кровопотери, то распространённость АМК возрастает до 30–35%, при этом она выше [3, 16–19] среди женщин репродуктивного возраста и достигает 70–80% в перименопаузе [3, 16–19]. Авторами отмечается отсутствие зависимости распространённости АМК от этнической принадлежности и подтверждается влияние на эпидемиологию АМК применяемых в исследованиях критериев оценки дисфункции.

Тем не менее предполагается, что АМК являются одной из наиболее актуальных проблем в гинекологии.

Наиболее частым вариантом менструальной дисфункции принято считать дисменорею [20]. Дисменорея, или болезненные менструации, является распространённым гинекологическим заболеванием, которое выявляется у 16,8% до 81% женщин, варьируя в зависимости от возраста [21]. Доказана зависимость частоты встречаемости дисменореи от этнической принадлежности [21]. Наблюдаются и внутрирасовые вариации частоты и особенностей проявления дисменореи [21].

Симптомы дисменореи также могут различаться у европейских и азиатских женщин [21]. Однако разница в клинических проявлениях дисменореи может быть обусловлена как отсутствием стандартного инструмента для определения степени тяжести синдрома, так и включением в исследование участниц разных возрастных групп.

Таким образом, имеющиеся эпидемиологические исследования частоты и структуры менструальных дисфункций в неселективных популяциях немногочисленны и проводились преимущественно у подростков или у женщин молодого репродуктивного возраста. Вероятно, это объясняется ресурсоёмкостью таких проектов. Разноречивость опубликованных результатов может быть связана с различными подходами к оценке менструального цикла и субъективностью восприятия его женщинами. Недостаточно изучены этнические аспекты распространённости и основных характеристик менструальной дисфункции, поскольку практически отсутствуют исследования в популяциях, в которых представительницы различных этнических групп проживают в сопоставимых географических и социоэкономических условиях.

## Цель исследования

Установить распространённость и особенности менструальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста различных этнических групп, проживающих в Восточной Сибири.

## Материалы и методы

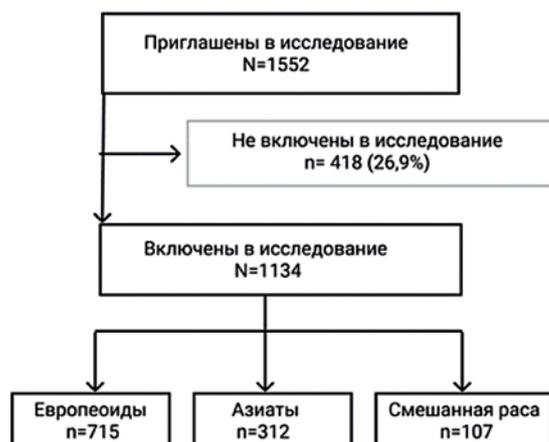
Дизайн исследования: в период с марта 2016 г. по май 2021 г. было проведено кросс-секционное (поперечное) исследование, в котором приняли участие 1552 женщины 18–45 лет (сред-

ний возраст  $34,66 \pm 6,59$  лет), подлежащих ежегодному профилактическому осмотру по месту работы (неселективная популяционная выборка), проживающие в Иркутской области и Республике Бурятия (**рисунок 1**)

Критерии включения: возраст от 18 до 44 лет включительно, подписание информированного согласия, готовность участницы соблюдать все процедуры исследования в полном объёме, доступность в течение всего срока исследования. Критерии исключения: текущая беременность или лактация; удаление матки и/или придатков с двух сторон; абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий; приём препаратов, которые могли бы повлиять на характер менструации; наличие факторов, повышающих риск для субъекта либо мешающих полному выполнению участником условий исследования, либо не дающих закончить исследование; нежелание участвовать или трудности в понимании информированного согласия или целей и требований исследования.

Из 1552 приглашённых 1134 женщины соответствовали критериям включения, не имели критериев исключения и согласились принять участие в исследовании. Средний возраст участниц составил  $34,30 \pm 6,34$  года. Критериям включения не соответствовали 418 женщин в возрасте  $35,65 \pm 7,14$  лет (**рисунок 1**).

Клинические методы исследования включали анкетный опрос, общий медицинский и гинекологический осмотры. После подписания информированного согласия пациентку интервьюировал обученный член исследовательской группы. Сбор данных проводился с помощью предварительно протестированных структурированных анкет, в которых содержалась информация о социально-демографических данных, репродуктивном и менструальном анамнезе



**Рисунок 1.**  
Дизайн исследования.

**Figure 1.**  
Study design.

с подробным описанием характеристик менструаций и особенностей МЦ. Учитывались любые изменения в регулярности МЦ, его продолжительности, а также длительности и количестве менструальных выделений. Выраженность дисменореи оценивалась при помощи шкал ВАШ и РР1 – шкалы оценки общего ощущения боли. Для оценки менструальной кровопотери была использована пиктографическая таблица, основанная на полуколичественном методе оценки объема менструальных выделений [5].

#### Статистический анализ

Расчеты размера выборки проводились по формуле:

$$n = (z_{1-\alpha})^2 (P(1 - P))/D^2, \text{ где}$$

$n$  – размер выборки для исследования,

$$z_{1-\alpha} = 1,96 \text{ (при } \alpha = 0,05),$$

$P$  – предполагаемая распространенность МД,  
 $D$  – абсолютная ошибка.

Если принять за распространенность 30% (или 0,3) и абсолютную ошибку за 5%, то минимальный размер выборки:

$$n = \frac{1,96^2 (0,3 * (1 - 0,3))}{0,05^2} \approx 322$$

Данные, выраженные в непрерывных шкалах, представлены средним арифметическим ( $M$ ), стандартным отклонением ( $SD$ ) и медианой ( $Me$ ), интерквартильным размахом ( $IQR$ ). Для определения близости распределения случайных величин к Гауссовой кривой использовался критерий Колмогорова-Смирнова. В расчетах для независимых случайных выборок использовали критерий  $U$ -критерий Манна-Уитни. Для проверки статистической гипотезы об эквивалентности по расположению более двух генеральных совокупностей для независимых случайных выборок использовался непараметрический тест Краскела-Уоллиса с последующим *post hoc* анализом, где использовался попарный  $U$ -критерий Манна-Уитни с коррекцией  $p$ -значений. Частоты выражены в абсолютных и относительных величинах. Для сравнения пропорций и категориальных переменных использовался  $\chi^2$  критерий или точный критерий Фишера, если это было необходимо в соответствии с расчетным числом значений в таблице ожидаемых частот. Уровень значимости определен значением 0,05.

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, в редакции, Брази-

лия, октябрь 2013), Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011г № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г.№266. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола № 2.1 от 24.02.2016).

## Результаты

В исследование вошли 1134 женщины репродуктивного возраста ( $34,30 \pm 6,34$  лет), большинство из них – 715 (63,1%) были представительницами европейской расы (средний возраст составил  $34,2 \pm 6,3$  лет). Группу женщин азиатской (монголоидной) расы составили 312 участниц (27,5%) (средний возраст –  $34,8 \pm 6,3$  года). Более малочисленной была группа женщин смешанной расы 107 (9,4%) (средний возраст –  $33,8 \pm 6,6$  года). Статистически значимых различий по возрасту в группах сравнения выявлено не было ( $P=0,19$ ).

Основные характеристики менструального цикла женщин в популяционной выборке в целом и в зависимости от расовой принадлежности, представлена в **таблице 1**.

Средний возраст наступления менархе в популяции составил  $13,3 \pm 1,4$  лет (**таблица 1**) и не отличался у женщин европеоидной, азиатской и смешанной рас. В то же время при детальной оценке дебюта менструальной функции отмечено, что для представительниц смешанной расы было более характерно, чем для европеоидов и азиаток, наступление менархе в 11 лет, а для других рас – в 12 лет. При этом показано, что в 15-летнем возрасте менархе наступает чаще у азиаток, чем у европеоидов. Значимых различий показателей длины менструального цикла, длительности менструаций и объема кровопотери у женщин различной расовой принадлежности выявлено не было.

Результаты оценки распространенности и клинических форм менструальной дисфункции у обследованных женщин представлены в **таблице 2**.

Как представлено в **таблице 2**, регулярные менструации имели 69% обследованных женщин, без существенных различий у европеоидов, азиаток и женщин смешанной, европеоид-

Параметр / Parameter	Вся популяция / Total population n = 1134	Европеоиды / Caucasians n = 715	Азиаты / Asians n = 312	Смешанная этническая группа / Mixed ethnic group n = 107	P
	Среднее ± стандартное отклонение / mean ± standard deviation Медиана (25%; 75%) / Median (25%; 75%) Минимум и максимум / Minimum and maximum values				
Возраст менархе, лет / Age of menarche, years	13,3 ± 1,4 13,0 (12,0; 14,0) 9,0; 18,0	13,2 ± 1,4 13,0 (12,0; 14,0) 9,0; 18,0	13,3 ± 1,4 13,0 (12,0; 14,0) 9,0; 18,0	13,3 ± 1,6 13,0 (12,0; 14,0) 9,0; 17,0	0,64 <sup>1,2,3**</sup>
Возраст менархе, лет / Age of menarche, years n (%)					0,08 <sup>1,2,3*</sup>
< 11	17/1132 (1,5%)	13/714 (1,8%)	2/311 (0,6%)	2/107 (1,9%)	0,25 <sup>1-2*#</sup> 0,72 <sup>1-3*</sup> 0,27 <sup>2-3##</sup>
11	80/1132 (7,1%)	49/714 (6,9%)	16/311 (5,1%)	15/107 (14,0%)	0,30 <sup>1-2*</sup> 0,01 <sup>1-3*</sup> 0,00 <sup>2-3*</sup>
12	240/1132 (21,2%)	149/714 (20,9%)	78/311 (25,1%)	13/107 (12,2%)	0,14 <sup>1-2*</sup> 0,04 <sup>1-3*</sup> 0,01 <sup>2-3*</sup>
13	319/1132 (28,2%)	208/714 (29,1%)	87/311 (28,0%)	24/107 (22,4%)	0,71 <sup>1-2*</sup> 0,15 <sup>1-3*</sup> 0,26 <sup>2-3*</sup>
14	296/1132 (26,2%)	189/714 (26,5%)	76/311 (22,4%)	31/107 (29,0%)	0,49 <sup>1-2*</sup> 0,59 <sup>1-3*</sup> 0,35 <sup>2-3*</sup>
15	109/1132 (9,6%)	58/714 (8,1%)	38/311 (12,2%)	13/107 (12,2%)	0,04 <sup>1-2*</sup> 0,17 <sup>1-3*</sup> 0,99 <sup>2-3*</sup>
≥ 16	71/1132 (6,3%)	48/714 (6,7%)	14/311 (4,5%)	9/107 (8,4%)	0,17 <sup>1-2*</sup> 0,52 <sup>1-3*</sup> 0,20 <sup>2-3*#</sup>
Средняя продолжительность менструального цикла, дней / Mean duration of menstrual cycle, days n (%)					
< 21	12/1112 (1,1%)	5/704 (0,7%)	4/302 (1,3%)	3/106 (2,8%)	0,68 <sup>1,2,3*</sup>
21–25	161/1112 (14,5%)	96/704 (13,7%)	48/302 (15,9%)	17/106 (16,0%)	
26–35	837/1112 (75,3%)	534/704 (75,9%)	226/302 (74,8%)	77/106 (72,6%)	
36–40	60/1112 (5,4%)	42/704 (6,0%)	14/302 (4,6%)	4/106 (3,8%)	
41–45	21/1112 (1,9%)	13/704 (1,9%)	6/302 (2,0%)	2/106 (1,9%)	
46–90	18/1112 (1,6%)	11/704 (1,6%)	4/302 (1,3%)	3/106 (2,8%)	
90–180	3/1112 (0,3%)	3/704 (0,4%)	0/302 (0,0%)	0/106 (0,0%)	
Среднее ± стандартное отклонение / mean ± standard deviation Медиана (25%; 75%) / Median (25%; 75%) Минимум и максимум / Minimum and maximum values					
Средняя продолжительность менструального цикла, дней / Mean duration of menstrual cycle, days	28,8 ± 5,3 28,0 (27,0; 30,0) 12,0; 90,0	28,9 ± 5,2 28,0 (27,0; 30,0) 20,0; 90,0	28,9 ± 5,6 28,0 (27,0; 30,0) 20,0; 90,0	27,7 ± 4,3 28,0 (26,0; 30,0) 12,0; 45,0	0,17 <sup>1,2,3**</sup>
Минимальная продолжительность менструального цикла, дней / Minimum duration of menstrual cycle, days	26,2 ± 3,7 26,0 (25,0; 28,0) 9,0; 64,0	26,3 ± 3,7 27,0 (25,0; 28,0) 13,0; 64,0	26,1 ± 3,6 26,0 (24,0; 28,0) 15,0; 45,0	25,5 ± 4,1 26,0 (24,0; 28,0) 9,0; 40,0	0,09 <sup>1,2,3**</sup> 0,41 <sup>1-2#</sup> 0,20 <sup>1-3#</sup>
Максимальная продолжительность менструального цикла, дней / Maximum duration of menstrual cycle, days	36,1 ± 22,3 30,0 (28,0; 34,0) 20,0; 360,0	36,6 ± 30,0 (28,0; 35,0) 21,0; 360,0	35,3 ± 18,6 30,0 (28,0; 34,0) 21,0; 180,0	35,6 ± 21,2 30,0 (28,0; 33,0) 20,0; 160,0	0,19 <sup>1,2,3**</sup> 0,21 <sup>1-3#</sup> 0,39 <sup>2-3#</sup>
Длительность менструации, дни / Duration of menstruation, days	5,1 ± 2,6 5,0 (4,0; 6,0) 1,0; 57	5,2 ± 3,1 5,0 (4,0; 6,0) 1,0; 57,0	4,8 ± 1,4 5,0 (4,0; 6,0) 2,0; 10,0	4,9 ± 1,3 5,0 (4,0; 5,0) 2,0; 9,0	0,07 <sup>1,2,3**</sup>
Объем менструального кровотечения по шкале РВАС, сумма баллов / Amount of menstrual bleeding (Pictorial Blood Loss Assessment Chart), score	86,3 ± 73,7 70,0 (38,0; 111,0) 1,0; 600,0	86,2 ± 74,8 70,0 (36,0; 114,0) 1,0; 600,0	81,5 ± 65,6 68,5 (40,0; 102,0) 5,0; 480,0	101,1 ± 86,6 78,0 (35,0; 132,0) 2,0; 580,0	0,16 <sup>1,2,3**</sup> 0,23 <sup>1-3#</sup> 0,20 <sup>2-3#</sup>
Среднее количество циклов в год / Mean number of cycles per year	11,7 ± 1,8 12,0 (12,0; 12,0) 1,0; 26,0	11,7 ± 1,7 12,0 (12,0; 12,0) 2,0; 26,0	11,6 ± 2,0 12,0 (12,0; 12,0) 1,0; 23,0	11,8 ± 1,8 12,0 (12,0; 12,0) 4,0; 18,0	0,80 <sup>1,2,3**</sup>
Среднее количество циклов в год / Mean number of cycles per year, n (%)					
0–4	8/1134 (0,7%)	3/715 (0,4%)	3/312 (0,9%)	2/107 (1,9%)	0,68 <sup>1,2,3*</sup>
5–9	83/1134 (7,3%)	55/715 (7,7%)	22/312 (7,1%)	6/107 (5,6%)	
10–12	800/1134 (70,6%)	501/715 (70,1%)	224/312 (71,8%)	75/107 (70,1%)	
> 12	243/1134 (21,4%)	156/715 (21,8%)	63/312 (20,2%)	24/107 (22,4%)	

Таблица 1.

Характеристика менструальной функции женщин репродуктивного возраста различных этнических групп.

Table 1.

Characteristics of menstrual function in women of reproductive age belonging to distinct ethnic groups.

## Примечание:

\*\* – критерий Краскела-Уоллиса; \* – критерий χ<sup>2</sup>; # – критерий Манна-Уитни; \*# – критерий Йетса; ## – критерий Фишера.

\*\*Kruskal-Wallis test; \*χ<sup>2</sup> test; #Mann-Whitney test; #Yates's correction for continuity; ##Fisher's exact test.

**Таблица 2.**

Частота встречаемости и структура менструальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста различных этнических групп.

**Table 2.**  
Frequency of occurrence and structure of menstrual dysfunction in women of reproductive age of various ethnic groups.

**Примечание:**

\*критерий  $\chi^2$ .  
\* $\chi^2$  test.

Параметр / <i>Parameter</i>	Вся популяция / <i>Total population</i> n = 1134	Европеоиды / <i>Caucasians</i> n = 715	Азиаты / <i>Asians</i> n = 312	Смешанная этническая группа / <i>Mixed ethnic group</i> n = 107	P value
Регулярный менструальный цикл (более 24 и менее 38 дней) / <i>Regular menstrual cycle (&gt; 24 and &lt; 38 days)</i> , n (%)	778/1133 (68,7%)	496/714 (69,5%)	212/312 (68,0%)	70/107 (65,4%)	0,74 <sup>1,2,3*</sup>
Нерегулярный менструальный цикл (менее 24 или более 38 дней) / <i>Irregular menstrual cycle (&lt; 24 or &gt; 38 days)</i> , n (%)	355/1133 (31,3%)	218/714 (30,5%)	100/312 (32,1%)	37/107 (34,6%)	0,67 <sup>1,2,3*</sup>
Олигоановуляция (цикл меньше 21 или больше 35 дней) / <i>Oligoanovulation (cycle &lt; 21 or &gt; 35 days)</i> , n (%)	289/1131 (25,6%)	185/714 (25,9%)	76/311 (24,4%)	28/106 (26,4%)	0,86 <sup>1,2,3*</sup>
Аменорея / <i>Amenorrhea</i> , n (%)	20/1134 (1,8%)	15/715 (2,1%)	4/312 (1,3%)	1/107 (0,9%)	0,52 <sup>1,2,3*</sup>
Короткие менструации (2 и менее дней) / <i>Short periods (<math>\leq 2</math> days)</i> , n (%)	12/1133 (1,1%)	7/714 (0,9%)	3/312 (0,9%)	2/107 (1,9%)	0,69 <sup>1,2,3*</sup>
Скудные менструации - объем кровопотери 5 и менее мл / <i>Scanty menstrual bleeding (hypomenorrhea, amount of blood loss <math>\leq 5</math> mL)</i> , n (%)	9/1125 (0,8%)	8/710 (1,1%)	0/310 (0,0%)	1/105 (0,9%)	0,05 <sup>1,2,3*</sup>
Острое АМК в анамнезе / <i>Acute abnormal uterine bleeding</i> , n (%)	78/1134 (6,88%)	42/715 (5,9%)	24/312 (7,7%)	12/107 (11,2%)	0,10 <sup>1,2,3*</sup>
Хроническое АМК / <i>Chronic abnormal uterine bleeding</i> , n (%)	573/1134 (50,5%)	352/715 (49,2%)	159/312 (51,0%)	62/107 (57,9%)	0,12 <sup>1,2,3*</sup>
ОМК (объем кровопотери более 80 мл) / <i>Heavy menstrual bleeding (menorrhagia, amount of blood loss <math>\geq 80</math> mL)</i> , n (%)	451/1125 (40,1%)	288/710 (40,6%)	112/310 (36,1%)	51/105 (48,6%)	0,07 <sup>1,2,3*</sup>
Менструации длительностью более 8 дней / <i>Menstrual periods &gt; 8 days</i> , n (%)	31/1133 (2,7%)	21/714 (2,9%)	8/312 (2,6%)	2/107 (1,9%)	0,78 <sup>1,2,3*</sup>
Дисменорея / <i>Dysmenorrhea</i> , n (%)	280/1134 (24,7%)	190/715 (26,6%)	62/312 (19,9%)	28/107 (26,2%)	0,07 <sup>1,2,3*</sup>
Шкала боли ВАШ (баллы) / <i>Visual analogue scale, points</i>	21,7 $\pm$ 20,1 20,0 (5,0; 29,0)	21,5 $\pm$ 19,9 19,0 (6,0; 28,0)	19,2 $\pm$ 20,1 16,0 (3,0; 29,0)	29,3 $\pm$ 20,4 24,5 (16,5; 41,0)	0,167 <sup>1,2,3*</sup>
Шкала боли PPI (баллы) / <i>Present pain intensity score</i>	1,2 $\pm$ 1,1 1,0 (1,0; 2,0)	1,4 $\pm$ 1,1 1,0 (1,0; 2,0)	0,9 $\pm$ 1,1 1,0 (0,0; 1,0)	1,4 $\pm$ 1,1 1,0 (1,0; 1,5)	0,01 <sup>1,2,3*</sup> 0,02 <sup>1-2*</sup> 0,20 <sup>2-3*</sup>

но-азиатской этнической принадлежности.

Среди женщин с регулярным МЦ длину цикла 24–38 дней имели более 60% (778/1133, 68,7%), а 21–35 дней – более 70% (842/1131, 74,4%). Также было отмечено, что у большинства участниц исследования (1088/1131, 96,2%) менструальное кровотечение было нормальной продолжительности (3–7 дней), без существенных отличий по этнической принадлежности.

Нерегулярный менструальный цикл (меньше

24 и больше 38 дней) продемонстрировала треть представительниц аудитории, без значимых различий между этническими группами. Частота встречаемости нарушений МЦ, ассоциированных с олиго/ановуляцией (длина цикла меньше 21 и больше 35 дней), у участниц исследования была равнозначной. При оценке особенностей менструального цикла отмечено, что половина обследованных женщин страдали хроническим АМК. При этом частота встречаемости АМК

среди этнических групп значимо не отличалась, как и распространённость дисменореи. Тем не менее, выраженность симптомов дисменореи была значительно выше у женщин-европеоидов по сравнению с азиатками (таблица 2).

## Обсуждение

В результате проведённого кросс-секционного исследования у женщин репродуктивного возраста (18–44 лет) европеоидной, азиатской и смешанной этнической принадлежности, проживающих на одной территории, нами показано, что средний возраст наступления менархе в обследованной популяции составил  $13,3 \pm 1,4$  лет, что примерно на год позже, чем у итальянских и китайских девушек [21]. У большинства обследованных женщин менархе наступила в возрасте 11–15 лет (1044/1131, 92,3%). Наблюдаемый старт менархе в этом возрастном периоде объясняется достижением девочками определенного критического веса [3, 21]. Дебют менструации в возрасте в 11 лет чаще всего имели представительницы смешанной популяции, в 15 лет – азиатки.

Установлено, что 31,33% (355/1133) обследованных имеют нерегулярный МЦ. По данным литературы, распространённость нерегулярных менструаций варьирует от 5% до 35,6% в зависимости от возраста и страны проживания [23]. Скорее всего, наряду с различиями возраста и особенностями популяционной выборки, причинами такой вариативности является использование исследователями разных подходов для определения нерегулярных менструаций.

Полученные нами данные о распространённости олиго/ановуляции и нерегулярных МЦ в изучаемой популяции в целом, без учёта этнической характеристики, согласуются с результатами исследований в неселективных популяциях [24].

При этом, как показано в нашем исследовании, доля женщин с нерегулярными менструациями в азиатской популяции Восточной Сибири выше, чем было продемонстрировано в пятом Корейском национальном исследовании здоровья и питания (KNHANES) [24], проведённом в период с 2010-го по 2012 год (14%), но сопоставима с данными, полученными в более поздней работе корейских коллег [24]. Авторы исследования, опубликованного в 2022 г. связывают значительную разницу в полученных результатах в корейской популяции особенностями выборок в исследованиях, проведённых в различное время. В китайской популяции в крупном эпидемиологическом

исследовании с участием 5028 женщин в возрасте 14–46 лет нарушения МЦ были выявлены у 32–66% участниц [24], при этом в очередной раз доказана взаимосвязь вариаций длины цикла и возраста.

По нашим данным, распространённость гипоменореи, скудных менструаций и аменореи в популяции обследованных в целом составила 1,1%, 0,8% и 1,8% соответственно, что было существенно ниже, чем в исследованиях, проведённых в других странах [3, 5, 24]. В свою очередь, АМК встречались практически у каждой второй опрошенной женщины и превышали частоту этой дисфункции в исследованиях, проведённых в других странах преимущественно у девушек и женщин молодого репродуктивного возраста [3, 5]. Вместе с тем полученные нами результаты согласуются с данными работ, проведённых в когортах с участницами более старшего репродуктивного возраста [2].

Различия в оценке тяжести менструальных кровотечений, наряду с возрастным фактором, могут быть обусловлены игнорированием во многих исследованиях использования пиктограмм, тогда как нестандартизованные методы анализа объёма менструальных выделений в связи с субъективностью восприятия пациентками менструаций, присутствием множества мифов о положительном влиянии обильных менструаций на здоровье женщины ненадёжны и приводят к ложным выводам. Высокая частота встречаемости АМК в нашем исследовании, вероятно, связана с применением стандартизированной модифицированной шкалы оценки кровопотери и устранением субъективного восприятия характера менструации. Учитывая риски таких неблагоприятных последствий АМК, как анемия [16] и/или гистерэктомию [16], встречающихся при АМК в 9–14% случаях, а также значительную частоту АМК в популяции женщин репродуктивного возраста Восточной Сибири, внедрение в рутинную практику стандартизированных пиктограмм необходимо для повышения эффективности выявления этой формы менструальной дисфункции и применения своевременных мер профилактики и лечения.

В литературе сообщается о широком диапазоне частоты встречаемости дисменореи (36, 37): по данным систематического обзора ВОЗ, она отмечалась у 16–81% женщин [5], а по результатам исследования 2004 г. в развивающихся странах – у 15–68% [1, 5]. Такое расхождение результатов может быть обусловлено отсутствием стандартного инструмента для измерения тяже-

сти дисменореи, а также возрастными различиями участниц исследований. Известно, что распространённость первичной дисменореи выше в первые годы после менархе и снижается с увеличением возраста женщины [24]. В большинстве популяционных исследований, рассмотренных нами, участвовали молодые женщины и девушки в школьном или студенческом возрасте.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии дисменореи у 24,7% всех обследованных женщин. В то же время в нашем исследовании не оценивалась частота дисменореи в зависимости от возраста, да и средний возраст участниц был выше, чем в упомянутых публикациях. Можно предположить, что относительно невысокий процент выявления нами дисменореи связан именно с возрастными особенностями обследованных женщин.

Ранее в исследовании соматического здоровья детей и подростков Тофаларии (2013 г.) частота первичной дисменореи составила 20% у девушек-тофаларок и 21% – в европеоидной популяции [25]. Нами обнаружены различия выраженности симптомов дисменореи с наличием более интенсивных проявлений у европеоидов по сравнению с азиатками [5, 24], что согласуется с результатами сравнительного исследования, проведённого в Австралии и Китае.

## Заключение

В результате проведённого нами исследования установлены распространённость и разнообразие менструальных дисфункций в популяции женщин репродуктивного возраста Восточной Сибири. Продемонстрировано, что наиболее частым вариантом менструальной дисфункции у обследованных женщин является хроническое АМК. Нами не выявлено существенных различий в распространённости нерегулярных МЦ, олиго/ановуляции, АМК и дисменореи у женщин репродуктивного возраста Восточной Сибири в зависимости от этнической принадлежности. Вместе с этим выраженность клинических проявлений дисменореи зависит от этнической принадлежности и выше у европеоидов в сравнении с азиатками.

Учитывая высокую распространённость менструальной дисфункции среди женщин репродуктивного возраста и риски отдалённых неблагоприятных последствий, необходимо внедрение в рутинную практику стандартизированных процедур диагностики для повышения эффективности выявления менструальной дисфункции и применения своевременных мер профилактики и лечения.

## Литература :

- Fraser I.S., Critchley H.O., Broder M., Munro M.G. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin. Reprod. Med.* 2011;29(5):383-390. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287662>
- Munro M.G., Broder M., Critchley H.O., Matteson K., Haththotuwa R., Fraser I.S. An international response to questions about terminologies, investigation, and management of abnormal uterine bleeding: use of an electronic audience response system. *Semin. Reprod. Med.* 2011;29(5):436-445. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287667>
- Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S., Committee F.M.D. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018;143(3):393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
- Munro M.G., Balen A.H., Cho S., Critchley H.O.D., Díaz I., Ferriani R., Henry L., Edgar Mocanu, van der Spuy ZM; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Fertil. Steril.* 2022;118(4):768-786. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.009>
- Kumarendran B., O'Reilly M.W., Manolopoulos K.N., Toulis K.A., Gokhale K.M., Sitch A.J., Wijayarathne C.N., Coomarasamy A., Arlt W., Nirantharakumar K. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002542. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002542>
- Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2019;71(3):211-223. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
- Лазарева Л.М., Беленькая Л.В., Сутурина Л.В. Овуляторная дисфункция в репродуктивном возрасте: распространенность, критерии диагностики, клинические формы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(4):116-125. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-4-116-12>
- Лазарева Л.М., Шарифулин Э.М., Беленькая Л. В., Сутурина Л.В. СПКЯ в репродуктивном возрасте: фенотипическое разнообразие и диагностические подходы (обзор литературы). *Доктор.Ру.* 2020;6:50-56. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-50-56>
- Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов, разработ. 2021. Ссылка активна на 16.05.2023. <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr644.pdf>
- 2021 exceptional surveillance of heavy menstrual bleeding: assessment and management (NICE guideline NG88) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. PMID: 34101395.
- National Guideline Alliance (UK). *Evidence reviews for management of heavy menstrual bleeding: Heavy menstrual bleeding (update)*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.
- Yu M., Han K., Nam G.E. The association between mental health problems and menstrual cycle irregularity among adolescent Korean girls. *J. Affect. Disord.* 2017;210:43-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.036>
- Wang E.T., Cirillo P.M., Vittinghoff E., Bibbins-Domingo K., Cohn B.A., Cedars M.I. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(1):E114-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1709>
- Klein D.A., Paradise S.L., Reeder R.M. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am. Fam. Physician.* 2019;100(1):39-48.
- Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века. *Акушерство и гинекология.* 2006;1:27-30.
- Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов, разработ. 2021. Ссылка активна на 16.05.2023. <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr645.pdf>
- Хамадянов У.Р., Муслимова А.Р. Гинекологическая заболеваемость

- девочек и девушек-подростков в условиях крупного промышленного города. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2001;50(4):46-51. <https://doi.org/10.17816/JOWD95632>
18. Довганенко Р.С. Региональные особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков Приполярья. *Акушерство и гинекология*. 2008;1:53-56.
  19. Sun Y., Wang Y., Mao L., Wen J., Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11457. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011457>
  20. Gray S.H. Menstrual disorders. *Pediatr Rev*. 2013;34(1):6-17. <https://doi.org/10.1542/pir.34-1-6>
  21. McKenna K.A., Fogleman C.D. Dysmenorrhea. *Am. Fam. Physician*. 2021;104(2):164-170.
  22. Toffol E., Koponen P., Luoto R., Partonen T. Pubertal timing, menstrual irregularity, and mental health: results of a population-based study. *Arch. Womens Ment. Health*. 2014;17(2):127-135. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0399-y>
  23. Zhu X., Wong F., Bensoussan A., Lo S.K., Zhou C., Yu J. Are there any cross-ethnic differences in menstrual profiles? A pilot comparative study on Australian and Chinese women with primary dysmenorrhea. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2010;36(5):1093-1101. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01250.x>
  24. Song S., Choi H., Pang Y., Kim O., Park H.Y. Factors associated with regularity and length of menstrual cycle: Korea Nurses' Health Study. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):361. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01947-z>
  25. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Шолохов Л.Ф., Храмова Е.Е., Кравцова О.В., Михнович В.И., Мандзяк Т.В. Особенности соматического и репродуктивного здоровья детей и подростков Топаларии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;4(92):32-35.

## References:

1. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011;29(5):383-90. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287662>
2. Munro MG, Broder M, Critchley HO, Matteson K, Haththotuwa R, Fraser IS. An international response to questions about terminologies, investigation, and management of abnormal uterine bleeding: use of an electronic audience response system. *Semin Reprod Med*. 2011;29(5):436-45. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287667>
3. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, Committee FMD. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
4. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, Henry L., Edgar Mocanu, van der Spuy Z.M.; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Fertil Steril*. 2022;118(4):768-786. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.009>
5. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, Wijeyaratne CN, Coomarasamy A, Arlt W, Nirantharakumar K. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002542. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002542>
6. Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, Lizneva DV, Suturina LV. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Gynecol*. 2019;71(3):211-23. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
7. Lazareva LM, Belenkaya LV, Suturina LV. Ovulatory dysfunction in reproductive age: prevalence, diagnostic criteria, clinical forms. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21(4):116-125. (In Russ). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-4-116-12>
8. Lazareva LM, Sharifulin EM, Belenkaya LV, Suturina LV. PCOS in reproductive age: phenotypic diversity and diagnostic approaches (literature review). *Doctor.Ru*. 2020;6:50-56. (In Russ). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-6-50-56>
9. *Amenorrhea and oligomenorrhea*. Clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021. (In Russ). Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr644.pdf>. Accessed: May 16, 2023.
10. *2021 exceptional surveillance of heavy menstrual bleeding: assessment and management (NICE guideline NG88)* [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. PMID: 34101395.
11. National Guideline Alliance (UK). *Evidence reviews for management of heavy menstrual bleeding: Heavy menstrual bleeding (update)*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.
12. Yu M, Han K, Nam GE. The association between mental health problems and menstrual cycle irregularity among adolescent Korean girls. *J Affect Disord*. 2017;210:43-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.036>
13. Wang ET, Cirillo PM, Vittinghoff E, Bibbins-Domingo K, Cohn BA, Cedars MI. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E114-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1709>
14. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):39-48.
15. Uvarova EV. Reproductive health of girls in Russia at the beginning of the XXI century. *Obstetrics and Gynecology*. 2006;1:27-30.
16. *Abnormal uterine bleeding*. Clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021. (In Russ). Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr645.pdf>. Accessed: May 16, 2023.
17. Hamadyanov UR, Muslimova AR. Gynecological morbidity of girls and adolescent girls in conditions of a large industrial city. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2001;50(4):46-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD95632>
18. Dovganenko RC. Regional peculiarities of the reproductive health of adolescent girls in the Circumpolar Region. *Obstetrics and Gynecology*. 2008;1:53-56. (In Russ).
19. Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11457. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011457>
20. Gray SH. Menstrual disorders. *Pediatr Rev*. 2013;34(1):6-17. <https://doi.org/10.1542/pir.34-1-6>
21. McKenna KA, Fogleman CD. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 2021;104(2):164-70.
22. Toffol E, Koponen P, Luoto R, Partonen T. Pubertal timing, menstrual irregularity, and mental health: results of a population-based study. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(2):127-35. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0399-y>
23. Zhu X, Wong F, Bensoussan A, Lo SK, Zhou C, Yu J. Are there any cross-ethnic differences in menstrual profiles? A pilot comparative study on Australian and Chinese women with primary dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(5):1093-1101. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01250.x>
24. Song S, Choi H, Pang Y, Kim O, Park HY. Factors associated with regularity and length of menstrual cycle: Korea Nurses' Health Study. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):361. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01947-z>
25. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Sholokhov LF, Khramova EE, Kravtsova OV, Mikhnovich VI, Mandzyak TV. Peculiarities of somatic and reproductive health of children and adolescents of Tofalaria. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;4(92):32-35.

## Сведения об авторах

Лазарева Людмила Михайловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Вклад в статью: написание статьи, набор и обследование пациентов, заполнение базы данных.

ORCID: 0000-0002-7662-8529

## Authors

Dr. **Ljudmila M. Lazareva**, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.  
ORCID: 0000-0002-7662-8529

**Аталян Алина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** статистическая обработка данных, помощь в написании статьи.

**ORCID:** 0000-0002-3407-9365

**Бельнская Лилия Васильевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

**ORCID:** 0000-0003-4904-3709

**Данусевич Ирина Николаевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** набор и обследование пациентов, помощь в написании статьи.

**ORCID:** 0000-0002-8862-5771

**Наделяева Яна Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

**ORCID:** 0000-0002-5747-7315

**Шарифулин Эльдар Махарамович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

**ORCID:** 0000-0002-7245-9289

**Егорова Ирина Юрьевна**, аспирант лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** помощь в заполнении базы данных.

**ORCID:** 0000-0001-6847-9810

**Бабаева Наталья Игоревна**, аспирант лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** помощь в заполнении базы данных.

**ORCID:** 0000-0002-7604-6246

**Салимова Мадинабону Долимжон кизи**, младший научный сотрудник, лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** набор и обследование пациентов, помощь в заполнении базы данных.

**ORCID:** 0000-00032-1432-4239

**Лариса Викторовна Сутурина**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

**Вклад в статью:** разработка концепции и дизайна исследования

**ORCID:** 0000-0002-6271-7803

**Dr. Alina V. Atalyan**, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Socially Significant Problems of Reproduction, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-3407-9365

**Dr. Lilia V. Belenkaya**, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Endocrine Physiology and Pathology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0003-4904-3709

**Dr. Irina N. Danusevich**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-8862-5771

**Dr. Yana G. Nadelyaeva**, MD, PhD, Research Fellow, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0002-5747-7315

**Dr. Eldar M. Sharifulin**, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Endocrine Physiology and Pathology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0002-7245-9289

**Dr. Irina Yu. Egorova**, MD, PhD student, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0001-6847-9810

**Dr. Natalia I. Babaeva**, MD, PhD student, Laboratory of Endocrine Physiology and Pathology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-0002-7604-6246

**Dr. Madinabonu D. Salimova**, MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Gynecological Endocrinology, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data.

**ORCID:** 0000-00032-1432-4239

**Prof. Larisa V. Suturina**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Reproductive Health, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study.

**ORCID:** 0000-0002-6271-7803

Статья поступила: 18.02.2023г.

Принята в печать: 30.05.2023г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 18.02.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 575.174.015.3:577.29

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-53-66>

# АНАЛИТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ 20S ПРОТЕАСОМЫ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МОДИФИКАЦИИ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОГО ПРОЦЕССИНГА NFKB1

МЕЙЕР А.В.\*, УЛЬЯНОВА М.В., ИМЕКИНА Д.О., ПАДЮКОВА А.Д., ТОЛОЧКО Т.А., АСТАФЬЕВА Е.А., ЛАВРЯШИНА М.Б.

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

## Резюме

**Цель.** Формирование панели полиморфных вариантов генов 20S протеасомы, потенциально значимых для исследования в качестве факторов-модификаторов баланса p105/p50 NFKB1.

**Материалы и методы.** Определение перспективных для целей исследования генов, кодирующих белки мультисубъединичного протеасомного комплекса, проводилось на основе информационного поиска с использованием ресурсов eLIBRARY и PubMed. Источником информации для формирования панели полиморфных вариантов генов (SNP, *single nucleotide polymorphism*) послужил геномный браузер Ensembl, <http://www.ensembl.org>. Структура генов описана по данным NCBI (Gene databases, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>).

Наполнение панели осуществлено с учетом минорной аллельной частоты в популяции (MAF), локализации SNP в структуре гена и наличия данных о связи с многофакторными заболеваниями и иными эффектами. Для расчёта генетических расстояний между популяциями применялся метод сравнения популяций по частотам аллелей полиморфных маркеров, предложенный Неем, полученные матрицы проиллюстрированы методом многомерного шкалирования в пространстве программы Statistica v.8.0.

**Результаты.** Обсуждаются алгоритм и результаты аналитического скрининга полиморфных вариантов 14 генов (*PSMA1–PSMA7*, *PSMB1–PSMB7*), кодирующих субъединицы 20S протеасомы. Даны характеристики панели SNP, составленной с учётом выбранных критериев отбора. По данным о частотах полиморфных вариантов генов анализируются особенности генофондов глобальных мировых и европейских популяций (283 SNP), а также выборки из популяций русских (20 SNP). По результатам анализа информации об ассоциациях отобранных SNP с различными заболеваниями сформирована панель (42 SNP) генов 20S протеасомы, потенциально значимых для исследования в качестве факторов-модификаторов баланса p105/p50 NFKB1.

**Заключение.** Аннотирование сформированной панели SNP генов 20S протеасомы с MAF>0,1 свидетельствует о потенциальной роли полиморфизма в патогенезе заболеваний различного профиля. Это может представлять исследовательский интерес к сформированной панели в контексте реализации традиционных подходов – поиск генов-кандидатов на основе анализа ассоциаций с заболеваниями, а также анализа влияния SNP на уровень генетической экспрессии, синтез продуктов генов, процессинг NFKB1 и баланс p105/p50 *in silico* и на модельных объектах.

## Для цитирования:

Мейер А.В., Ульянова М.В., Имекина Д.О., Падюкова А.Д., Толочко Т.А., Астафьева Е.А., Лавряшина М.Б. Аналитический скрининг полиморфных вариантов генов 20S протеасомы при планировании исследования патогенетических эффектов модификации посттрансляционного процессинга NFKB1. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 53-66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-53-66>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Мейер Алина Викторовна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а, E-mail: shapo-alina@yandex.ru

©Мейер А.В. и др.

**Ключевые слова:** NFKB1, протеасома 20S, процессинг, гены, полиморфные варианты.

**Конфликт интересов**

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

**Благодарности**

Авторы выражают искреннюю благодарность студентам лечебного факультета Кеме-

ровского государственного медицинского университета Дутченко А.П., Шатобалову Я.И. за неоценимую помощь в подготовке рукописи статьи.

**Источник финансирования**

Работа выполнена в рамках базового бюджетного источника финансирования работ государственного задания Минздрава РФ (Соглашение № 056-03-2023-050 от 17.01.2023).

ORIGINAL RESEARCH

## ANALYTICAL SCREENING OF POLYMORPHIC VARIANTS OF 20S PROTEASOME GENES WHEN PLANNING A STUDY OF PATHOGENETIC EFFECTS OF MODIFICATION OF NFKB1 POST-TRANSLATIONAL PROCESSING

ALINA V. MEYER\*, MARINA V. ULYANOVA, DARYA O. IMEKINA, ASIYA D. PADYUKOVA, TATIANA A. TOLOCHKO, EUGENIYA A. ASTAF'EVA, MARYA B. LAVRYASHINA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

### Abstract

**Aim.** Formation of polymorphic variants panel of the proteasome genes 20S, potentially significant for the study as balance modifier factors of p105/p50 NFKB1.

**Materials and methods.** Determination of genes that encode proteins of the multisubunit proteasome complex prospective for research purposes, was carried out on the basis of information retrieved from eLIBRARY and PubMed. The source of information for the formation of polymorphic variants panel of genes (SNP, *single nucleotide polymorphism*) was the Ensembl genomic browser, <http://www.ensembl.org>. The structure of genes is described by the NCBI (databases Gene, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). The panel was filled with the minor allelic frequency in the population (MAF), the localization of SNP in the gene structure and the availability of data on the relationship with multifactorial diseases and other

effects in mind. To calculate the genetic distances between populations, we used the method of com-

paring the populations by frequencies of polymorphic marker alleles proposed by Ney, the obtained matrices are illustrated by the method of multidimensional scaling in space using Statistica v.8.0.

**Results.** Discussion of the algorithm and results of analytical screening of polymorphic variants of 14 genes (*PSMA1-PSMA7, PSMB1-PSMB7*) encoding proteasome subunits 20S. The characteristics of the SNP panel are given, compiled with the selection criteria taken into account. According to the data on the frequencies of polymorphic gene variants, the features of global and European population gene pools (283 SNP), as well as samples from Russian populations (20 SNP) are analyzed. Based on the results of the analysis of information on the associations of selected SNPs with various diseases, a panel (42 SNPs) of 20S proteasome genes was formed, potentially significant for the study as factors modifying the p105/p50 NFKB1 balance.

**Conclusion.** Annotation of the formed panel of SNP genes of the 20S proteasome with MAF>0.1

**For citation:**

Meyer A.V., Ulyanova M.V., Imekina D.O., Padyukova A.D., Tolochko T.A., Astafieva E.A., Lavryashina M.B. Analytical screening of polymorphic variants of 20S proteasome genes when planning a study of pathogenetic effects of modification of nfk1 post-translational processing. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 53-66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-53-66>

**\*Corresponding author:**

Dr. Alina V. Meyer, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: shapo-alina@yandex.ru

© Alina V. Meyer, et al.

indicates the potential role of polymorphism in the pathogenesis of diseases of various profiles. This may be of research interest to the formed panel in context of implementation of traditional approaches – the search for candidate genes based on the analysis of associations with diseases, as well as the analysis of the influence of SNP on the level of genetic expression, synthesis of gene products, NFKB1 processing and p105/p50 balance *in silico* and on model objects.

**Keywords:** NFKB1, proteasome 20S, processing, genes, polymorphic variants.

#### Conflict of interest

The authors declare that there are no obvious

and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### Acknowledgements

The authors express their sincere gratitude to the students of the Medical Faculty of Kemerovo State Medical University A.P. Dutchenko, Ya.I. Shatobalov for their invaluable assistance in preparing the manuscript of the article.

#### Funding

The work was carried out within the framework of the basic budgetary source of financing the work of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (Agreement No. 056-03-2023-050 dated 17.01.2023).

## Введение

Внедрение геномных подходов в диагностику и терапию заболеваний – реалии современной фундаментальной медицины и практического здравоохранения. В этом ключе особый интерес представляют исследования, направленные на внутриклеточные сигнальные пути и методы их коррекции. Пути синтеза и активации NFKB – перспективная мишень в контексте разработки фармакологических препаратов для рационального терапевтического вмешательства, направленного на модификацию NFKB-пути.

Транскрипционные факторы семейства NFKB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) контролируют экспрессию генов, участвующих в различных процессах, включая клеточное деление, апоптоз, иммунный ответ, воспаление и канцерогенез [1]. Семейство включает пять представителей – NFKB1, NFKB2, RelA, RelB и c-Rel, которые образуют в различных комбинациях не менее 15 гетеродимеров. Одним из механизмов, обеспечивающих функциональную активность белков NFKB, является протеасомный процессинг [2].

NFKB1 – плеiotропный фактор, участвующий в транскрипции не менее 300 генов, в том числе, генов цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , GM-CSF), хемокинов (IL-8, RANTES, MIP1), белков острой фазы (SAA-1, CRP, HP) и др. В форме предшественника NFKB1 представлен белком с молекулярной массой 105 кДа (p105), его процессированный продукт – белок с молекулярной массой 50 кДа (p50). Посттрансляционный процессинг p105  $\rightarrow$  p50 Ub-независимым способом с участием протеасомы 20S рассматривается как основной ме-

ханизм образования NFKB1. Согласно данной модели прекурсор p105, имея в своем составе гибкую область на границе GRR (*glycine-rich region*) и ARD (*ankyrin repeat domain*), проникает в протеасому 20S, формируя шпильчатую структуру, инициируя тем самым деградацию белка. При формировании шпильки ARD домен N-концевой области взаимодействует с С-концевым участком белка, «маскируя» NLS (*nuclear localization sequence*) последовательность от деградирующего действия протеасомы, обеспечивая тем самым более точный процессинг p105 в p50. Область эндопротеолиза (между GRR и ARD доменами) имеет достаточную протяжённость и включает с 430 по 530 аминокислотный остаток. Наличие GRR домена препятствует деградации белка в направлении N-терминального конца. После эндопротеолиза образовавшийся белок p50 высвобождается, а С-концевой участок, начиная с ARD домена, разворачивается и подвергается полной деградации [3]. Непроцессированный p105 может выступать в качестве ингибитора димеров других представителей семейства NFKB, а также белков TLR-сигнального пути [4] и регуляции апоптоза [5]. Подобные процессы создают конкуренцию между данными белками и протеасомой за взаимодействие с p105, а также обуславливают снижение способности p105 к последующему процессингу до p50. Запуск путей, активирующих киназу IKK $\beta$ , фосфорилирование p105 по Ser927 и Ser932 на С-конце белка, а также полиубиквитинирование приводит к его деградации в протеасоме [6].

Таким образом, NFKB1 в форме p105 и p50 выполняет различные функции – от активации до ингибирования транскрипции генов. Следо-

вательно, модификация процессинга p105 → p50 может влиять на направленность NFκB-пути, а внутриклеточный баланс p105/p50 – определять адекватность ответа клеток на активирующие сигналы и, следовательно, вносить вклад в патогенез широкого спектра заболеваний.

В рамках разработки научной проблемы по поиску и исследованию перспективных факторов-модификаторов баланса p105/p50 NFκB1 существенный интерес представляет изучение влияния на этот процесс полиморфизма генов, кодирующих как сам NFκB1, так и субъединицы протеасомного комплекса, участвующего в посттрансляционном процессинге.

### Цель исследования

Формирование панели полиморфных вариантов генов 20S протеасомы, потенциально значимых для исследования в качестве факторов-модификаторов баланса p105/p50 NFκB1.

### Материалы и методы

Определение перспективных для целей исследования генов, кодирующих белки мультисубъединичного протеасомного комплекса, проводилось на основе информационного поиска с использованием ресурсов eLIBRARY и PubMed. Источником информации для формирования панели полиморфных вариантов генов (SNP, *single nucleotide polymorphism*) послужил геномный браузер Ensembl, <http://www.ensembl.org>. Структура генов описана по данным NCBI (Gene databases, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>). Наполнение панели осуществлено с учетом: (1) частоты в популяции минорного аллеля (MAF) – не менее 0,1; (2) локализации SNP в структуре гена – промотор, 5'/3'-нетранслируемые области (5'-НТО/3'-НТО), экзон, интрон; (3) аннотации SNP – данных о связи с многофакторными заболеваниями (по данным литературы) и геномными эффектами (с использованием инструментов Ensembl VEP, <http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>).

Потенциальная селективная значимость сформированной панели проанализирована с использованием популяционно-генетических подходов – проведён сбор данных о частотах полиморфных вариантов генов в популяциях человека на уровне глобальных популяций (Африка, Америка, Евразия), а также отдельных популяций Европы (Ensembl, <http://www.ensembl.org>; 1000 Genomes Project, [\[internationalgenome.org\]\(http://www.internationalgenome.org\)\) и России \(ALFRED, <http://www.alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>\). На основе собранных частот составлены таблицы и построены матрицы генетических расстояний \(метод M.Nei\), иллюстрированные методом многомерного шкалирования в пространстве программы Statistica v.8.0.](http://www.</a></p></div><div data-bbox=)

### Результаты

**Панель полиморфных вариантов.** Биосинтез протеасомного комплекса (20S и 19S) детерминируется более 40 генами, в структуре каждого из которых, по данным NCBI, установлены десятки тысяч полиморфных вариантов. Информационный анализ по проблеме показал, что основным элементом, обеспечивающим процессинг фактора NFκB1, является 20S протеасома, в биосинтезе компонентов (субъединиц) которой участвуют четырнадцать основных генов (**таблица 1**).

Результатом скрининга полиморфных вариантов генов, кодирующих субъединицы протеасомы 20S и отбора в общемировой глобальной популяции вариантов с MAF>0,1 (Ensembl, <http://www.ensembl.org>) стало выделение 431 SNP, которые могут послужить основой для формирования панели, предназначенной для исследования модифицирующего влияния генетического полиморфизма на эффективность процессинга p105/p50 NFκB1. Однако уже на первом шаге детализации – от общемирового уровня к глобальным популяциям континентов – данная панель была сокращена примерно в 1,5 раза до 283 вариантов из-за неполного охвата популяций генотипированием (**таблица 2**).

На основании представленной в публикациях информации об ассоциациях отобранных SNP с различными заболеваниями была сформирована панель, включающая 42 полиморфных варианта генов 20S протеасомы, 19 из которых вовлечены в исследования патологических состояний, в том числе, с элементами воспалительного генеза (**таблица 3**).

Детализация аннотации SNP сформированной панели с использованием инструментов Ensembl VEP (<http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>) показала, что основной их массив (95%) представлен не кодирующими вариантами: 36% SNP расположены в 3' области генов (downstream gene variant), 26% – в интронах (intron variant), 11% – в 5' области генов (upstream gene variant), 8% – в участках, не кодирующих транскрипт (non coding transcript variant), и 5% – в области 5'-

Ген Gene	Хромосомная локализация Chromosomal localization	Протяжённость Length	Экзоны Exons	SNP, тыс. SNP, thousand	Субъединица протеасомы Subunit proteasomes
PSMA1	11p15.2	138 787	12	52,4	α6
PSMA2	7p14.1	15 314	8	6,8	α2
PSMA3	14q23.1	27 162	11	12,3	α7
PSMA4	15q25.1	12 013	10	5,6	α3
PSMA5	1p13.3	27 407	9	11,1	α5
PSMA6	14q13.2	38 936	8	15,6	α1
PSMA7	20q13.33	6 662	7	4,5	α4
PSMB1	6q27	18 188	6	8,1	β6
PSMB2	1p34.3	41 986	7	16	β4
PSMB3	17q12	11 485	6	5,5	β3
PSMB4	1q21.3	2 365	7	1,9	β7
PSMB5	14q11.2	9 370	5	4,7	β5
PSMB6	17p13.2	2 332	6	2	β1
PSMB7	9q33.3	61 978	8	23,3	β2

Таблица 1.

Характеристика генов, кодирующих субъединицы 20S протеасомы\*

Table 1.

Characteristics of genes encoding subunits of the 20S proteasome\*

Примечание:

\* – информация представлена по данным NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.

Note:

\* – information is presented according to NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.

Ген Gene	SNP, N	Пределы варьирования MAF Limits of variation MAF	Локализация, N Localization, N			
			Экзон Exon	5'-НТО 5'- UTR	3'-НТО 3'- UTR	Инtron Intron
PSMA1	37	0,100-0,564	–	2	–	35
PSMA2	18	0,127-0,376	–	–	–	18
PSMA3	25	0,131-0,722	–	–	–	25
PSMA4	34	0,218-0,386	1	2	10	21
PSMA5	24	0,152-0,540	–	1	2	21
PSMA6	20	0,122-0,405	–	1	–	19
PSMA7	13	0,132-0,197	3	1	1	8
PSMB1	33	0,141-0,535	1	–	–	32
PSMB2	3	0,275-0,886	–	–	1	2
PSMB3	16	0,106-0,558	1	1	–	14
PSMB4	2	0,146-0,835	2	–	–	–
PSMB5	13	0,103-0,545	–	–	–	13
PSMB6	2	0,348-0,413	1	–	–	1
PSMB7	43	0,128-0,580	1	–	–	42
Всего	283	0,100-0,886	10	8	14	251

Таблица 2.

Характеристика полиморфных вариантов генов 20S протеасомы – потенциальных модификаторов процессинга p105/p50 NFKB1\*

Table 2.

Characterization of polymorphic variants of the 20S proteasome genes, potential modifiers of p105/p50 NFKB1 processing\*

Примечание:

\* – информация представлена по данным геномного браузера Ensembl, <http://www.ensembl.org>

Note:

\* – information is presented according to the genomic browser Ensembl, <http://www.ensembl.org>

Ген Gene	Полиморфные варианты Polymorphic variants
PSMA1	rs11023246*, rs2305305*, rs10766188*, rs10160597*, rs2007361*
PSMA3	rs2348071
PSMA4	rs11858230, rs12907966*, rs1979905, rs1979906, rs1979907, rs3813570, rs4886571, rs4887062, rs8025429, rs8053, rs7164030*, rs880395, rs905740
PSMA5	rs10858096*, rs4970846*, rs10858092*
PSMA6	rs2277460, rs1048990*
PSMA7	rs2281740*, rs3746651*, rs2057168, rs2057169*
PSMB1	rs12717*
PSMB2	rs12082263, rs574378
PSMB3	rs228274*, rs12951408
PSMB4	rs4603
PSMB5	rs11846575, rs1747308, rs941718, rs8013143, rs113525195*, rs8013143*
PSMB7	rs4574*, rs1984001

Таблица 3.

Сформированная на основе аналитического скрининга панель полиморфных вариантов генов 20S протеасомы

Table 3.

Panel of polymorphic variants of 20S proteasome genes based on analytical screening

Примечание:

\* – полиморфные варианты, включенные по данным публикаций, обсуждаемых в настоящей работе, в исследованиях заболеваний воспалительного генеза

Note:

\* – polymorphic variants included according to the publications discussed in this paper in the study of diseases of inflammatory genesis

НТО (5 prime UTR variant). Среди SNP кодирующей части генов 67% являются миссенс-вариантами, 22% приводят к синонимичным заменам и 11% – к появлению более длинных транскриптов вследствие дефекта стоп-кодона (stop lost).

*Популяционная генетика.* Данные о частотах полиморфных вариантов генов протеасомы 20S

(283 SNP) послужили основой для расчёта генетических расстояний (d) между глобальными популяциями Африки, Америки, Азии, Европы, а также ряда локальных европейских популяций. Полученные результаты представлены в форме матрицы генетических расстояний (таблица 4).

**Таблица 4.** Матрица генетических расстояний между глобальными мировыми популяциями по данным о 283 полиморфных вариантах генов 20S протеасомы

**Table 4.** Matrix of genetic distances between global world populations based on data on 283 polymorphic variants of the 20S proteasome genes

Примечание: АФР. – Африка, АМР. – Америка, Вост. Азия – Восточная Азия, ЕВР. – Европа, Фин. – Финляндия, Англ./ Шотл. – Англия/Шотландия, Исп. – Испания, Итал. – Италия  
 Note: AFR – African, AMR – American, EAS – East Asian, EUR – European, SAS – South Asian, WEU – Western Europe, FIN – Finland, ENG/SCO – England/Scotland, SPA – Spain, ITA – Italy

	АФР. AFR	АМР. AMR	ВОСТ. АЗИЯ EAS	ЕВР. EUR	ЮЖН. АЗИЯ SAS	Зап. Европа WEU	Фин. FIN	Англ./ Шотл. ENG/SCO	Исп. SPA	Итал. ITA
АФР. AFR	0									
АМР. AMR	0,097	0								
ВОСТ. АЗИЯ EAS	0,146	0,045	0							
ЕВР. EUR	0,105	0,021	0,065	0						
ЮЖН. АЗИЯ SAS	0,086	0,021	0,053	0,013	0					
Зап. Европа WEU	0,114	0,033	0,073	0,008	0,020	0				
Фин. FIN	0,115	0,029	0,060	0,007	0,020	0,009	0			
Англ./ Шотл.	0,118	0,038	0,077	0,010	0,019	0,009	0,013	0		
Исп. SPA	0,115	0,024	0,070	0,012	0,021	0,014	0,020	0,012	0	
Итал. ITA	0,109	0,029	0,076	0,010	0,026	0,008	0,016	0,012	0,007	0

### Обсуждение

Разнообразие подтипов протеасом, а также их дифференциальная активность даже в пределах одной ткани, обуславливает необходимость формирования четкой стратегии для исследования роли факторов, модифицирующих активность протеасом, в частности влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих субъединицы, на транскрипцию, посттранскрипционные модификации, а также процессинг белков.

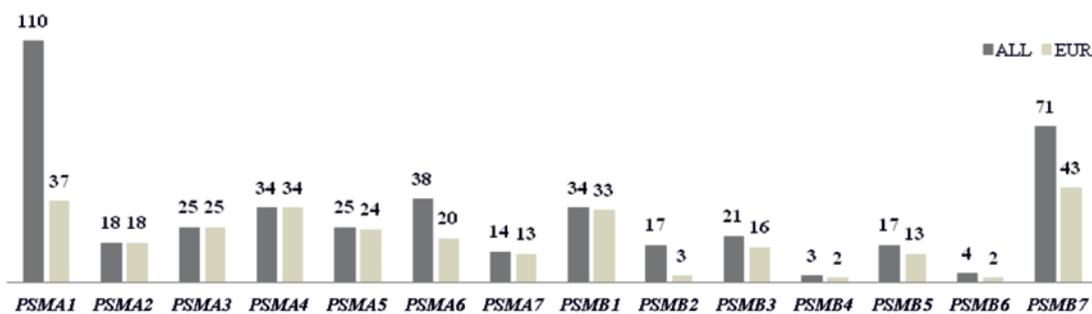
*Общая характеристика сформированной панели SNP генов 20S протеасомы.* Посттрансляционный процессинг р105/р50 Ub-независимым способом с участием протеасомы 20S в настоящее время рассматривается как основополагающий механизм образования NFKB1. Мультисубъединичный каталитически активный комплекс 20S протеасомы состоит из четырех колец (αββα), каждое из которых включает по семь субъединиц (α1-7; β1-7; β7-1; α7-1).

Пространственная структура субъединиц идентична ввиду высокой гомологии их аминокислотных последовательностей. В составе всех α- и β- субъединиц центральная часть представлена антипараллельными пятитяжевыми β-складками (S1–S10), которые лежат между двумя α-спиралями с одной стороны (Н1, Н2) и тремя α-спиралями с другой стороны (Н3, Н4, Н5), при этом α-субъединицы содержат дополнительную N-концевую α-спираль (Н0, 35 а.о.), участвующую в агрегации α-субъединиц.

Полиморфные варианты генов, кодирующих белки субъединиц 20S протеасомы, потенциально способны повлиять на её каталитическую активность и выступить в роли факторов-модификаторов процессинга NFKB1. Однако информационный поиск по данной проблеме показал, что в опубликованной литературе подобные данные отсутствуют. Это определило разработку стратегии формирования базовой панели SNP для дальнейших исследований

с целью отбора перспективных вариантов и изучения их эффектов, в том числе, на клеточных моделях.

В результате отбора полиморфных вариантов генов 20S протеасомы с минимальной частотой аллеля для варианта (MAF) больше



Анализ локализации SNP в структуре генов в сформированной панели (европеиды) показал, что более 80% полиморфных вариантов находятся в интронах и иных некодирующих элементах (около 8%). На долю экзонного положения с различными эффектами (миссенс, нонсенс, сайлент) приходится чуть более 3% (таблица 2).

Известно, что активация протеасомы и доступ к каталитическому центру происходит при открытии поры, сформированной  $\alpha$ -субъединицами. В этом контексте существенный интерес представляет ген *PSMA4*, кодирующий  $\alpha 3$ -субъединицу, которой отводится основная роль в открытии поры. В сформированной нами панели преобладающая часть SNP *PSMA4* находится в нетранслируемых регионах 5' и 3', а также интронной части. Ген  $\alpha 4$ -субъединицы (*PSMA7*) также обращает на себя внимание ввиду разнообразия локализаций и эффектов для установленной панели SNP. Для генов, детерминирующих каталитически активные  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ - и  $\beta 5$ -субъединицы, в панель включено по одному миссенс-варианту (*PSMB7*) и синонимичной замене (*PSMB6*). Все остальные 56 SNP локализованы в интронных областях (таблица 2).

**Популяционная генетика.** В контексте обсуждаемой проблемы, связанной с формированием SNP-панели для изучения влияния полиморфизма генов 20S протеасомы на эффективность процессинга NFKB1, данные о популяционных частотах полиморфных вариантов могут быть полезны по двум аспектам. Во-первых, проверка популяционной специфики генетической структуры по сформированной пане-

0,1 (общемировые частоты) выявлен 431 SNP с преобладающим вкладом изменчивости *PSMA1* (110 SNP) и *PSMB7* (71 SNP). Для европеоидных популяций аналогичный суммарный показатель составил 283 варианта (рисунок 1).

ли может являться косвенным подтверждением её селективной значимости и подверженности действию факторов отбора. В ситуации, когда преобладающая часть SNP панели локализована в некодирующей области гена и её функциональная аннотация недостаточно информативна, данные популяционной генетики являются доступным маркером потенциальной функциональной значимости панели. Во-вторых, выявление особенностей популяционной структуры – свидетельство необходимости учёта территориальной и этнической специфики при проведении когортных исследований.

Данные о частотах SNP сформированной панели стали основой для анализа генетических расстояний между глобальными популяциями Африки, Америки и Евразийского континента. Полученные величины генетических расстояний (метод Нея) при попарном сопоставлении популяций варьировали в пределах от 0,021 до 0,146, при возможном распределении показателя от 0 до 1, где 0 – полное сходство, а 1 – полное отличие.

Анализ относительных (усредненных) генетических расстояний ( $d_{\text{средн.}}$ ) – удалённость от всех изученных популяций – ожидаемо выявил максимальные в данном исследовании значения (0,122) для глобальной популяции Африки (рисунок 2). Это определяется антропогенетическими особенностями населяющих её народов. Промежуточными показателями характеризовались популяции восточной (Китай, Япония, Вьетнам) – 0,074 и южной Азии (Индия, Бангладеш, Пакистан и Шри-Ланка) – 0,031. Что касается популяций Европы (население северной, западной, южной и восточной Европы),

**Рисунок 1.** Полиморфные варианты (N) генов 20S протеасомы (MAF>0,1) для всемирной (ALL) и европеоидных (EUR) популяций по данным 1000 Genomes Project, [http:// www.internationalgenome.org](http://www.internationalgenome.org).

**Figure 1.** Polymorphic variants (N) of proteasome 20S genes (MAF>0.1) for the global (ALL) and Caucasoid (EUR) populations according to the 1000 Genomes Project, [http:// www.internationalgenome.org](http://www.internationalgenome.org).

то ее удаленность от проанализированных глобальных популяций оказалась минимальной и составила 0,028. В целом же по исследованной панели отдельные европейские популяции, оказались достаточно близки друг другу – генетические расстояния между ними не превышали 0,015. Тем не менее, отмеченные террито-

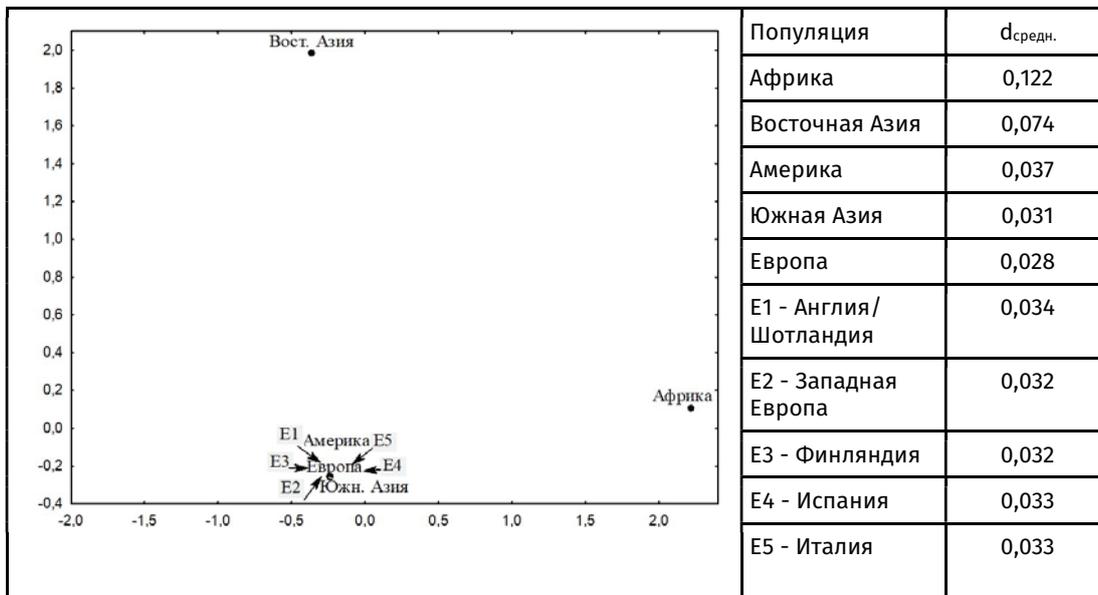
ральные особенности распределения полиморфных вариантов генов могут рассматриваться как косвенное свидетельство селективной значимости полиморфизма генов 20S протеасомы несмотря на то, что значительная часть (более 96%) отобранных для изучения вариантов локализованы в некодирующей области гена.

**Рисунок 2.**

Положение глобальных популяций в общем генетическом пространстве по данным о частотах полиморфных вариантов генов 20S протеасомы (283 SNP).

**Figure 2.**

The position of global populations in a general genetic space according to the frequencies of polymorphic variants of the 20S proteasome genes (283 SNP).



«Русские» популяции Российской Федерации по полному спектру анализируемой панели полиморфных вариантов генов 20S протеасомы в настоящее время не изучены. С использованием ресурса ALFRED, [alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp](http://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp) была получена информация о частотах только 20 SNP (суммарно) в генах *PSMA1*, *PSMA5*, *PSMA7*, *PSMB1*, *PSMB4*, *PSMB5*, *PSMB6*, *PSMB7* в популяционных выборках русских Архангельской, Вологодской, Новосибирской и Тюменской областей. Наибольшую удаленность по исследованному комплексу продемонстрировала северная группа русских (Архангельская область) – 0,053. Для остальных выборок величина показателя не превышала 0,027. Таким образом, данная часть исследований выявила специфику генетической структуры популяций человека по полиморфным вари-

антам генов 20S протеасомы, что подтверждает их селективную значимость, даже в случае локализации в некодирующей части гена.

**Ассоциация SNP генов 20S протеасомы с заболеваниями.** Анализ публикаций, связанных с отобранными полиморфными вариантами генов субъединиц 20S протеасомы, выявил 147 публикаций за период 2004-2023 гг. (рисунок 3). В данных статьях есть указания об исследовании ассоциативных связей в отношении 79 SNP из сформированной панели для всех генов, за исключением *PSMA2* и *PSMB6*.

Наибольшее число публикаций обсуждает полиморфизм гена *PSMA4* преимущественно в контексте алкогольной, наркотической и никотиновой зависимости [7,8,9]. Это проявляется в охвате исследуемых SNP (тринадцать вариантов) и в упоминаниях в статьях (30% из про-

**Рисунок 3.**

Динамика количества публикаций, связанных с сформированной SNP-панелью генов 20S протеасомы.

**Figure 3.**

The dynamics of the number of publications related to the formed SNP-panel of the 20S proteasome genes.



анализированного спектра). Также для *PSMA4* показаны ассоциации с раком легкого у европеоидов (rs12907966) [10] и афроамериканцев (rs7164030) [11]. Аналогичные работы проведены для *PSMA1* (rs11023246, rs2305305, rs10766188, rs10160597, rs2007361) – GWAS с целью выявления локусов, ассоциированных с развитием рака, недостатком витамина D и инфекционными процессами [12,13,14].

Гены *PSMA3* и *PSMA6*, кодирующие  $\alpha 7$ - и  $\alpha 1$ -субъединицы, локализованы в близких областях 14q (14q23, 14q13). Именно поэтому в ряде исследований эффекты полиморфизмов данных генов (*PSMA3* – rs2348071; *PSMA6* – rs2277460, rs1048990) изучаются сочетано в отношении развития рассеянного склероза [15], артропатий [16,17], сахарного диабета I типа [18] и бронхиальной астмы [19].

SNP rs1048990 гена *PSMA6*, расположенный в области 5'-НТО, относят к функциональному варианту, способному модифицировать воспаление за счет активации NFKB [20], что обусловило его пристальное изучение. Для этого полиморфного варианта установлена ассоциация с инфарктом миокарда [21,22,23], ишемической болезнью сердца [24], ишемическим инсультом [25,26].

Полиморфные варианты анализируемой панели SNP в гене *PSMA5* (rs10858096 и rs4970846) анализируются при поиске связей с развитием ожирения [27], вариант rs10858092 – атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [28]. По *PSMA7* исследуется значимость rs2281740, rs3746651 и rs2057169 в противоопухолевом иммунном ответе [29]. В отношении rs2057168, rs2281740 имеются сведения о связи с предрасположенностью к тяжелому депрессивному расстройству и ответу на антидепрессанты [30,31].

В число полиморфных вариантов гена *PSMB1*, упомянутых в публикациях, вошёл миссенс-вариант rs12717, который был рассмотрен при исследовании реакций на лечение множественной миеломы [32], поиске ассоциаций с анкилозирующим спондилоартритом [33], а также в связи с предрасположенностью к диабету 1 типа [34]. Для гена *PSMB2* исследовалась роль rs12082263, расположенного в 3'-НТО, в механизмах поддержания клеточного гомеостаза [35], а интронный вариант rs574378 включен в ассоциативное исследование сахарного диабета I типа [36].

В отношении гена *PSMB3* установлена ассоциативная связь rs228274, локализованного в 5'-

НТО, с синдромом системной повышенной проницаемости капилляров (болезнь Кларксона) [37]. Интронный вариант rs12951408 данного гена изучен в качестве предиктора развития остеопороза или переломов [38,39]. Среди отобранных полиморфных вариантов гена *PSMB4* миссенс-вариант rs4603 рассматривается в качестве одного из факторов полигенного риска биполярного расстройства [40], а также для данного локуса установлена ассоциация с диагнозом большое депрессивное расстройство [41].

Полиморфные варианты гена *PSMB5* rs11846575, rs7147308, rs941718 и rs8013143 были включены в полногеномный поиск ассоциаций с риском возникновения заболеваний крови [42] и изменением свойств эритроцитов [43]. Полиморфизмы rs113525195 и rs8013143 вошли в изучение генетической архитектуры вариантов, ассоциированных с аутоиммунными, сердечно-сосудистыми и психиатрическими заболеваниями [44]. Для единственного варианта rs4574 гена *PSMB7*, характеризующегося как миссенс-вариант, описаны ассоциативные связи с гипотиреозом [45], а также он был включен в анализ по обнаружению редких полиморфных вариантов генов, связанных с регуляцией артериального давления [46]. Среди интронных вариантов только rs1984001 был включен в исследование ассоциаций с несиндромной заячьей губой с волчьей пастью или без нее (NSCLP) [47].

В целом анализ литературных данных фиксирует высокий исследовательский интерес к влиянию полиморфных вариантов генов, кодирующих субъединицы 20S протеасомы, в связи с заболеваниями различного профиля. Однако наблюдается явный дефицит работ, связанных с изучением молекулярных механизмов эффектов полиморфных вариантов, без чего разработка технологий геномной медицины практически невозможна.

## Заключение

Пути синтеза и активации NFKB являются перспективной мишенью для разработки лекарственных средств с перспективой рационального терапевтического вмешательства, направленного на контроль активации NFKB-пути, контролирующего важнейшие механизмы и реакции на клеточном и организменном уровнях. Активность транскрипционного фактора NFKB1 (в частности баланс процессированного p50 и непроцессированного p105 вариантов)

может модифицироваться не только полиморфными вариантами самого гена *NFKB1*, но и генов, кодирующих субъединицы 20S протеасомы, осуществляющей процессирование данного транскрипционного фактора. Поэтому для исследования вклада генетического полиморфизма в эффективность процессинга *NFKB1* в панель SNP целесообразно включать не только варианты *NFKB1*, но и генов ключевых элементов протеасомы 20S.

Ранее в обзоре [1] нами были описаны ассоциации полиморфных вариантов гена *NFKB1* с различными формами заболеваний воспалительного генеза – онкологических, сердеч-

но-сосудистых, аутоиммунных. Аннотирование сформированной панели SNP генов 20S протеасомы с  $MAF > 0,1$  также свидетельствует о потенциальной роли полиморфизма в патогенезе заболеваний различного профиля. Это обуславливает исследовательский интерес к сформированной панели в контексте реализации традиционных подходов – поиск генов-кандидатов на основе изучения ассоциаций с заболеваниями, а также анализа влияния SNP на уровень генетической экспрессии, синтез продуктов генов, процессинг *NFKB1* и баланс p105/p50 *in silico* и на модельных объектах.

## Литература :

1. Мейер А.В., Толочко Т.А., Астафьева Е.А., Ульянова М.В., Именкина Д.О., Лавряшина М.Б. Вклад полиморфных вариантов гена транскрипционного фактора *NFKB1* в развитие многофакторных заболеваний с воспалительным компонентом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2):112-124. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>
2. Rape M., Jentsch S. Productive RUPture: activation of transcription factors by proteasomal processing. *Biochim. Biophys. Acta*. 2004;1695(1-3):209-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2004.09.022>
3. Moorthy A.K., Savinova O.V., Ho J.Q., Wang V.Ya-F., Vu D., Ghosh G. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J*. 2006;25(9):1945-56. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601081>
4. Beinke S., Deka J., Lang V., Belich M.P., Walker P.A., Howell S., Smerdon S.J., Gambelin S.J., Ley S.C. NF-kappaB1 p105 negatively regulates TPL-2 MEK kinase activity. *Mol. Cell. Biol*. 2003;23(14):4739-52. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.14.4739-4752.2003>
5. Li Z., Zhang J., Chen D., Shu H.B. Casper/c-FLIP is physically and functionally associated with NF-kappaB1 p105. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2003;309(4):980-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.08.104>
6. Perkins N.D. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway. *Oncogene*. 2006;25(51):6717-30. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209937>
7. Barrie E.S., Hartmann K., Lee S.H., Frater J.T., Seweryn M., Wang D., Sadee W. The CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4 Nicotinic Receptor Regulome: Genomic Architecture, Regulatory Variants, and Clinical Associations. *Hum. Mutat*. 2017;38(1):112-119. <https://doi.org/10.1002/humu.23135>
8. Lee S.H., Ahn W.Y., Seweryn M., Sadee W. Combined genetic influence of the nicotinic receptor gene cluster CHRNA5/A3/B4 on nicotine dependence. *BMC Genomics*. 2018;19(1):826. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5219-3>
9. Ohi K., Kuwata A., Shimada T., Kataoka Y., Yasuyama, Uehara T., Kawasaki Y. Genome-Wide Variants Shared Between Smoking Quantity and Schizophrenia on 15q25 Are Associated With CHRNA5 Expression in the Brain. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;45(4):813-823. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby093>
10. Nguyen J.D.U., Lamontagne M., Couture C., Conti M., Paré P.D., Sin D.D., Hogg J.C., Nickle D., Postma D.S., Timens W., Laviolette M., Bossé Yo. Susceptibility loci for lung cancer are associated with mRNA levels of nearby genes in the lung. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2653-2659. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu184>
11. Amos C.I., Gorlov I.P., Dong Q., Wu X., Zhang H., Lu E.Y., Scheep P., Greisinger A.J., Mills G.B., Spitz M.R. Nicotinic acetylcholine receptor region on chromosome 15q25 and lung cancer risk among African Americans: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(15):1199-205. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq232>
12. O'Brien K.M., Sandler D.P., Shi M., Harmon Q.E., Taylor J.A., Weinberg C.R. Genome-Wide Association Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D in US Women. *Front Genet*. 2018;9:67. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00067>
13. Christakoudi S., Evangelou E., Riboli E., Tsilidis K.K. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer. *Sci. Rep*. 2021;11(1):10688. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89176-6>
14. Rogne T., Liyanarachi K.V., Rasheed H., Thomas L.F., Flatby H.M., Stenvik J., Løset M., Gill D., Burgess S., Willer C.J., Hveem K., Åsvold B.O., Brumpton B.M., DeWan A.T., Solligård E., Damås J.K. GWAS Identifies LINC01184/SLC12A2 as a Risk Locus for Skin and Soft Tissue Infections. *J. Invest. Dermatol*. 2021;141(8):2083-2086.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.020>
15. Paramonova N., Kalnina J., Dokane K., Dislere K., Trapina I., Sjakste T., Sjakste N. Genetic variations in the PSMA6 and PSMC6 proteasome genes are associated with multiple sclerosis and response to interferon-β therapy in Latvians. *Exp. Ther. Med*. 2021;21(5):478. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9909>
16. Deng J., Tan H., Hu J., Su G., Cao Q., Huang X., Zhou C., Wang Y., Kijlstra A., Yang P. Genetic aspects of idiopathic paediatric uveitis and juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in Chinese Han. *Brit. J. Ophthalmol*. 2020;104(3):443-447. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313200>
17. Bakutenko I.Y., Hileuskaya I.D., Nikitchenko N.V., Sechko E.V., Tchitchko A.M., Batyan G.M., Sukalo A.V., Ryabokon N.I. Polymorphism of Proteasomal Genes Can Be a Risk Factor for Systemic Autoimmune Diseases in Children. *J. Ped. Genet*. 2021;10(2):98-104. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714697>
18. Sjakste T., Paramonova N., Osina K., Dokane K., Sokolovska J., Sjakste N. Genetic variations in the PSMA3, PSMA6 and PSMC6 genes are associated with type 1 diabetes in Latvians and with expression level of number of UPS-related and T1DM-susceptible genes in HapMap individuals. *Mol. Genet. Genomics*. 2016;291(2):891-903. <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1153-0>
19. Tamasauskienė L., Zemeckienė Z., Sakalauskas R., Sitkauskienė B. Expectancy of asthma phenotype having different polymorphism of PSMA6, PSMC6, PSMA3 proteasomal genes: Lithuanian study. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8(Suppl 1):A154. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-8-S1-A154>
20. Karin M., Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin. Immunol*. 2000;12(1):85-98. <https://doi.org/10.1006/smim.2000.0210>
21. Liu X., Wang X., Shen Y., Wu L., Ruan X., Lindpaintner K., Yusuf S., Engert J.C., Anand S., Tan X., Liu L. The functional variant rs1048990 in PSMA6 is associated with susceptibility to myocardial infarction in a Chinese population. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):199-203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.004>

22. Ozaki K., Sato H., Iida A., Mizuno H., Nakamura T., Miyamoto Y., Takahashi A., Tsunoda T., Ikegawa S., Kamatani N., Hori M., Nakamura Y., Tanaka T. A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2006;38(8):921-925. <https://doi.org/10.1038/ng1846>
23. Bennett D.A., Xu P., Clarke R., Zondervan K., Parish S., Palmer A., Cardon L., Peto R., Lathrop M., Collins R. The exon 1-8C/G SNP in the PSMA6 gene contributes only a small amount to the burden of myocardial infarction in 6946 cases and 2720 controls from a United Kingdom population. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(4):480-6. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201948>
24. Wang H., Jiang M., Zhu H., Chen Q., Gong P., Lin J., Lu J., Qiu J. Quantitative assessment of the influence of PSMA6 variant (rs1048990) on coronary artery disease risk. *Mol. Biol. Rep.* 2013;40(2):1035-41. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2146-2>
25. Heckman M.G., Soto-Ortolaza A.I., Diehl N.N., Rayaprolu S., Brott T.G., Wszolek Z.K., Meschia J.F., Ross O.A. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2013;20(2):300-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03846.x>
26. Misra S., Kumar P., Kumar A., Sagar R., Chakravarty K., Prasad K. Genetic association between inflammatory genes (IL-1 $\alpha$ , CD14, LGALS2, PSMA6) and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Meta Gene.* 2016;8:21-9. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.01.003>
27. Zhu Z., Guo Y., Shi H., Liu C.-L., Panganiban R.A., Chung W., O'Connor L.J., Himes B.E., Gazal S., Hasegawa K., Camargo C.A., Qi L., Moffatt M.F., Hu F.B., Lu Q., Cookson W.O.C., Liang L. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):537-549. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.035>
28. Zhang X., Johnson A.D., Hendricks A.E., Hwang S.-J., Tanriverdi K., Ganesh S.K., Smith N.L., Peyser P.A., Freedman J.E., O'Donnell C.J. Genetic associations with expression for genes implicated in GWAS studies for atherosclerotic cardiovascular disease and blood phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* 2014;23(3):782-95. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt461>
29. Marques H., Freitas J., Medeiros R., Longatto-Filho A. Methodology for single nucleotide polymorphism selection in promoter regions for clinical use. An example of its applicability. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 2016;7(3):126-136.
30. Minelli A., Magri C., Barbon A., Bonvicini C., Segala M., Congiu C., Bignotti S., Milanesi E., Trabucchi L., Cattane N., Bortolomasi M., Gennarelli M. Proteasome system dysregulation and treatment resistance mechanisms in major depressive disorder. *Transl. Psychiatry.* 2015;5(12):e687. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.180>
31. Srivastava A., Singh P., Gupta H., Kaur H., Kanojia N., Guin D., Sood M., Chadda R.K., Yadav J., Vohora D., Saso L., Kukreti R. Systems Approach to Identify Common Genes and Pathways Associated with Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Major Depression Risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1993. <https://doi.org/10.3390/ijms20081993>
32. Varga G., Mikala G., Kiss K.P., Kosóczy É., Szabó E., Meggyesi N., Balassa K., Kövy P., Tegze B., Szombath G., Tordai A., Andrikovics H., Homolya L., Masszi T. Proteasome Subunit Beta Type 1 P11A Polymorphism Is a New Prognostic Marker in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2017;17(11):734-742. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.034>
33. Wu F., Han X., Liu J., Zhang Z., Yan K., Wang B., Yang L., Zou H., Yang C., Huang W., Jin L., Wang J., Qian F., Niu Z. An ankylosing spondylitis risk variant alters osteoclast differentiation. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):1980-1987. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac542>
34. Payne F., Smyth D.J., Pask R., Cooper J.D., Masters J., Wang W.Y.S., Godfrey L.M., Bowden G., Szeszko J., Smink L.J., Lam A.C., Burren O., Walker N.M., Nutland S., Rance H., Undlien D.E., Rønningen K.S., Guja C., Ionescu-Tîrgoviște C., Todd J.A., Twells R.C.J. No evidence for association of the TATA-box binding protein glutamine repeat sequence or the flanking chromosome 6q27 region with type 1 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;331(2):435-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.203>
35. Pandey R., Bhattacharya A., Bhardwaj V., Jha V., Mandal A.K., Mukerji M. Alu-miRNA interactions modulate transcript isoform diversity in stress response and reveal signatures of positive selection. *Int. J. Sci. Reports.* 2016;6:32348. <https://doi.org/10.1038/srep32348>
36. Chiou J., Geusz R.J., Okino M.L., Han L.J.Y., Miller M., Melton R., Beebe E., Benaglio P., Huang S., Korgaonkar K., Heller S., Kleger A., Preissl S., Gorkin D.U., Sander M., Gaulton K.J. Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics. *Nature.* 2021;594(7863):398-402. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03552-w>
37. Xie Z., Nagarajan V., Sturdevant D.E., Iwaki S., Chan E., Wisch L., Young M., Nelson C.M., Porcella S.F., Druey K.M. Genome-wide SNP analysis of the Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson disease). *Rare Diseases.* 2013;1(1):e27445. <https://doi.org/10.4161/rdis.27445>
38. Morris J.A., Kemp J.P., Youlten S.E., Laurent L., Logan J.G., Chai R.C., Vulpescu N.A., Forgetta V., Kleinman A., Mohanty S.T., Sergio C.M., Quinn J., Nguyen-Yamamoto L., Luco A.L., Vijay J., Simon M.M., Pramatarova A., Medina-Gomez C., Trajanoska K., Ghirardello E.J., Butterfield N.C., Curry K.F., Leitch V.D., Sparkes P.C., Adoum A.T., Mannan N.S., Komla-Ebri D.S.K., Pollard A.S., Dewhurst H.F., Hassall T.A.D., Beltejar M.G.; 23andMe Research Team; Adams D.J., Vaillancourt S.M., Kaptoge S., Baldock P., Cooper C., Reeve J., Ntzani E.E., Evangelou E., Ohlsson C., Karasik D., Rivadeneira F., Kiel D.P., Tobias J.H., Gregson C.L., Harvey N.C., Grundberg E., Goltzman D., Adams D.J., Lelliott C.J., Hinds D.A., Ackert-Bicknell C.L., Hsu Y.H., Maurano M.T., Croucher P.I., Williams G.R., Bassett J.H.D., Evans D.M., Richards J.B. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet.* 2019;51(2):258-266. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0302-x>
39. Kim S.K. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200785>
40. Mayén-Lobo Y.G., Martínez-Magaña J.J., Pérez-Aldana B.E., Ortega-Vázquez A., Genis-Mendoza A.D., de Montellano D.J.D.-O., Soto-Reyes E., Nicolini H., López-López M., Monroy-Jaramillo N. Integrative Genomic-Epigenomic Analysis of Clozapine-Treated Patients with Refractory Psychosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(2):118. <https://doi.org/10.3390/ph14020118>
41. Wong M.L., Dong C., Andreev V., Licinio J. Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Mol. Psychiatry.* 2012;17(6):624-33. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.13>
42. Vuckovic D., Bao E.L., Akbari P., Lareau C.A., Mousas A., Jiang T., Chen M.H., Raffield L.M., Tardaguila M., Huffman J.E., Ritchie S.C., Megy K., Ponstingl H., Penkett C.J., Albers P.K., Wigdor E.M., Sakae S., Moscati A., Manansala R., Lo K.S., Qian H., Akiyama M., Bartz T.M., Ben-Shlomo Y., Beswick A., Bork-Jensen J., Bottinger E.P., Brody J.A., van Rooij F.J.A., Chitrala K.N., Wilson P.W.F., Choquet H., Danesh J., Di Angelantonio E., Dimou N., Ding J., Elliott P., Esko T., Evans M.K., Felix S.B., Floyd J.S., Broer L., Grarup N., Guo M.H., Guo Q., Greinacher A., Haessler J., Hansen T., Howson J.M.M., Huang W., Jorgensen E., Kacprowski T., Kähönen M., Kamatani Y., Kanai M., Karthikeyan S., Koskeridis F., Lange L.A., Lehtimäki T., Linneberg A., Liu Y., Lytyikäinen L.P., Manichaikul A., Matsuda K., Mohilke K.L., Mononen N., Murakami Y., Nadkarni G.N., Nikus K., Pankratz N., Pedersen O., Preuss M., Psaty B.M., Raitakari O.T., Rich S.S., Rodriguez B.A.T., Rosen J.D., Rotter J.I., Schubert P., Spracklen C.N., Surendran P., Tang H., Tardif J.C., Ghanbari M., Völker U., Völzke H., Watkins N.A., Weiss S.; VA Million Veteran Program; Cai N., Kundu K., Watt S.B., Walter K., Zonderman A.B., Cho K., Li Y., Loos R.J.F., Knight J.C., Georges M., Stegle O., Evangelou E., Okada Y., Roberts D.J., Inouye M., Johnson A.D., Auer P.L., Astle W.J., Reiner A.P., Butterworth A.S., Ouwehand W.H., Lettre G., Sankaran V.G., Soranzo N. The Polygenic and Monogenic Basis of Blood Traits and Diseases. *Cell.* 2020;182(5):1214-1231.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.008>
43. Hodonsky C.J., Jain D., Schick U.M., Morrison J.V., Brown L., McHugh Ca.P., Schurmann C., Chen D.D., Liu Y.M., Auer P.L., Laurie C.A., Taylor K.D., Browning B.L., Li Y., Papanicolaou G., Rotter J.I., Kurita R., Nakamura Y., Browning S.R., Ruth Loos J.F., North K.E., Laurie C.C., Thornton T.A., Pankratz N., Bauer D.E., Sofer T., Reiner A.P. Genome-wide association study of red blood cell traits in Hispanics/Latinos: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *PLoS Genet.* 2017;13(4):e1006760. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006760>

44. Astle W.J., Elding H., Jiang T., Allen D., Ruklisa D., Mann A.L., Mead D., Bouman H., Riveros-Mckay F., Kostadima M.A., Lambourne J.J., Sivapalaratnam S., Downes K., Kundu K., Bomba L., Berentsen K., Bradley J.R., Daugherty L.C., Delaneau O., Freson K., Garner S.F., Grassi L., Guerrero J., Haimel M., Janssen-Megens E.M., Kaan A., Kamat M., Kim B., Mandoli A., Marchini J., Martens J.H.A., Meacham S., Megy K., O'Connell J., Petersen R., Sharifi N., Sheard S.M., Staley J.R., Tuna S., van der Ent M., Walter K., Wang S.Y., Wheeler E., Wilder S.P., Iotchkova V., Moore C., Sambrook J., Stunnenberg H.G., Di Angelantonio E., Kaptoge S., Kuipers T.W., Carrillo-de-Santa-Pau E., Juan D., Rico D., Valencia A., Chen L., Ge B., Vasquez L., Kwan T., Garrido-Martín D., Watt S., Yang Y., Guigo R., Beck S., Paul D.S., Pastinen T., Bujold D., Bourque G., Frontini M., Danesh J., Roberts D.J., Ouwehand W.H., Butterworth A.S., Soranzo N. The Allelic Landscape of Human Blood Cell Trait Variation and Links to Common Complex Disease. *Cell*. 2016;167(5):1415-1429.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.042>.
45. Surendran P., Feofanova E.V., Lahrouchi N., Ntalla I., Karthikeyan S. et al. Genetic association and Mendelian randomization for hypothyroidism highlight immune molecular mechanisms. *iScience*. 2022;25(9):104992. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104992>
46. Surendran P., Feofanova E.V., Lahrouchi N., Ntalla I., Karthikeyan S., et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. *Nat Genet*. 2020;52(12):1314-1332. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x>
47. Chiquet B.T., Hashmi S.S., Henry R., Burt A., Mulliken J.B., Stal S., Bray M., Blanton S.H., Hecht J.T. Genomic screening identifies novel linkages and provides further evidence for a role of MYH9 in nonsyndromic cleft lip and palate. *Eur. J. Hum. Genet*. 2009;17(2):195-204. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.149>

## References:

1. Meyer AV, Tolochko TA, Astafyeva EA, Ulyanova MV, Imekina DO, Lavryashina MB. Contribution of polymorphic variants of the NFKB1 transcription factor gene to the development of multifactorial diseases with an inflammatory component. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(2):112-124. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-112-124>
2. Rape M, Jentsch S. Productive RUPture: activation of transcription factors by proteasomal processing. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1695(1-3):209-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2004.09.022>
3. Moorthy AK, Savinova OV, Ho JQ, Wang VYa-F, Vu D, Ghosh G. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J*. 2006;25(9):1945-56. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601081>
4. Beinke S, Deka J, Lang V, Belich MP, Walker PA, Howell S, Smerdon SJ, Gamblin SJ, Ley SC. NF-kappaB1 p105 negatively regulates TPL-2 MEK kinase activity. *Mol Cell Biol*. 2003;23(14):4739-52. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.14.4739-4752.2003>
5. Li Z, Zhang J, Chen D, Shu HB. Casper/c-FLIP is physically and functionally associated with NF-kappaB1 p105. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309(4):980-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.08.104>
6. Perkins ND. Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway. *Oncogene*. 2006;25(51):6717-30. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209937>
7. Barrie ES, Hartmann K, Lee SH, Frater JT, Seweryn M, Wang D, Sadee W. The CHRNA5/CHRNA3/CHRNA4 Nicotinic Receptor Regulome: Genomic Architecture, Regulatory Variants, and Clinical Associations. *Hum Mutat*. 2017;38(1):112-119. <https://doi.org/10.1002/humu.23135>
8. Lee SH, Ahn WY, Seweryn M, Sadee W. Combined genetic influence of the nicotinic receptor gene cluster CHRNA5/A3/B4 on nicotine dependence. *BMC Genomics*. 2018;19(1):826. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5219-3>
9. Ohi K, Kuwata A, Shimada T, Kataoka Y, Yasuyama, Uehara T, Kawasaki Y. Genome-Wide Variants Shared Between Smoking Quantity and Schizophrenia on 15q25 Are Associated With CHRNA5 Expression in the Brain. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;45(4):813-823. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby093>
10. Nguyen JDU, Lamontagne M, Couture C, Conti M, Paré PD, Sin DD, Hogg JC, Nickle D, Postma DS, Timens W, Laviolette M, Bossé Yo. Susceptibility loci for lung cancer are associated with mRNA levels of nearby genes in the lung. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2653-2659. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu184>
11. Amos CI, Gorlov IP, Dong Q, Wu X, Zhang H, Lu EY, Scheet P, Greisinger AJ, Mills GB, Spitz MR. Nicotinic acetylcholine receptor region on chromosome 15q25 and lung cancer risk among African Americans: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(15):1199-205. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq232>
12. O'Brien KM, Sandler DP, Shi M, Harmon QE, Taylor JA, Weinberg CR. Genome-Wide Association Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D in US Women. *Front Genet*. 2018;9:67. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00067>
13. Christakoudi S, Evangelou E, Riboli E, Tsilidis KK. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):10688. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89176-6>
14. Rogne T, Liyanarachi KV, Rasheed H, Thomas LF, Flatby HM, Stenvik J, Løset M, Gill D, Burgess S, Willer CJ, Hveem K, Åsvold BO, Brumpton BM, DeWan AT, Solligård E, Damås JK. GWAS Identifies LINC01184/SLC12A2 as a Risk Locus for Skin and Soft Tissue Infections. *J Invest Dermatol*. 2021;141(8):2083-2086.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.020>
15. Paramonova N, Kalnina J, Dokane K, Dislere K, Trapina I, Sjakste T, Sjakste N. Genetic variations in the PSMA6 and PSMC6 proteasome genes are associated with multiple sclerosis and response to interferon-β therapy in Latvians. *Exp Ther Med*. 2021;21(5):478. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9909>
16. Deng J, Tan H, Hu J, Su G, Cao Q, Huang X, Zhou C, Wang Y, Kijlstra A, Yang P. Genetic aspects of idiopathic paediatric uveitis and juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in Chinese Han. *Brit. J. Ophthalmol*. 2020;104(3):443-447. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313200>
17. Bakutenko IY, Hileuskaya ID, Nikitchenko NV, Sechko EV, Tchitshko AM, Batyan GM, Sukalo AV, Ryabokon NI. Polymorphism of Proteasomal Genes Can Be a Risk Factor for Systemic Autoimmune Diseases in Children. *J. Ped. Genet*. 2021;10(2):98-104. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714697>
18. Sjakste T, Paramonova N, Osina K, Dokane K, Sokolovska J, Sjakste N. Genetic variations in the PSMA3, PSMA6 and PSMC6 genes are associated with type 1 diabetes in Latvians and with expression level of number of UPS-related and T1DM-susceptible genes in HapMap individuals. *Mol. Genet. Genomics*. 2016;291(2):891-903. <https://doi.org/10.1007/s00438-015-1153-0>
19. Tamasauskiene L, Zemeckiene Z, Sakalaukas R, Sitkauskienė B. Expectancy of asthma phenotype having different polymorphism of PSMA6, PSMC6, PSMA3 proteasomal genes: Lithuanian study. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8(Suppl 1):A154. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-8-S1-A154>
20. Karin M, Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin. Immunol*. 2000;12(1):85-98. <https://doi.org/10.1006/smim.2000.0210>
21. Liu X, Wang X, Shen Y, Wu L, Ruan X, Lindpaintner K, Yusuf S, Engert JC, Anand S, Tan X, Liu L. The functional variant rs1048990 in PSMA6 is associated with susceptibility to myocardial infarction in a Chinese population. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):199-203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.004>
22. Ozaki K, Sato H, Iida A, Mizuno H, Nakamura T, Miyamoto Y, Takahashi A, Tsunoda T, Ikegawa S, Kamatani N, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T. A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nat Genet*. 2006;38(8):921-5. <https://doi.org/10.1038/ng1846>
23. Bennett DA, Xu P, Clarke R, Zondervan K, Parish S, Palmer A, Cardon L, Peto R, Lathrop M, Collins R. The exon 1-8C/G SNP in the PSMA6 gene contributes only a small amount to the burden of myocardial infarction in 6946 cases and 2720 controls from a United Kingdom population. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(4):480-6. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201948>

24. Wang H, Jiang M, Zhu H, Chen Q, Gong P, Lin J, Lu J, Qiu J. Quantitative assessment of the influence of PSMA6 variant (rs1048990) on coronary artery disease risk. *Mol Biol Rep.* 2013;40(2):1035-41. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2146-2>
25. Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Diehl NN, Rayaprolu S, Brott TG, Wszolek ZK, Meschia JF, Ross OA. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2013;20(2):300-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03846.x>
26. Misra S, Kumar P, Kumar A, Sagar R, Chakravarty K, Prasad K. Genetic association between inflammatory genes (IL-1 $\alpha$ , CD14, LGALS2, PSMA6) and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Meta Gene.* 2016;8:21-9. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.01.003>
27. Zhu Z, Guo Y, Shi H, Liu C-L, Panganiban RA, Chung W, O'Connor LJ, Himes BE, Gazal S, Hasegawa K, Camargo CA, Qi L, Moffatt MF, Hu FB, Lu Q, Cookson WOC, Liang L. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):537-549. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.035>
28. Zhang X, Johnson AD, Hendricks AE, Hwang S-J, Tanriverdi K, Ganesh SK, Smith NL, Peyser PA, Freedman JE, O'Donnell CJ. Genetic associations with expression for genes implicated in GWAS studies for atherosclerotic cardiovascular disease and blood phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2014;23(3):782-95. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt461>
29. Marques H, Freitas J, Medeiros R, Longatto-Filho A. Methodology for single nucleotide polymorphism selection in promoter regions for clinical use. An example of its applicability. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2016;7(3):126-136.
30. Minelli A, Magri C, Barbon A, Bonvicini C, Segala M, Congiu C, Bignotti S, Milanese E, Trabucchi L, Cattane N, Bortolomasi M, Gennarelli M. Proteasome system dysregulation and treatment resistance mechanisms in major depressive disorder. *Translational Psychiatry.* 2015;5(12):e687. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.180>
31. Srivastava A, Singh P, Gupta H, Kaur H, Kanojia N, Guin D, Sood M, Chadda RK, Yadav J, Vohora D, Saso L, Kukreti R. Systems Approach to Identify Common Genes and Pathways Associated with Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Major Depression Risk. *Int. J. Mol. Sci. Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1993. <https://doi.org/10.3390/ijms20081993>
32. Varga G, Mikala G, Kiss KP, Kosóczy É, Szabó E, Meggyesi N, Balassa K, Kövy P, Tegze B, Szombath G, Tordai A, Andrikovics H, Homolya L, Masszi T. Proteasome Subunit Beta Type 1 P11A Polymorphism Is a New Prognostic Marker in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2017;17(11):734-742. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.034>
33. Wu F, Han X, Liu J, Zhang Z, Yan K, Wang B, Yang L, Zou H, Yang C, Huang W, Jin L, Wang J, Qian F, Niu Z. An ankylosing spondylitis risk variant alters osteoclast differentiation. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):1980-1987. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac542>
34. Payne F, Smyth DJ, Pask R, Cooper JD, Masters J, Wang WYS, Godfrey LM, Bowden G, Szeszko J, Smink LJ, Lam AC, Burren O, Walker NM, Nutland S, Rance H, Undlien DE, Rønningen KS, Guja C, Ionescu-Tîrgoviște C, Todd JA, Twells RCJ. No evidence for association of the TATA-box binding protein glutamine repeat sequence or the flanking chromosome 6q27 region with type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(2):435-41. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.203>
35. Pandey R, Bhattacharya A, Bhardwaj V, Jha V, Mandal AK, Mukerji M. Alu-miRNA interactions modulate transcript isoform diversity in stress response and reveal signatures of positive selection. *Int J Sci Reports.* 2016;6:32348. <https://doi.org/10.1038/srep32348>
36. Chiou J, Geusz RJ, Okino ML, Han IJY, Miller M, Melton R, Beebe E, Benaglio P, Huang S, Korgaonkar K, Heller S, Kleger A, Preissl S, Gorkin DU, Sander M, Gaulton KJ. Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics. *Nature.* 2021;594(7863):398-402. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03552-w>
37. Xie Z, Nagarajan V, Sturdevant DE, Iwaki S, Chan E, Wisch L, Young M, Nelson CM, Porcella SF, Druey KM. Genome-wide SNP analysis of the Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson disease). *Rare Diseases.* 2013;1(1):e27445. <https://doi.org/10.4161/rdis.27445>
38. Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, Laurent L, Logan JG, Chai RC, Vulpescu NA, Forgetta V, Kleinman A, Mohanty ST, Sergio CM, Quinn J, Nguyen-Yamamoto L, Luco AL, Vijay J, Simon MM, Pramatarova A, Medina-Gomez C, Trajanoska K, Ghirardello EJ, Butterfield NC, Curry KF, Leitch VD, Sparkes PC, Adoum AT, Mannan NS, Komla-Ebri DSK, Pollard AS, Dewhurst HF, Hassall TAD, Beltejar MG; 23andMe Research Team; Adams DJ, Vaillancourt SM, Kaptoge S, Baldock P, Cooper C, Reeve J, Ntzani EE, Evangelou E, Ohlsson C, Karasik D, Rivadeneira F, Kiel DP, Tobias JH, Gregson CL, Harvey NC, Grundberg E, Goltzman D, Adams DJ, Lelliott CJ, Hinds DA, Ackert-Bicknell CL, Hsu YH, Maurano MT, Croucher PI, Williams GR, Bassett JHD, Evans DM, Richards JB. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet.* 2019;51(2):258-266. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0302-x>
39. Kim SK. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200785>
40. Mayén-Lobo YG, Martínez-Magaña JJ, Pérez-Aldana BE, Ortega-Vázquez A, Genis-Mendoza AD, de Montellano DJD-O, Soto-Reyes E, Nicolini H, López-López M, Monroy-Jaramillo NM. Integrative Genomic-Epigenomic Analysis of Clozapine-Treated Patients with Refractory Psychosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(2):118. <https://doi.org/10.3390/ph14020118>
41. Wong ML, Dong C, Andreev V, Licinio J. Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Mol Psychiatry.* 2012;17(6):624-33. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.13>
42. Vuckovic D, Bao EL, Akbari P, Lareau CA, Mousas A, Jiang T, Chen MH, Raffield LM, Tardaguila M, Huffman JM, Ritchie SC, Megy K, Pongstingl H, Penkett CJ, Albers PK, Wigdor EM, Sakaue S, Moscati A, Manansala R, Lo KS, Qian H, Akiyama M, Bartz TM, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Bork-Jensen J, Bottinger EP, Brody JA, van Rooij FJA, Chitralla KN, Wilson PWF, Choquet H, Danesh J, Di Angelantonio E, Dimou N, Ding J, Elliott P, Esko T, Evans MK, Felix SB, Floyd JS, Broer L, Grarup N, Guo MH, Guo Q, Greinacher A, Haessler J, Hansen T, Howson JMM, Huang W, Jorgenson E, Kacprowski T, Kähönen M, Kamatani Y, Kanai M, Karthikeyan S, Koskeridis F, Lange LA, Lehtimäki T, Linneberg A, Liu Y, Lyytikäinen LP, Manichaikul A, Matsuda K, Mohlke KL, Mononen N, Murakami Y, Nadkarni GN, Nikus K, Pankratz N, Pedersen O, Preuss M, Psaty BM, Raitakari OT, Rich SS, Rodriguez BAT, Rosen JD, Rotter JI, Schubert P, Spracklen CN, Surendran P, Tang H, Tardif JC, Ghanbari M, Völker U, Völzke H, Watkins NA, Weiss S; VA Million Veteran Program; Cai N, Kundu K, Watt SB, Walter K, Zonderman AB, Cho K, Li Y, Loos RFJ, Knight JC, Georges M, Stegle O, Evangelou E, Okada Y, Roberts DJ, Inouye M, Johnson AD, Auer PL, Astle WJ, Reiner AP, Butterworth AS, Ouwehand WH, Lettre G, Sankaran VG, Soranzo N. The Polygenic and Monogenic Basis of Blood Traits and Diseases. *Cell.* 2020;182(5):1214-1231.e11. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.008. PMID: 32888494; PMCID: PMC7482360.
43. Hodonsky CJ, Jain D, Schick UM, Morrison JV, Brown L, McHugh CaP, Schurmann C, Chen DD, Liu YM, Auer PL, Laurie CA, Taylor KD, Browning BL, Li Y, Papanicolaou G, Rotter JI, Kurita R, Nakamura Y, Browning SR, Ruth Loos JF, North KE, Laurie CC, Thornton TA, Pankratz N, Bauer DE, Sofer T, Reiner AP. Genome-wide association study of red blood cell traits in Hispanics/Latinos: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *PLoS Genet.* 2017;13(4):e1006760. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006760>
44. Astle WJ, Elding H, Jiang T, Allen D, Ruklisa D, Mann AL, Mead D, Bouman H, Riveros-Mckay F, Kostadima MA, Lambourne JJ, Sivapalaratnam S, Downes K, Kundu K, Bombá L, Berentsen K, Bradley JR, Daugherty LC, Delaneau O, Freson K, Garner SF, Grassi L, Guerrero J, Haimel M, Janssen-Megens EM, Kaan A, Kamat M, Kim B, Mandoli A, Marchini J, Martens JHA, Meacham S, Megy K, O'Connell J, Petersen R, Sharifi N, Sheard SM, Staley JR, Tuna S, van der Ent M, Walter K, Wang SY, Wheeler E, Wilder SP, Iotchkova V, Moore C, Sambrook J, Stunnenberg HG, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Kuipers TW, Carrillo-de-Santa-Pau E, Juan D, Rico D, Valencia A, Chen L, Ge B, Vasquez L, Kwan T, Garrido-Martín D, Watt S, Yang Y, Guigo R, Beck S, Paul DS, Pastinen T, Bujold D, Bourque G, Frontini M, Danesh J, Roberts DJ, Ouwehand WH, Butterworth AS, Soranzo N. The Allelic Landscape of Human Blood Cell Trait Variation and

- Links to Common Complex Disease. *Cell*. 2016;167(5):1415-1429. e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.042>
45. Surendran P, Feofanova E.V., Lahrouchi N., Ntalla I., Karthikeyan S. et al Genetic association and Mendelian randomization for hypothyroidism highlight immune molecular mechanisms. *iScience*. 2022;25(9):104992. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104992>
46. Surendran P, Feofanova EV, Lahrouchi N, Ntalla I, Karthikeyan S, et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. *Nat Genet*. 2020;52(12):1314-1332. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x>
47. Chiquet BT, Hashmi SS, Henry R, Burt A, Mulliken JB, Stal S, Bray M, Blanton SH, Hecht JT. Genomic screening identifies novel linkages and provides further evidence for a role of MYH9 in nonsyndromic cleft lip and palate. *Eur. J. Hum. Genet*. 2009;17(2):195-204. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.149>

## Сведения об авторах

**Мейер Алина Викторовна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи, концепция и дизайн исследования.

**ORCID:** 0000-0001-9952-7854

**Ульянова Марина Владиславовна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-7945-566X

**Имекина Дарья Олеговна**, ассистент кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** получение и интерпретация данных.

**ORCID:** 0000-0002-0927-4855

**Падюкова Асия Дамировна**, старший лаборант кафедры молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** получение и интерпретация данных.

**ORCID:** 0000-0002-2527-0790

**Толочко Татьяна Андреевна**, старший преподаватель кафедры морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-4645-7009

**Астафьева Евгения Анатольевна**, ассистент кафедры морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** получение и интерпретация данных.

**ORCID:** 0000-0002-5841-6311

**Лавряшина Мария Борисовна**, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи, концепция и дизайн исследования.

**ORCID:** 0000-0003-1593-0676

Статья поступила: 17.05.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Mrs. Alina V. Meyer**, PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript, study concept and design.

**ORCID:** 0000-0001-9952-7854

**Mrs. Marina V. Ulyanova**, PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-7945-566X

**Mrs. Darya O. Imekina**, Assistant, Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** data acquisition and interpretation.

**ORCID:** 0000-0002-0927-4855

**Mrs. Asiya D. Padyukova**, Senior Assistant, Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** data acquisition and interpretation.

**ORCID:** 0000-0002-2527-0790

**Dr. Tatiana A. Tolochko**, MD, Senior Lecturer, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-4645-7009

**Dr. Eugeniya A. Astaf'eva**, MD, Assistant, Department of Morphology and Forensic Medicine, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** data acquisition and interpretation.

**ORCID:** 0000-0002-5841-6311

**Prof. Marya B. Lavryashina**, DSc (Biology), Head of the Department of Molecular and Cellular Biology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript, study concept and design.

**ORCID:** 0000-0003-1593-0676

Received: 17.05.2023 г.

Accepted: 30.05.2023 г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК [004.94:616.921.5]:616.314-051  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-67-76>

# ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ИВАНОВ Д.Ю.\*, ДРОЗДОВА О.М., ЗАХАРОВА Ю.В., ТЁ Е.А., ШЕЛЕПАНОВА О.А.

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

## Резюме

**Цель.** В имитационном моделировании изучить воздушно-капельный путь передачи острых респираторных вирусных инфекций у медицинского персонала стоматологических медицинских организаций.

**Материалы и методы.** Для изучения роли воздушно-капельного пути передачи острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у медицинского персонала стоматологических поликлиник в процессе лечения разработана имитационная модель, в которой в качестве модели вируса использован бактериофаг *E. coli*, входящий в состав препарата «Интести-бактериофаг». Бактерией-хозяином служил штамм *Escherichia coli* M-17, входящий в состав лечебного препарата «Колибактерин». Титр фага по Аппельману составил  $10^{-5}$  БОЕ/мл. Эксперимент проводился в условиях стоматологического кабинета поликлиники с участием медицинского персонала и предусматривал контаминацию бактериофагом полости рта стоматологического манекена (A-Dec Simulator REF: 4820) во время лечения кариеса с применением аэрозольгенерирующих технологий и обнаружением его во внешней среде. Распространение бактериофага оценивали в 5 сериях эксперимента на основании выделения его в пробах воздуха стоматологического кабинета ( $n = 50$ ), смывов с поверхностей инструментов и оборудования

( $n = 90$ ), средств индивидуальной защиты врача-стоматолога ( $n = 80$ ).

**Результаты.** Установлена интенсивная контаминация бактериофагом во время лечения кариеса у манекена с применением аэрозольгенерирующих технологий объектов внешней среды. Фаг выделен во всех пробах воздуха в зоне лечения (100,00% [95% ДИ 47,82-134,48]) и в 20% проб на расстоянии 160 см – в зоне выхода из кабинета. Бактериофаг, распространяясь воздушными потоками, контаминировал СИЗ врача: защитные очки, перчатки, рукава халата в 100,00% [95% ДИ 47,82-134,48]) проб, внутреннюю поверхность очков (40,00% [95% ДИ 5,27-85,34]) и медицинской маски (80,00% [95% ДИ 28,36-99,49]).

**Заключение.** Разработана имитационная модель, которая обеспечивает биологическую безопасность, позволяет изучить воздушно-капельный путь распространения возбудителей ОРВИ при оказании стоматологической помощи. Установлена интенсивная контаминация фагом воздуха стоматологического кабинета в зоне лечения и средств индивидуальной защиты, а также внутренних поверхностей медицинской маски и защитных очков врача-стоматолога. Детальное изучение воздушно-капельного пути передачи инфекции в стоматологической практике необходимо для совершенствования профилактики ОРВИ у медицинского персонала.

## Для цитирования:

Иванов Д.Ю., Дроздова О.М., Захарова Ю.В., Тё Е.А., Шелепанова О.А. Имитационное моделирование распространения возбудителей острых респираторных вирусных инфекций у медицинских сотрудников стоматологических организаций. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 67-76. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-67-76>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Иванов Данил Юрьевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ivanovdaniil1991@gmail.com  
© Иванов Д.Ю. и др.

**Ключевые слова:** стоматология, персонал, респираторные инфекции, вирусы, воздушно-капельный путь передачи, аэрозольгенерирующие технологии, бактериофаг

**Конфликт интересов**  
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Источник финансирования**  
Собственные средства.

**ORIGINAL RESEARCH**

# SIMULATION OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS PATHOGEN SPREAD IN DENTISTS

VDANIL YU. IVANOV \*, OLGA M. DROZDOVA, YULIA V. ZAKHAROVA, ELENA A. TE1, OLGA A. SHELEPANOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**English ►****Abstract**

**Aim.** To study the airborne transmission of acute respiratory viral infections (ARVIs) in medical care workers of dental clinics.

**Materials and Methods.** We developed a simulation model in which the bacteriophage *E. coli*, which is a part of the drug "Intesti-bacteriophage", was used as a model of the virus. The host bacterium was *Escherichia coli* strain M-17, which is part of the Kolibakterin drug. The phage titer according to Appelman was  $10^{-5}$  plaque-forming units per mL. The experiment was conducted in outpatient care dental office with the participation of medical care workers and implied the contamination of the dental dummy oral cavity by the bacteriophage (A-Dec Simulator REF: 4820) during the treatment of tooth decay by means of aerosol-generating technologies and further detection of the bacteriophage in the environment. Bacteriophage spread was evaluated in 5 series of experiments by collecting the samples from dental office air (n = 50), surfaces of equipment (n = 90), and personal protective equipment of a dentist (n = 80).

**Results.** We found an intensive contamination by bacteriophages during the treatment of tooth decay with the use of aerosol-generating technol-

ogies. Phage was isolated in all air samples in the treatment area (100.00% [95% CI 47.82-134.48]) and in 20% of samples at a distance of 160 cm (near the exit). Bacteriophages spread by air currents contaminated the personal protective equipment: protective glasses, gloves, and sleeves of a robe in 100.00% [95% CI 47.82-134.48]) of samples. We have also found a frequent contamination of the inner surface of glasses (40.00% [95% CI 5.27-85.34]) and a medical mask (80.00% [95% CI 28.36-99.49]).

**Conclusion.** We developed a model to study the airborne transmission of ARVI pathogens spread during dental care. Intensive phage contamination of the dental office air and personal protective equipment has been established. A detailed study of the airborne transmission of ARVIs is necessary to improve their prevention in dental workers.

**Keywords:** dentistry, medical care workers, respiratory infections, viruses, airborne transmission, aerosol-generating technologies, bacteriophages.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project

**For citation:**

Danil Yu. Ivanov, Olga M. Drozdova, Yulia V. Zakharova, Elena A. Te1, Olga A. Shelepanova. Simulation of acute respiratory viral infections pathogen spread in dentists. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 67-76. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-67-76>

**\*Corresponding author:**

Danil Yu. Ivanov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: [ivanovdanil1991@gmail.com](mailto:ivanovdanil1991@gmail.com)

© Danil Yu. Ivanov, et al.

**Введение**

Стоматологические заболевания широко распространены во всем мире [1]. Самой распространённой патологией является кариес зу-

бов, которым поражено около 2 миллиардов взрослых и 520 миллионов детей [2], что определяет частую обращаемость населения за медицинской помощью. В Российской Федерации

только в 2021 году зарегистрировано 243 млн посещений стоматологических организаций разных форм собственности [3].

Приём таких пациентов в стоматологической практике отличается от приёма у врачей других специальностей в амбулаторно-поликлинических организациях [4, 5]. Продолжительность лечения у стоматолога может продолжаться от 40 мин до часа и более [6]. При этом персонал находится на близком расстоянии от больного, в 20–30 см от его полости рта, в зоне возможной реализации воздушно-капельного пути передачи респираторных инфекций [7].

Следует отметить высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями. В России в 2021 году болел каждый четвёртый житель страны (26252,14 на 100 тыс. населения)<sup>1</sup>. Исследованием Федеральной службы Роспотребнадзора, выполненным на территории страны в 2020 году, установлено, что среди условно здорового населения от 9 до 15% инфицировано возбудителями острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [8]. Инфицированные люди могут обращаться в разные медицинские организации, в том числе в стоматологические, создавая риски возникновения и распространения инфекций среди пациентов и персонала.

С распространением пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [9, 10] проблема заболеваемости персонала ОРВИ встала особенно остро [11] и привела к ограничению оказания медицинской помощи [12]. Респираторные инфекции распространяются посредством аэрогенного механизма передачи при разговоре, кашле, чихании [13]. В стоматологической практике риск заболеваний существенно возрастает при использовании оборудования, генерирующего биоаэрозоль [7]. В этом аэрозоле, кроме дистиллированной воды, частиц слюны, крови, опилок тканей, пломбирочного материала могут содержаться разные представители микробиоты ротовой полости, носоглотки и дыхательных путей пациента, в том числе патогенные для человека [14], создавая риск инфицирования персонала. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала в период пандемии инфекции COVID-19 [12] уменьшить использование аэрозольгене-

рирующих технологий (АГТ), которые активно применяются в стоматологии [15].

Вместе с тем заболеваемость ОРВИ у медицинского персонала в стоматологии изучена недостаточно. Нами установлено, что инцидентность ОРВИ сотрудников в стоматологии в 2,5 раза выше по сравнению с персоналом других амбулаторно-поликлинических организаций [16]. Для обоснования рациональных мер профилактики этих инфекций необходимо детальное изучение воздушно-капельного пути передачи в условиях интенсивного применения АГТ в стоматологической практике.

## Цель исследования

В имитационном моделировании изучить воздушно-капельный путь передачи возбудителей острых респираторных вирусных инфекций у медицинского персонала стоматологических медицинских организаций.

## Материалы и методы

Для изучения воздушно-капельного пути распространения возбудителей ОРВИ в условиях стоматологической практики и обеспечения биологической безопасности эксперимента разработана имитационная модель, в которой распространение патогенных вирусов с воздушным аэрозолем имитировали бактериофагом энтеропатогенной *E. coli*, входящего в состав лекарственного препарата «Интести-бактериофаг»<sup>2</sup>, размеры которого сопоставимы с большинством вирусов респираторных инфекций. В качестве бактерии-хозяина *in vitro* подобран штамм *Escherichia coli* M-17, входящий в состав лечебного препарата «Колибактерин»<sup>3</sup>. Титр фага составил  $10^5$  БОЕ/мл по Аппельману.

Исследование проводили на стоматологической установке A-Dec Simulator REF: 4820, укомплектованной манекеном головы пациента, системами подачи воды, воздуха, освещения и т.д. Во время эксперимента врач-стоматолог выполнял лечение кариеса зуба жевательной группы у манекена (Класс III по Блэку) в течение 30 мин в соответствии с действующими клиническими рекомендациями<sup>4</sup>. Для

2 Интести-бактериофаг. Регистрационное удостоверение № ЛС-001999 от 25.10.2011 г.

3 Колибактерин сухой. Регистрационное удостоверение № ЛСР-004224/09 от 28.05.2009 г.

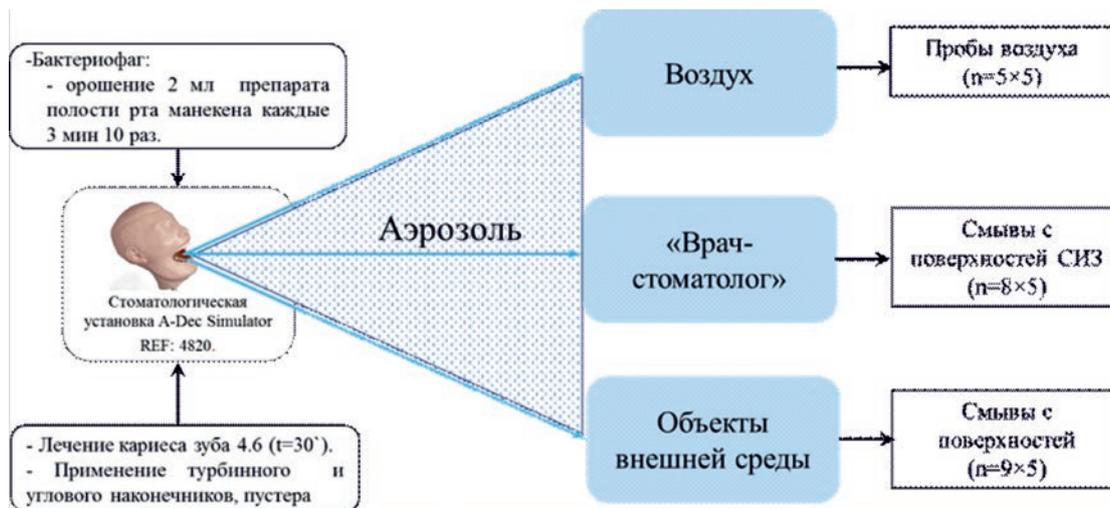
4 Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе КАРИЕС ЗУБОВ (утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30.09.2014 г.).

1 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022.–340 с.

Рисунок 1.

Схема имитационного исследования воздушно-капельного пути распространения возбудителей ОРВИ во время лечения кариеса с применением АГТ.

**Figure 1.** Simulation of airborne spread of ARVI pathogens during the treatment of tooth decay with the use of aerosol-generating technologies.



имитации слюноотделения орошали полость рта манекена каждые 3 минуты 2,0 мл жидкого бактериофага в течение всего времени лечения. Врач применял стандартные средства индивидуальной защиты (медицинская маска, шапочка, защитные очки, медицинский костюм, одноразовый хирургический халат и нестерильные перчатки). Участие медицинского персонала в исследовании было добровольным. Медицинский работник подписал информированное согласие, где разъяснялись цель, задачи исследования, указывались применяемые средства и методы. На проведение исследования получено согласие этического комитета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (протокол № 289 от 08.06.2022г.).

В процессе лечения использовался стандартный набор стоматологических инструментов (зеркало, пинцет, штопфер, зонд, шпатель), турбинный наконечник (СХ207-В1-SP) со скоростью вращения бора 300 000 об/мин и угловой наконечник для микромотора (СХ245-1) со скоростью 40 000 об/мин. Работа каждого наконечника продолжалась около 10 минут. Эксперимент повторялся пять раз.

Для оценки интенсивности распространения бактериофага было отобрано и исследовано 25 проб воздуха, 85 смывов с объектов внешней среды и СИЗ врача-стоматолога (рисунок 1). Те же объекты были исследованы перед каждой серии экспериментом для контроля отсутствия бактериофага.

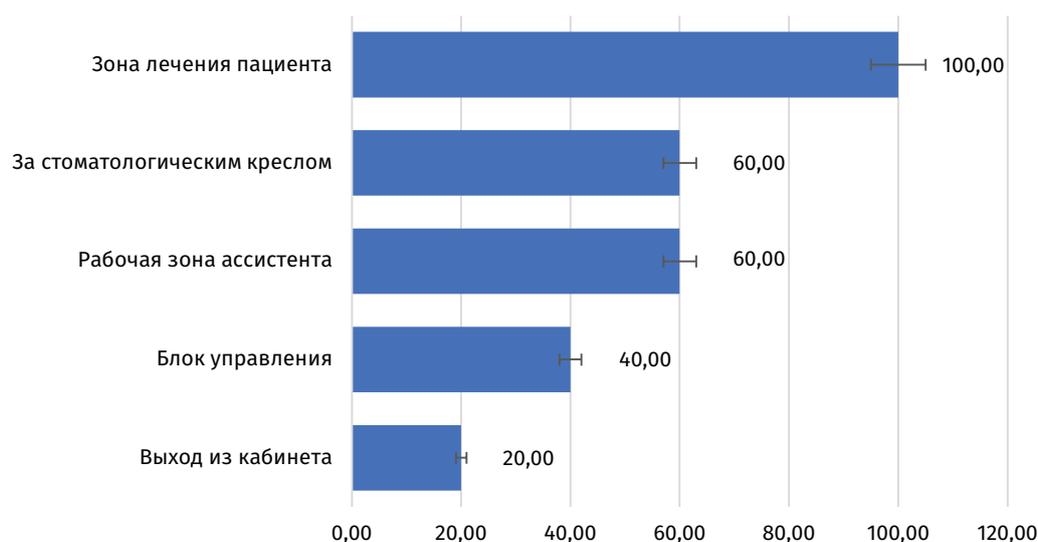
Контаминацию воздуха стоматологического кабинета бактериофагом определяли методом седиментации в пяти точках на разном расстоянии от манекена: в зоне работы врача (< 35 см), ассистента (60 см), за головой манекена (80

см), возле блока управления установкой (80 см) и на выходе из кабинета (160 см). Чашки Петри с мясопептонным агаром (МПА), засеянные *E. coli* M-17, оставляли открытыми во время лечения и в течение 20 минут после завершения лечения для осаждения взвешенных частиц.

Для оценки контаминации фагом врача-стоматолога и объектов внешней среды делали смывы, которые отбирали одноразовыми тампонами, зонд тампонами (тупферами, Unicorpmед, Россия), смоченными мясопептонным бульоном (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) в соответствии с методическими рекомендациями<sup>5</sup>. Контаминацию врача оценивали по обнаружению фага в смывах с открытых участков кожи лба, области яремной вырезки, наружной и внутренних поверхностей защитных очков, внутренней поверхности медицинской маски и области рукавов и груди медицинского халата, перчаток с рук стоматолога. Для обнаружения фага на внутренней поверхности медицинской маски вырезали фрагмент внутреннего слоя размером 2×2 см и помещали в пробирку с мясопептонным бульоном с соблюдением правил асептики, антисептики.

Контаминацию внешней среды изучали в смывах на поверхностях 9 объектов: стоматологических инструментов (зеркало, пинцет, штопфер, зонд, шпатель), наконечников (турбинного и углового), водовоздушного пистолета, полимеризационной лампы, столиков врача и ассистента, блока управления, ручки стоматологического светильника и участка стены на расстоянии 1,3 м и на высоте 1,2 м.

<sup>5</sup> МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях»



**Рисунок 2.**  
Обнаружение бактериофага в воздухе стоматологического кабинета (n = 25), %

**Figure 2.**  
Detection of bacteriophages in the air of the dental office (n = 25), %

В пробы со смывами с объектов внешней среды добавляли 2 капли 18-часовой культуры штамма-хозяина (*E. coli* M-17). При исследовании проб воздуха, «газонную» культуру *E. coli* M-17 смывали 2 мл мясопептонного бульона для подрачивания фага. После инкубации при 37°C в течение 18 часов пробы со смывами прогревали на водяной бане при 56°C для удаления бактерий. Затем из каждой пробы делали высевы на простой питательный агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), засеянный сплошным газонном культурой *E. coli* M-17. Результаты учитывали после инкубации при 37 °C через 18 часов и считали положительным, если на месте нанесения капли обнаруживалось негативное (прозрачное) пятно лизиса бактерий<sup>6</sup>.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (корпорации Microsoft). Данные представлены в виде относительных показателей. Доверительные интервалы вычислялись для 95% доверительной вероятности.

## Результаты

В процессе лечения кариеса у стоматологического манекена с применением АГТ бактериофаг распространился по всему кабинету и был обнаружен в каждой второй пробе воздуха (56,00% [95% ДИ 34,93-75,60]). Частота обнаружения фаговых частиц в воздухе зависела от расстояния. Фаг был выделен на минимальном расстоянии от полости рта манекена

(35 см) во всех пробах воздуха в зоне лечения и работы врача (100,00% [95% ДИ 47,82-134,48]). В воздухе рабочей зоны ассистента и за головой манекена удельный вес положительных проб уменьшился до 60,00% [95% ДИ 14,66-94,73]. Ещё реже фаг выделяли в зоне блока управления стоматологической установкой (40,00% [95% ДИ 5,27-85,34]). У выхода из кабинета бактериофаг был найден только в каждой 5-й пробе (20,00% [95% ДИ 0,51-71,64]) (рисунок 2).

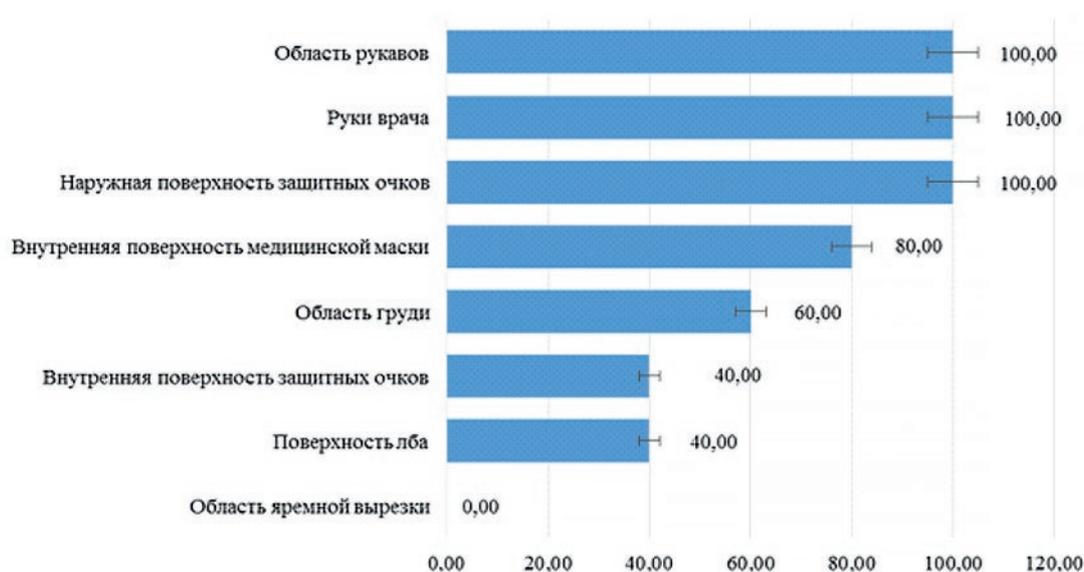
Интенсивное распространение аэрозоля в зоне лечения определило контаминацию СИЗ врача-стоматолога, который проводил лечение. Бактериофаг постоянно выделяли с поверхности перчаток врача, наружной поверхности его защитных очков и нижней трети рукавов медицинского халата (100,00% [95% ДИ 47,82-134,48]). В области груди халат был инфицирован бактериофагом только в 60,00% [95% ДИ 11,81-88,19] проб.

В нашем исследовании показано, что частицы аэрозоля интенсивно проникают через медицинскую маску, несмотря на плотное прилегание к лицу. При исследовании её внутренней поверхности фаг обнаружен в 80,00% [95% ДИ 28,36-99,49]) смывах. Контаминированной оказалась внутренняя поверхность защитных очков (40,00% [95% ДИ 5,27-85,34]). С такой же частотой фаг был выделен с кожи лба врача-стоматолога (40,00% [95% ДИ 5,27-85,34]), а в области яремной вырезки фаг не был обнаружен ни в одной серии эксперимента (рисунок 3).

<sup>6</sup> МР 3.5.1.0101-15 «Биологический метод дезинфекции с использованием бактериофагов»

**Рисунок 3.**  
Контаминация бактериофагом врача-стоматолога во время лечения (n = 40), %

**Figure 3.**  
Contamination of the dentist by the bacteriophages during the treatment of tooth decay (n = 40), %



Водовоздушный пистолет, стоматологические инструменты, которые использовались во время лечения, подвергались воздействию аэрозоля. На их поверхностях фаг обнаруживали во всех пробах. На столике врача стоматолога с инструментами фаг был выявлен в 100,00% смывов [95% ДИ 47,82-134,48]. Стоматологические наконечники были контаминированы фагом в 80,00% [95% ДИ 28,36-99,49] проб. Только в 60,00% [95% ДИ 14,66-94,73] проб выделялся «модельный» вирус с поверхности ручки стоматологического светильника. На поверхности столика ассистента и блока управления стоматологической установкой препарат был обнаружен в 40,00% [95% ДИ 5,27-85,34] смывов.

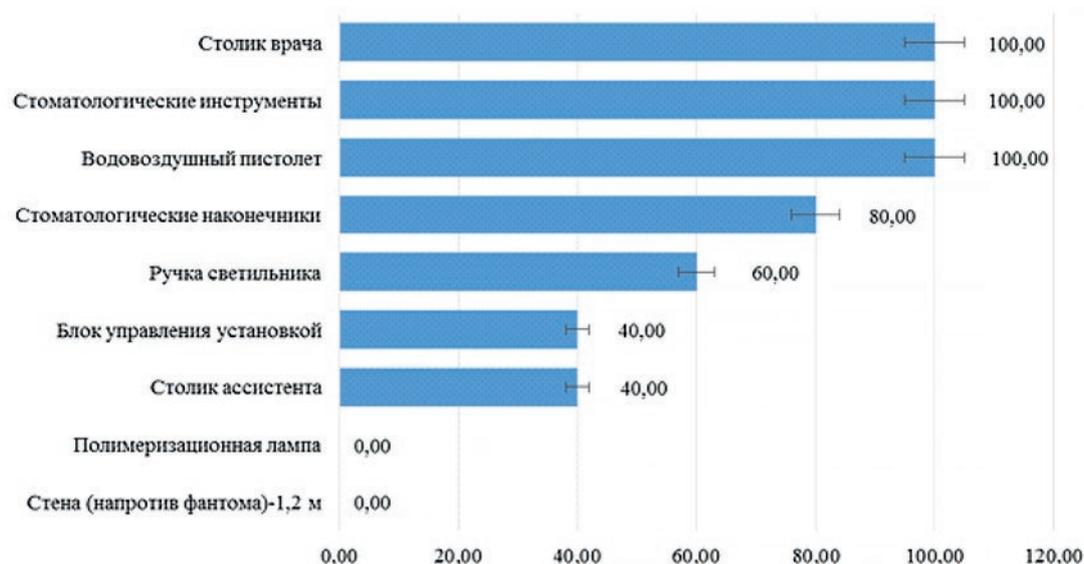
Исследованием поверхности полимеризационной лампы, а также поверхности стены на высоте 1,2 м бактериофаг не удалось обнаружить фаг ни в одном эксперименте (рисунки 4).

## Обсуждение

Возрождение интереса к проблеме обеспечения эпидемиологической безопасности воздушной среды и риска инфицирования медицинского персонала обусловлено пандемией COVID-19 [9]. Высокая заболеваемость, широкое распространение носительства и стёртых форм респираторных инфекций создают риски заноса их в медицинские организации [8]. Роль воздушно-капельного пути распространения

**Рисунок 4.**  
Обнаружение бактериофага E. coli на поверхностях внешней среды (n = 45), %

**Figure 4.**  
Detection of E. coli bacteriophage on the surfaces of the environment (n = 45), %



возбудителей ОРВИ неодинакова в разных медицинских организациях и зависит от многих факторов: организации и условий приёма пациентов, их количества, нозологических форм, времени приёма каждого пациента, применяемых технологий и т.д.

Вероятно, большую опасность для персонала представляют технологии, связанные с образованием медицинского биоаэрозоля [17]. Стomatологический аэрозоль отличается от того, который образуется при дыхании, разговоре, кашле, чихании [13]. Отличия во многом обусловлены использованием аэрозольгенерирующего оборудования, технологий лечения заболеваний полости рта, которые определяют размеры, состав, количество частиц, скорость их распространения [4]. Диссеминация аэрозоля зависит не только от состава и начальной скорости, но и от температуры и относительной влажности воздуха, освещения, перемещения персонала и пациентов в кабинете и т.д. [13].

Перечисленные условия влияют на реализацию воздушно-капельного пути передачи возбудителей ОРВИ. Для его изучения в эпидемиологии используются разные методы моделирования: математическое [18], компьютерное [19], имитационное [20]. Безусловно, в любом моделировании невозможно учесть все возможные факторы, которые могут повлиять на эпидемический процесс [17]. Более релевантной моделью для изучения распространения ОРВИ при оказании стоматологической помощи является имитационное моделирование. При таком методе возможно изучать распространение возбудителей ОРВИ в условиях, максимально приближенных к реальным, при одновременном действии множества причин, которые невозможно учесть при других методах моделирования.

Разработана имитационная модель распространения воздушно-капельных инфекций вирусной этиологии, доминирующих в структуре возбудителей ОРВИ, во время стоматологического лечения. В качестве вирусов были выбраны безопасные для человека бактериофаги, которые входят в состав лекарственного препарата «Интести-бактериофаг» и применяются с профилактической и лечебной целью. Бактериофаги по своим размерам, строению, устойчивости во внешней среде имеют определённые сходства с респираторными вирусами [21].

Эксперимент проводился в условиях стоматологического кабинета поликлиники с участием медицинского персонала и предусматривал кон-

таминацию бактериофагом полости рта стоматологического манекена во время лечения кариеса с применением АГТ и последующего его обнаружения во внешней среде. Подобное исследование, в котором изучалась только контаминация воздуха бактериофагом Phi6 (штамм хозяин *Pseudomonas syringae*) в процессе стоматологического лечения у манекена, проведено в Великобритании в 2021 году. Была установлена интенсивная контаминация фагом в зоне лечения [22].

В серии наших экспериментов также максимально часто бактериофаг выявляли на близком расстоянии – в зоне лечения. Препарат обнаружен во всех пробах воздуха, который интенсивно контаминировал СИЗ врача-стоматолога и поверхности объектов внешней среды в этой зоне. Важно отметить, что фаг выделен с внутренних поверхностей защитных очков и медицинской маски, что свидетельствует о недостаточной защите врача-стоматолога стандартными СИЗ от возбудителей респираторных инфекций.

Более половины проб воздуха содержали бактериофаг в зоне работы ассистента и блока управления стоматологической установкой. Бактериофаг с образующимся аэрозолем воздушными потоками легко распространялся на разные расстояния и выделен из воздуха далеко от зоны лечения манекена – у выхода из кабинета.

Таким образом, интенсивное образование и распространение аэрозоля при стоматологическом лечении с использованием АГТ создает реальную возможность реализации воздушно-капельного пути передачи ОРВИ и, соответственно, высокого риска возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у медицинских сотрудников в стоматологии.

Полученные результаты имитационного моделирования свидетельствуют о вероятности инфицирования медицинского персонала возбудителями ОРВИ и необходимости оптимизации профилактических мероприятий в стоматологической практике. Одним из важных направлений является совершенствование СИЗ и их использование медицинским персоналом. Одновременно необходимы мероприятия, направленные на уменьшение контаминации стоматологического аэрозоля, что может быть достигнуто полосканием антисептическими растворами полости рта пациентов перед лечением [23], применением аналогичных растворов в качестве хладагента для уменьшения микробной нагрузки стоматологического аэрозоля [24]. Вместе с тем

необходимо пересматривать требования к системам вентиляции стоматологических кабинетов, которые позволят обеспечить увеличение кратности воздухообмена.

## Заключение

Разработана имитационная модель, которая позволяет изучить воздушно-капельный путь распространения возбудителей ОРВИ при оказании стоматологической помо-

щи. Установлена интенсивная контаминация фагом воздуха стоматологического кабинета в зоне лечения и средств индивидуальной защиты, а также внутренних поверхностей медицинской маски и защитных очков врача-стоматолога. Детальное изучение воздушно-капельного пути передачи инфекции в стоматологической практике необходимо для совершенствования профилактики ОРВИ у медицинского персонала.

## Литература:

1. Петерсен П.Э., Кузьмина Э.М. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения. *Dentalforum*. 2017;1:2-11.
2. Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019)*. Seattle: Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020.
3. *Анализ рынка стоматологических услуг в России в 2017-2021 гг., прогноз на 2022-2026 гг. Перспективы рынка в условиях санкций*. BusinesStat; 2022.
4. Jain M., Mathur A., Mathur A., Mukhi P.U., Ahire M., Pingal C. Qualitative and quantitative analysis of bacterial aerosols in dental clinical settings: Risk exposure towards dentist, auxiliary staff, and patients. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020;9(2):1003-1008. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_863\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_863_19)
5. Innes N., Johnson I.G., Al-Yaseen W., Harris R., Jones R., Kc S., McGregor S., Robertson M., Wade W.G., Gallagher J.E. A systematic review of droplet and aerosol generation in dentistry. *J. Dent*. 2021;105:103556. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103556>
6. Gallagher J.E., K C S Johnson I.G., Al-Yaseen W., Jones R., McGregor S., Robertson M., Harris R., Innes N., Wade W.G. A systematic review of contamination (aerosol, splatter and droplet generation) associated with oral surgery and its relevance to COVID-19. *BDJ Open*. 2020;6:25. <https://doi.org/10.1038/s41405-020-00053-2>
7. Силин А.В., Зуева Л.П., Сагьго Е.А., Молчановская М.А. Эпидемиологические особенности и инфекционный контроль при COVID-19 в стоматологической практике (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020;2(75):5-10.
8. Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Елькина М.А., Шаруха Г.В., Располова Ю.И., Фольмер А.Я., Агапов К.А., Владимиров И.М., Зубарева О.В., Новикова И.С., Бондарева О.Б., Гиль В.А., Козловских Д.Н., Романов С.В., Диконская О.В., Пономарева А.В., Чистякова И.В., Кочнева Н.И., Юровских А.И., Кадникова Е.П., Киллячина А.С., Лучинина С.В., Косарева Р.Р., Чиркова Г.Г., Валеуллина Н.Н., Лебедева Л.А., Детковская Т.Н., Аббасова Е.И., Романова О.Б., Пятыхова Е.В., Акимкин В.Г. Распространённость возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у лиц без симптомов респираторной инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(4):383-396. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-152>
9. World Health Organization. 2020. *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions* [accessed 2023 Jan 29]. Scientific Brief. WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Transmission\_modes/2020.3. Ссылка активна на 15.05.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
10. Turkistani K.A., Turkistani K.A. Dental Risks and Precautions during COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent*. 2020;10(5):540-548. [https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_295\\_20](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_295_20)
11. Matys J., Grzech-Leśniak K.. Dental Aerosol as a Hazard Risk for Dental Workers. *Materials (Basel)*. 2020;13(22):5109. <https://doi.org/10.3390/ma13225109>
12. CDC *Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic*. Ссылка активна на 15.05.2025. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
13. *Аэрогенный механизм передачи инфекции* / под ред. Е.Б. Брусинной. Кемерово: КеМГМУ, 2022. 171 с.
14. Jackson T., Deibert D., Wyatt G., Durand-Moreau Q., Adishes A., Khunti K., Khunti S., Smith S., Chan X.H.S., Ross L., Roberts N., Toomey E., Greenhalgh T., Arora I., Black S.M., Drake J., Syam N., Temple R., Straube S. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. *BMJ Open Respir. Res*. 2020;7(1):e000730. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000730>
15. Jain M., Mathur A., Mathur A., Mukhi P.U., Ahire M., Pingal C. Qualitative and quantitative analysis of bacterial aerosols in dental clinical settings: Risk exposure towards dentist, auxiliary staff, and patients. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020;9(2):1003-1008. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_863\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_863_19)
16. Иванов Д.Ю., Дроздова О.М. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных инфекций у медицинских работников стоматологических поликлиник. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4):90-97. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-90-97>
17. Брусина Е.Б., Чезганова Е.А., Дроздова О.М. Аэрогенный механизм передачи больничных патогенов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(4):97-103. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-97-103>
18. Zemouri C., Awad S.F., Volgenant C.M.C., Crielaard W., Laheij A.M.G.A., de Soet J.J. Modeling of the Transmission of Coronavirus, Measles Virus, Influenza Virus, Mycobacterium tuberculosis, and Legionella pneumophila in Dental Clinics. *J. Dent. Res*. 2020;99(10):1192-1198. <https://doi.org/10.1177/0022034520940288>
19. Komperda J., Peyvan A., Li D., Kashir B., Yarin A.L., Megaridis C.M., Mirbod P., Paprotny I., Cooper L.F., Rowan S., Stanford C., Mashayek F. Computer simulation of the SARS-CoV-2 contamination risk in a large dental clinic. *Phys Fluids* (1994). 2021;33(3):033328. <https://doi.org/10.1063/5.0043934>
20. Vernon J.J., Black E.V.I., Dennis T., Devine D.A., Fletcher L., Wood D.J., Nattress B.R. Dental Mitigation Strategies to Reduce Aerosolization of SARS-CoV-2. *J. Dent. Res*. 2021;100(13):1461-1467. <https://doi.org/10.1177/00220345211032885>
21. Krupovic M., Bamford D.H. Virus evolution: how far does the double beta-barrel viral lineage extend? *Nat. Rev. Microbiol*. 2008;6(12):941-948. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2033>
22. Vernon J.J., Black E.V.I., Dennis T., Devine D.A., Fletcher L., Wood D.J., Nattress B.R. Dental Mitigation Strategies to Reduce Aerosolization of SARS-CoV-2. *J. Dent. Res*. 2021;100(13):1461-1467. <https://doi.org/10.1177/00220345211032885>
23. Yoon J.G., Yoon J., Song J.Y., Yoon S.Y., Lim C.S., Seong H., Noh J.Y., Cheong H.J., Kim W.J. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *J. Korean Med. Sci*. 2020;35(20):e195. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e195>
24. Ionescu A.C., Brambilla E., Manzoli L., Orsini G., Gentili V., Rizzo R. Aerosols modification with H2O2 reduces airborne contamination by dental handpieces. *J. Oral Microbiol*. 2021;13(1):1881361. <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.1881361>

## References:

- Petersen PE, Kuzmina EM. Prevalence of dental diseases. Risk factors and oral health. The main problems of public health. *Dentalforum*. 2017;1:2-11. (In Russ).
- Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019)*. Seattle: Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020.
- Analysis of the dental services market in Russia in 2017-2021, forecast for 2022-2026. *Market prospects in the context of sanctions*. BusinesStat, 2022 (In Russ.).
- Jain M, Mathur A, Mathur A, Mukhi PU, Ahire M, Pingal C. Qualitative and quantitative analysis of bacterial aerosols in dental clinical settings: Risk exposure towards dentist, auxiliary staff, and patients. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(2):1003-1008. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_863\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_863_19)
- Innes N, Johnson IG, Al-Yaseen W, Harris R, Jones R, Kc S, McGregor S, Robertson M, Wade WG, Gallagher JE. A systematic review of droplet and aerosol generation in dentistry. *J Dent*. 2021;105:103556. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103556>
- Gallagher JE, K C S, Johnson IG, Al-Yaseen W, Jones R, McGregor S, Robertson M, Harris R, Innes N, Wade WG. A systematic review of contamination (aerosol, splatter and droplet generation) associated with oral surgery and its relevance to COVID-19. *BDJ Open*. 2020;6:25. <https://doi.org/10.1038/s41405-020-00053-2>
- Silin AV, Zueva LP, Satygo EA, Molchanovskaya MA. Epidemiological features and infection control in COVID-19 in dental practice (scientific review). *Preventive and clinical medicine*. 2020;2 (75):5-10. (In Russ).
- Yatsyshina SB, Mamoshina MV, Yelkina MA, Sharukho GV, Raspopova YU, Folmer AYA, Agapov KA, Vladimirov IM, Zubareva OV, Novikova IS, Bondareva OB, Gil VA, Kozlovskikh DN, Romanov SV, Dikonskaya OV, Ponomareva AV, Chistyakova IV, Kochneva NI, Yurovskikh AI, Kadnikova EP, Kilyachina AS, Luchinina SV, Kosareva RR, Chirkova GG, Valeullina NN, Lebedeva LA, Detkovskaya TN, Abbasova EI, Romanova OB, Pyatyrova EV. The prevalence of SARS, influenza and COVID-19 pathogens in people without symptoms of respiratory infection. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(4):383-396. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-152> (In Russ.).
- World Health Organization. 2020. *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions* [accessed 2023 Jan 29]. Scientific Brief. WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Transmission\_modes/2020.3. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>. Accessed: May 15, 2023.
- Turkistani KA, Turkistani KA. Dental Risks and Precautions during COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020; 21;10(5):540-548. [https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD\\_295\\_20](https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_295_20)
- Matys J, Grzech-Leśniak K. Dental Aerosol as a Hazard Risk for Dental Workers. *Materials (Basel)*. 2020;13(22):5109. <https://doi.org/10.3390/ma13225109>
- CDC Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>. Accessed: May 15, 2023.
- Aerogenic mechanism of infection transmission* / E. B. Brusina, edit. Kemerovo: KemSMU, 2022. 171 p. (In Russ.).
- Jackson T, Deibert D, Wyatt G, Durand-Moreau Q, Adishes A, Khunti K, Khunti S, Smith S, Chan XHS, Ross L, Roberts N, Toomey E, Greenhalgh T, Arora I, Black SM, Drake J, Syam N, Temple R, Straube S. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000730. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000730>
- Jain M, Mathur A, Mathur A, Mukhi PU, Ahire M, Pingal C. Qualitative and quantitative analysis of bacterial aerosols in dental clinical settings: Risk exposure towards dentist, auxiliary staff, and patients. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(2):1003-1008. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_863\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_863_19)
- Ivanov DYU, Drozdova OM. Epidemiological characteristics of acute respiratory infections in medical workers of dental clinics. *Fundamental and clinical medicine*. 2021;6(4):90-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-90-97>
- Brusina EB, Chezganova EA, Drozdova OM. Aerogenic mechanism of transmission of hospital pathogens/ *Fundamental and clinical medicine*. 2020.5(4): 97-103. (in Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-97-103>
- Zemouri C, Awad SF, Volgenant CMC, Crielgaard W, Laheij AMGA, de Soet JJ. Modeling of the Transmission of Coronaviruses, Measles Virus, Influenza Virus, Mycobacterium tuberculosis, and Legionella pneumophila in Dental Clinics. *J Dent Res*. 2020;99(10):1192-1198. <https://doi.org/10.1177/0022034520940288>
- Komperda J, Peyvan A, Li D, Kashir B, Yarin AL, Megaridis CM, Mirbod P, Paprotny I, Cooper LF, Rowan S, Stanford C, Mashayek F. Computer simulation of the SARS-CoV-2 contamination risk in a large dental clinic. *Phys Fluids (1994)*. 2021;33(3):033328. <https://doi.org/10.1063/5.0043934>
- Vernon JJ, Black EVI, Dennis T, Devine DA, Fletcher L, Wood DJ, Nattress BR. Dental Mitigation Strategies to Reduce Aerosolization of SARS-CoV-2. *J Dent Res*. 2021;100(13):1461-1467. <https://doi.org/10.1177/00220345211032885>
- Krupovic M, Bamford DH. Virus evolution: how far does the double beta-barrel viral lineage extend? *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(12):941-948. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2033>
- Vernon JJ, Black EVI, Dennis T, Devine DA, Fletcher L, Wood DJ, Nattress BR. Dental Mitigation Strategies to Reduce Aerosolization of SARS-CoV-2. *J Dent Res*. 2021 Dec;100(13):1461-1467. <https://doi.org/10.1177/00220345211032885>.
- Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *J Korean Med Sci*. 2020;35(20):e195. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e195>
- Ionescu AC, Brambilla E, Manzoli L, Orsini G, Gentili V, Rizzo R. Aerosols modification with H2O2 reduces airborne contamination by dental handpieces. *J Oral Microbiol*. 2021;13(1):1881361. <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.1881361>.

## Сведения об авторах

**Иванов Данил Юрьевич**, 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:** организация и контроль проведения эксперимента, отбор проб, анализ полученных результатов, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-8584-9219

**Дроздова Ольга Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

## Authors

**Dr. Danil Yu. Ivanov**, 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; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-8584-9219

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

**ORCID:** 0000-0001-9380-0901

Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения работы, анализ результатов, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

**ORCID:** 0000-0001-9380-0901

**Захарова Юлия Викторовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** проведение микробиологических исследований, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

**ORCID:** 0000-0002-3475-9125

**Тё Елена Александровна**, Заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** участие в проведении экспериментального моделирования, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

**ORCID:** 0000-0002-9851-1604

**Шелепанова Ольга Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** участие в проведении экспериментального моделирования, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

**ORCID:** 0000-0002-8421-6997

Статья поступила: 04.05.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

**Prof. Yulia V. Zakharova**, MD, DSc, Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the experiments; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-3475-9125

**Prof. Elena A. Te**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the experimental modeling.

**ORCID:** 0000-0002-9851-1604

**Dr. Olga A. Shelepanova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the experimental modeling.

**ORCID:** 0000-0002-8421-6997

Received: 04.05.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616-006(571.13)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-77-86>

# РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА ОНКОПАТОЛОГИИ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

КРУЧ О.Н., ТУРЧАНИНОВ Д.В., ВИЛЬМС Е.А. \*, ШИРЛИНА Н.Г.

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

## Резюме

**Цель исследования.** Оценка распространённости основных поведенческих и биологических факторов риска онкопатологии в различных группах населения Омской области.

**Материалы и методы.** Выборка из жителей Омской области ( $n = 542$ ) включала лиц в возрасте от 18 до 83 лет. Исследование проводилось методом активного опроса в форме интервью по «Форме № 2 – питание» Росстага, дополнительно использовались опросник 24-часового (суточного) воспроизведения питания, опросник частоты потребления пищевых продуктов, блок вопросов о пищевых привычках и состоянии здоровья. Дизайн исследования описательное, поперечное эпидемиологическое исследование. Материалы исследования собраны в 2019-2021 гг. Оценивались пищевые факторы, табакокурение, избыточное употребление алкоголя, гиподинамия, семейный анамнез, избыточная масса тела.

**Результаты.** Хотя бы один из изученных факторов имелся у  $80,1 \pm 1,7\%$  взрослого населения, в т.ч. у  $84,9\%$  мужчин и  $76,3\%$  женщин ( $p = 0,030$ ). Определены наиболее часто встречающиеся факторы: избыточное употребление (более 500 г/нед) красного и переработанного мяса ( $55,8 \pm 2,1\%$ ), избыточная масса тела ( $53,6 \pm 2,1\%$ ), избыточное потребление пищевой соли ( $44,2 \pm 2,1\%$ ), частое употребление алкоголя ( $39,3 \pm 2,1\%$ ), низкая физическая активность ( $29,8 \pm 2,1\%$ ).

Фактор курения встречался чаще в популяции мужчин ( $37,0 \pm 3,13\%$ ). Хотя в целом потребление алкоголя было ниже среднероссийских показателей, избыточное потребление алкоголя было выявлено у  $21,9\%$  мужчин и у  $12,8\%$  жен-

щин. Сочетание курения и вредного употребления алкоголя в мужской популяции фигурировало значительно чаще ( $у 26,8 \pm 2,1\%$ ).

Удельный вес лиц с потреблением свежих овощей и фруктов менее 500 г/сут (включая картофель) составил  $42,6 \pm 2,12\%$ . Содержание в рационе пищевых волокон в количестве менее 20 г/сут отмечено у  $57,8 \pm 2,1\%$ . У мужчин среднесуточное потребление соли было выше в сравнении с женщинами (6,24 г и 5,20 г соответственно;  $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Распространённость факторов риска онкопатологии среди жителей Омской области оценена как высокая. Полученные данные необходимы для функционирования информационно-подсистемы эпидемиологического надзора за онкопатологией на региональном уровне и организации комплекса мер первичной профилактики.

**Ключевые слова:** онкопатология, злокачественные новообразования, факторы риска, взрослое население, пищевые привычки, Омская область.

### 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 №056-00044-23-00, проект «Разработка риск-ориентированных технологий многоуровневой профилактики алиментарно-зависимых социально-значимых болезней».

### Для цитирования:

Круч О.Н., Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Ширлина Н.Г. Распространённость факторов риска онкопатологии среди жителей Омской области. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 77-86. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-77-86>

### \*Корреспонденцию адресовать:

Вильмс Елена Анатольевна, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д 12, E-mail: wilms26@yandex.ru

© Круч О.Н. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# PREVALENCE OF CANCER RISK FACTORS AMONG THE RESIDENTS OF THE OMSK REGION

OLGA N. KRUCH, DENIS V. TURCHANINOV, ELENA A. VILMS \*, NATALIA G. SHIRLINA

*Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*

## English ▶

## Abstract

**Aim.** To assessment the prevalence of cancer risk factors in various population groups of the Omsk region.

**Materials and Methods.** The descriptive, cross-sectional epidemiological study included residents of the Omsk region (n = 542) aged 18 to 83 years. To obtain the data, we performed a survey which included questionnaires on the daily patterns and frequency of food consumption, eating habits, and health status. In addition, we assessed the prevalence of smoking, alcohol consumption, physical activity, family history of cancer, overweight.

**Results.** At least one of the studied risk factors was present in 80.1 ± 1.7% of the adult population, including 84.9% of men and 76.3% of women (p = 0.030). The most common factors were: excessive consumption (> 500 g/week) of red and processed meat (55.8 ± 2.1%), overweight (53.6 ± 2.1%), excessive consumption of dietary salt (44.2 ± 2.1%), frequent alcohol consumption (39.3 ± 2.1%), and low physical activity (29.8 ± 2.1%). The smoking was more prevalent in the male population (37.0 ± 3.13%). Although overall alcohol consumption was below the Russian average, excessive alco-

hol consumption was still found in 21.9% of men and 12.8% of women. The combination of smoking and excessive consumption of alcohol was also more frequent in male population (26.8 ± 2.1%). The proportion of people with consumption of fresh vegetables and fruits < 500 g/day (including potatoes) was 42.6 ± 2.12%. The content of dietary fiber in the diet in an amount < 20 g/day was noted in 57.8 ± 2.1% of the study participants. In men, the average daily salt intake was significantly higher compared to women (6.24 g and 5.20 g, respectively; p = 0.001).

**Conclusion.** The prevalence of cancer risk factors among the residents of the Omsk region was assessed as high and generally does not tend to decrease.

**Keywords:** cancer, malignant neoplasms, risk factors, adult population, eating habits, Omsk region.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

The study was financially supported by the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00044-23-00 "Development of risk-focused prevention of alimentary-dependent diseases».

### For citation:

Olga N. Kruch, Denis V. Turchaninov, Elena A. Vilms, Natalia G. Shirlina. Prevalence of oncopatology risk factors among residents of the Omsk region. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2023;8(2): 77-86. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-77-86>

### \*Corresponding author:

Dr. Elena A. Vilms, 12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation, E-mail: [wilms26@yandex.ru](mailto:wilms26@yandex.ru)

© Olga N. Kruch, et al.

## Введение

Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества, поскольку является второй причиной глобальной смертности населения [1]. Результаты анализа работ отечественных и зарубежных исследователей позволяют считать её одной из наиболее актуальных медико-социальных и экономических проблем как в развитых,

так и в развивающихся странах [2, 3]. Доминирующую роль в этиологии злокачественных новообразований играют факторы окружающей среды и образ жизни человека. Согласно результатам популяционных эпидемиологических исследований, до 70% случаев онкологической заболеваемости ассоциированы с четырьмя факторами риска: табакокурением, избыточным потреблением алкоголя, избыточной

массой тела, недостаточным уровнем физической активности [4].

Факторы образа жизни имеют место в развитии онкологических заболеваний, в том числе таких, как рак легких, колоректальный рак, рак предстательной железы и молочной железы. Такие факторы риска, как табакокурение, избыточный вес, нерациональное питание и отсутствие физической активности являются причиной большинства смертей от рака [3, 5]. Учитывая, что ряд онкологических заболеваний имеют общие причины возникновения, особый интерес представляет изучение распространенности факторов, несущих наибольший риск и потенциально устранимых: таких как активное и пассивное табакокурение, избыточное потребление алкоголя, избыточная масса тела, употребление в пищу красного и переработанного мяса, недостаточное потребление овощей и фруктов, недостаточный уровень физической активности, инфицированность онкогенными вирусами [4].

Колебания в показателях смертности в различных регионах, в том числе от неинфекционных заболеваний в целом, зависят от многих причин: распространенность факторов риска, социально-экономическое развитие страны, климат, загрязнение окружающей среды, финансирование и принципы организации системы здравоохранения [1].

Вышесказанное делает актуальными регионально-ориентированные эпидемиологические исследования, поскольку получаемые в них данные позволяют адекватно оценить масштаб проблемы, дают возможность определить удельный вклад и силу влияния отдельных факторов, являются основой для формирования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за патологией, что существенно влияет на эффективность организации профилактики.

## Цель исследования

Оценка распространённости основных поведенческих и биологических факторов риска онкопатологии в различных группах населения Омской области.

## Материалы и методы

Объектом исследования являлись жители Омской области. Сформирована репрезентативная стратифицированная выборка (n=542), которая включала лиц в возрасте от 18 до 83

лет, медиана возраста составила 40 (26; 47) лет. По полу участники исследования распределились следующим образом: мужчины 43,9% (n=238), женщины – 56,1% (n= 304). Жители города составляли 70,1%, проживающие в сельской местности – 29,9%. Лица с диагнозом «онкологические заболевания» в анамнезе составили 2,3% среди опрошенных, что соответствует частоте онкопатологии в российской популяции (p=0,782).

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

*Дизайн исследования* описательное, поперечное эпидемиологическое исследование. Материалы исследования собраны в 2019-2021 гг.

Исследование проводилось методом активного опроса в форме интервью. Интервьюер заполнял индивидуальные опросники «Форма № 2 – питание» Росстата, используемые для выборочного наблюдения рациона питания. Форма включала разделы о характеристике деятельности, состоянии здоровья, рационе питания, физической активности и т.д. Дополнительно использовался опросник 24-часового (суточного) воспроизведения питания [6], опросник частоты потребления пищевых продуктов [7], блок вопросов о питании, пищевых привычках и состоянии здоровья из комплекса анкет для социологических исследований здоровья населения [8]. В настоящем исследовании были проанализированы разделы, содержащие информацию о факторах риска развития онкопатологии.

На материалах, полученных с использованием опросников, проведён анализ пищевого поступления нутриентов расчётным методом. Результаты анализа давалась индивидуализированная оценка в соответствии с нормами физиологической потребности в нутриентах [9].

Для статистического анализа данных использован табличный редактор MS Excel и программное средство «Statistica» (версия 6). Критический уровень значимости (p) для процедур статистической обработки установлен равным 0,05. Характер распределения количественных данных проверяли критериями Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели выражены с помощью медианы (P50) и межквартильного размаха (P25; P75), статистическую значимость их различий в двух незави-

**Таблица 1.**

Распространённость основных поведенческих и биологических факторов риска онкопатологии у населения Омской области (на 100 опрошенных, 2019-2021 гг.).

**Table 1.**

Prevalence of cancer risk factors in the population of the Omsk region (per 100 respondents, 2019-2021).

№	Признак/ <i>sign</i>	Всего <i>Total</i> , n = 542 % ± m	Мужчины <i>Men</i> n = 238 % ± m	Женщины <i>Women</i> n = 304 % ± m	φ, p
1	Табачокурение / <i>Tobacco smoking</i> - в т.ч. более 10 сигарет в сутки / - incl. > 10 cigarettes per day	23,9 ± 1,83  8,1 ± 1,17	37,0 ± 3,13  15,1 ± 2,32	13,8 ± 1,98  2,6 ± 0,91	6,315 p < 0,001 5,480 p < 0,001
2	Употребление алкоголя / <i>Alcohol consumption</i> - несколько раз в месяц / <i>several times a month</i> - несколько раз в неделю / <i>a few times a week</i> - избыточное потребление алкоголя / <i>excessive alcohol consumption</i>	39,3 ± 2,1  12,6 ± 1,43  16,7 ± 1,63	52,3 ± 3,24  18,1 ± 2,5  21,9 ± 2,68	33,6 ± 2,71  10,2 ± 1,74  12,8 ± 1,91	4,393 p < 0,001 2,643 p = 0,004 2,833 p = 0,002
3	Сочетание курения и регулярного употребления алкоголя / <i>Combination of smoking and regular alcohol consumption</i>	13,6 ± 1,47	26,8 ± 2,87	7,9 ± 1,55	5,990 p < 0,001
4	Употребление красного мяса ежедневно или несколько раз в неделю / <i>Eating red meat daily or several times a week</i>	42,1 ± 2,12	47,1 ± 3,24	39,9 ± 2,81	1,680 p = 0,046
5	Употребление обработанного мяса ежедневно или несколько раз в неделю / <i>Eating processed meat daily or several times a week</i>	28,0 ± 1,93	34,5 ± 3,08	23,0 ± 2,41	2,949 p = 0,001
6	Избыточное употребление (>500 г/ нед.) красного и переработанного мяса / <i>Excessive consumption (&gt;500 g/week) of red and processed meat</i>	55,8 ± 2,13	70,7 ± 2,95	45,1 ± 2,85	6,066 p < 0,001
7	Употребление солений и маринованных овощей / <i>Consuming pickles and pickled vegetables</i> - несколько раз в месяц / <i>several times a month</i> - несколько раз в неделю / <i>several times a week</i>	49,8 ± 2,15  13,3 ± 1,46	54,6 ± 3,32  15,1 ± 2,32	46,0 ± 2,86  11,8 ± 1,84	1,990 p = 0,023 1,155 p = 0,18
8	Употребление копчёных мясных изделий / <i>The use of smoked meat products</i> - несколько раз в месяц / <i>several times a month</i> - несколько раз в неделю / <i>several times a week</i>	36,9 ± 2,07  8,5 ± 1,2	39,3 ± 3,7  12,6 ± 2,15	35,2 ± 2,74  5,3 ± 1,28	0,980 p = 0,354 3,017 p < 0,001
9	Употребление копчёной птицы / <i>Eating smoked poultry</i> - несколько раз в месяц / <i>several times a month</i> - несколько раз в неделю / <i>several times a week</i>	28,8 ± 1,95  8,5 ± 1,2	32,8 ± 3,04  10,1 ± 1,95	25,6 ± 2,5  7,2 ± 1,48	1,833 p = 0,033 1,196 p = 0,165

10	Употребление солёной, копчёной рыбы / <i>Eating salted, smoked fish</i> – несколько раз в месяц / <i>several times a month</i>	23,3 ± 1,82	26,1 ± 2,85	23,0 ± 2,41	0,833
	– несколько раз в неделю / <i>several times a week</i>	3,3 ± 0,77	3,4 ± 1,17	3,3 ± 1,02	p = 0,427 0,064 p = 0,895
11	Употребление чипсов, сухариков, снеков / <i>Eating of chips, crackers, snacks</i> – несколько раз в месяц / <i>several times a month</i>	18,4 ± 1,66	19,3 ± 2,56	17,8 ± 2,19	0,446
	– несколько раз в неделю / <i>several times a week</i>	1,8 ± 0,57	1,7 ± 0,84	2,0 ± 0,8	p = 0,319 0,257 p = 0,615
12	Избыточное потребление соли (> 5 г в неделю) / <i>Excessive salt intake (&gt; 5 g per week)</i>	44,2 ± 2,13	52,7 ± 3,24	38,1 ± 2,79	3,401 p < 0,001
13	Низкая физическая активность / <i>Low physical activity</i> – более 7 часов в сутки сидя / <i>more than 7 hours a day sitting</i>	29,8 ± 1,96	37,9 ± 3,14	26,3 ± 2,53	2,882 p = 0,001
14	Избыточная масса тела (ИМТ>25) / <i>Overweight (BMI&gt;25)</i>	53,6 ± 2,14	56,2 ± 3,22	52,4 ± 2,86	0,882
	– в т.ч. ожирение (ИМТ > 30) / <i>including obesity (BMI &gt; 30)</i>	22,5 ± 1,79	19,6 ± 2,57	23,8 ± 2,44	p = 0,42 1,178 p = 0,189
15	Онкопатология в семейном анамнезе / <i>Family history of cancer</i>	22,0 ± 1,78	14,5 ± 2,28	27,6 ± 2,56	3,755 p < 0,001

симых группах проверяли с помощью U-критерия. Выражением вида «10,0±1,2%» обозначались относительные показатели и их стандартные ошибки. Значимость их различий при сравнении проверяли с помощью метода углового преобразования Фишера.

## Результаты

Распространенность основных факторов риска развития онкологических болезней, в том числе среди мужского и женского населения представлена в **таблице 1**.

**Курение.** Табакокурение является одной из наиболее важных предотвратимых причин развития онкопатологии, в мире на его долю приходится до 30% всех смертей от рака [5]. В литературе достаточно освещён вопрос о взаимосвязи между курением табака и заболеваемостью раком лёгкого, желудка, гортани, органов ротовой полости, печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря [10, 11].

На момент исследования 76,1 ± 1,83% опрошенных являлись некурящими, однако четверть из них ранее курили и бросили. Фактор курения встречался чаще в популяции мужчин (37,0 ± 3,13%). При анализе интенсивности табакокурения выяснилось, что 73,8 ± 3,87% опрошенных курильщики делают это ежедневно, при этом треть курильщиков (33,8 ± 4,16%) выкури-

вает более 10 сигарет в сутки. Важным фактором, влияющим на риск развития злокачественных новообразований, является продолжительность курения [11]. Так, средний стаж курения для анализируемой популяции составил 15,4 лет (17,5 лет у мужчин и 12,8 лет у женщин).

**Алкоголь.** Международным агентством по изучению рака алкоголь классифицируется как канцероген. Потребление алкоголя увеличивает риск многочисленных видов рака, в том числе печени, пищевода, глотки, полости рта, гортани, молочной железы и колоректального рака в зависимости от дозы. Распространённость употребления алкогольных напитков составила 65,7 ± 2,04%. Доля лиц, употреблявших алкогольные напитки в течение последнего года, составила 79,4 ± 1,74%, употреблявших несколько раз в месяц – 39,3%, в неделю – 12,6%. Меньшими объёмами потребления алкоголя характеризовались женская популяция. Преобладающим видом алкогольных напитков у женщин оказалось вино (45,5 ± 2,86%) у представителей мужской популяции – пиво (35,9 ± 3,11%) и крепкие спиртные напитки – 30,7 ± 2,99%. Избыточное потребление алкоголя (для мужчин – 168 г, для женщин – 84 г и более в неделю в пересчёте на чистый этанол) [4] было выявлено у 21,9% мужчин и 12,8% участвующих в опросе женщин.

В целом потребление алкоголя оказалось ниже среднероссийских показателей (по данным Минздрава России за 2021 г. на душу населения в России среди граждан старше 15 лет – 10,8 л) и составило в среднем 4,53 л этанола в год на человека [12].

Считается, что табакокурение и злоупотребление алкоголем способствуют развитию злокачественных новообразований верхних дыхательных и пищеварительных органов (полости рта, языка, глотки, гортани, пищевода и желудка) не только путём прямого воздействия, но и формирования сопутствующих этим вредным привычкам пищевой недостаточности и витаминного голодания [2]. Учитывая синергизм между канцерогенным эффектом табака и потреблением алкоголя, проведена оценка распространённости избыточного потребления алкоголя и курения одновременно. Фактор сочетания курения и регулярного употребления алкоголя присутствовал у 13,6% представителей популяции. Однако в мужской популяции этот фактор фигурировал значительно чаще – 26,8%, в то время как среди женщин – 7,9 %.

*Питание.* Наибольшее количество сообщений о факторах риска онкопатологии, наряду с курением, посвящено особенностям питания населения [2]. Питание является вторым по значимости фактором канцерогенеза после курения, связанным с 30% случаев рака в развитых странах и с 20% случаев рака в развивающихся странах. [11].

В исследованиях изучены величины рисков, связанные с такими компонентами рациона, как мясные и обработанные продукты, пищевые волокна, свежие фрукты и овощи, молоко, флавоноиды, кальций и витамин D, фолаты. Состав продуктов, режим питания, величины потребления питательных веществ, микроэлементов, могут обеспечить определённую степень защиты от ряда злокачественных новообразований [5, 13, 14].

По результатам анкетирования оценивалась частота употребления продуктов – источников пищевых волокон. Установлено, что продукты, которые должны составлять основу рациона питания, имелись в рационе далеко не у всех представителей популяции. Например, крупы, макаронные изделия и каши присутствовали в ежедневном меню у 87,0% опрошенных, овощи (свежие, приготовленные) – у 68,6%, фрукты свежие – у 52,0% опрошенных.

Учитывая значимость присутствия в рационе в достаточном количестве именно свежих

овощей и фруктов, были определены величины их среднесуточного потребления. Суммарное количество свежих овощей и фруктов в рационе не соответствовало рекомендуемому уровню и составляло  $287,4 \pm 21,8$  г/сут. Причём доля лиц с неоптимальным потреблением свежих овощей и фруктов (менее 500 граммов в день, включая картофель) оказалась достаточно велика –  $42,6 \pm 2,1\%$ .

Установлено, что  $57,8 \pm 2,1\%$  опрошенных не выполняли рекомендации по содержанию в рационе пищевых волокон в количестве не менее 20 г/сут. Так, среднее потребление пищевых волокон составило  $18,2 \pm 0,5$  г, в том числе у мужчин  $19,6 \pm 0,8$ , у женщин  $17,2 \pm 0,6$  (р = 0,0536).

Потребление красного и переработанного мяса связано с повышенным риском развития рака пищеварительных органов (кишечника, желудка), предстательной железы, верхних дыхательных путей [14–16]. Международное агентство по изучению рака классифицирует переработанное мясо как канцероген группы 1 для человека [5]. Потенциальный биологический механизм, лежащий в основе этой связи, включает повреждение ДНК вследствие образования в кишечнике нитрозаминов, гетероциклических ароматических аминов и полициклических ароматических углеводородов во время приготовления мяса при высоких температурах [4].

По данным ВОЗ, красным мясом называется мясо млекопитающих животных, обработанным называется мясо, которое прошло процесс соления, копчения, ферментирования, вяления для улучшения вкуса или увеличения срока хранения [17]. Переработанное красное мясо и риск развития рака находятся в более тесной корреляции, чем необработанное красное мясо. Всемирный фонд исследования рака рекомендует употреблять не более 500 граммов красного и переработанного мяса в неделю или же совсем не употреблять переработанное красное мясо [18].

Опрос показал, что ежедневно или несколько раз в неделю употребляют блюда из мяса (отварного, жареного или тушеного)  $66,4 \pm 2,0\%$  респондентов, в том числе блюда, содержащие красное мясо, –  $42,1\%$ . Размер порции мяса обычно превышал 100 граммов более чем у половины участников исследования ( $55,7 \pm 2,13\%$ ). Сочетание частого употребления этого продукта и больших его количеств имело место

у 22,3% опрошенных. Удельный вес лиц, ежедневно употребляющих продукты из обработанного мяса (колбасы, сосиски и пр.), составил 28,0%.

Анализ анкет частоты потребления пищи показал, что медиана потребления мясных продуктов составила 120,5 (71-196) г/сут. Этот показатель был значимо выше среди мужчин (150,6 г/сутки) в сравнении с женщинами (106,7 г/сутки;  $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание и тот факт, что более половины потребляемых населением мясных продуктов составляло красное мясо – 54,2%. Содержание в суточном рационе продуктов и блюд из переработанного мяса (сосиски, колбасы, консервы и пр.) составило 37,0 граммов, или 30,7% потребляемых мясных продуктов. Среднее потребление блюд из красного и поработанного мяса в неделю составило 652,2 г. Таким образом, 70,7% мужчин и 45,1% женщин имели избыточное потребление красного и переработанного мяса.

Авторы также отмечают, что потребление солёных, копчёных и консервированных продуктов является фактором риска рака различных локализаций. Есть основания предполагать, что как само по себе высокое потребление соли (хлорида натрия), так и присутствие в пище компонентов, таких как нитрозамины, нитраты и нитриты, консерванты коррелирует с повышенным риском рака органов пищеварения (пищевода и желудка) [13–15]. Результаты оценки пищевого поведения и пищевых привычек в нашем исследовании показали, что у большинства опрошенных эти группы продуктов присутствуют в питании раз в неделю или реже. Так, наиболее часто в рационе встречаются овощные консервы, а также копчёные мясные изделия и птица, несколько реже – копчёная и солёная рыба. Ещё менее популярными среди населения оказались такие продукты, как картофельные чипсы, сухарики, крендельки и прочие снеки, богатые солью. Разницы между мужчинами и женщинами по частоте потребления обнаружено не было.

Более половины респондентов (55,3 ± 2,14%) ответили, что могут иногда досаливать пищу за столом. Среднее потребление соли в сутки составило 5,63 ± 0,12 г. Потребление выше рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (5 г в сутки) оказалось у 44,2%. У мужчин среднесуточное потребление соли было выше в сравнении с женщинами (6,24 г и 5,20 г соответственно ( $p = 0,001$ )).

Установлено, что высокое содержание жиров в рационе повышает риск развития злокачественных новообразований. Особенно сильные корреляции установлены между животными жирами и риском развития рака молочной железы, толстой кишки, простаты и эндометрия [19]. Анализ рационов показал, что избыточная энергетическая ценность имела у 34,7 ± 3,0% обследованных, потребление общего жира выше величины физиологической потребности у 61,9 ± 2,1%. Также установлено, что содержание транс-изомеров жирных кислот в питании у 17,7 ± 1,6% превышало рекомендуемые величины, у 74,1 ± 1,9% имелся избыток холестерина, насыщенных жирных кислот у 47,8 ± 2,1%. При этом имеется недостаточное потребление фосфолипидов отмечено у 37,6 ± 2,1%, полиненасыщенных жирных кислот – у 44,4 ± 2,1%.

*Низкая физическая активность.* Снижение физической активности связано с повышенным риском развития рака и, по мнению учёных, малоподвижный образ жизни связан с 5% случаев смерти от рака [5]. Однако оптимальная продолжительность, интенсивность и частота физической активности, которые могут обеспечить защиту от рака, неизвестны.

Почти треть опрошенных (29,8%) отметили, что находятся в положении сидя более 7 часов в день.

*Избыточная масса тела.* Избыточная масса тела и ожирение тесно связаны с такими поведенческими факторами риска, как низкая физическая активность и пищевые привычки. Вместе с тем, ожирение является сложно корригируемым фактором риска, в отношении которого меры популяционной профилактики не столь эффективны [20].

В наши дни признаются зависимыми от ожирения злокачественные новообразования десяти локализаций: молочные железы, эндометрий и яичники у женщин, предстательная железа у мужчин, а также толстая кишка, почки, поджелудочная железа, печень и желчный пузырь независимо от пола. Взаимосвязь ожирения с риском развития онкопатологии имеет наибольшую доказательную базу в отношении колоректального рака, постменопаузального рака молочной железы и рака эндометрия [21].

В изучаемой популяции удалось установить, что избыточная масса тела имеется у 53,6% участников исследования, из которых 42% – люди с ожирением. Результаты анализа показали, что доля лиц с избыточной массой тела

выше среди мужчин, имеющих ожирение, среди женщин, однако, различия статистически не значимы.

О наличии диагноза «онкологическое заболевание» у родственников утвердительно ответили 22,0% опрошенных. Этот фактор гораздо чаще фигурировал в семейном анамнезе у женщин, что, по всей видимости, не показывает истинную распространённость, а демонстрирует тот факт, что женщины больше обращают внимание на вопросы, связанные со здоровьем.

В целом наличие хотя бы одного из обсуждаемых выше факторов отмечено у  $80,1 \pm 1,7\%$  взрослого населения, в т.ч. у 84,9% мужчин и 76,3% – у женщин ( $\phi = 2,527$ ;  $p = 0,0298$ ). Проведённый анализ показал, что из 18 исследованных факторов риска в целом у населения одновременно имелись 5 (4; 6) факторов риска, в том числе у мужчин – 6 (5; 7) факторов, у женщин – 5 (4; 6), различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Результаты исследования демонстрируют высокую частоту распространённости факторов риска в популяции жителей Омской области, которая выше среди лиц мужского пола.

Распространённость достаточно большого числа признаков, являющихся факторами риска неинфекционных заболеваний, оценивалась во многих наблюдательных многоцентровых исследованиях. Полученные нами результаты оценки распространённости таких факторов, как курение, потребление пищевых волокон, низкая физическая активность, структура потребления алкоголя согласуется с результатами исследований, в которых применялись схожие методы оценки. По некоторым показателям имелись и расхождения: доля лиц с избыточным потреблением алкоголя в нашем исследовании оказалась намного выше показателя в аналогичных работах. Так, исследования Каприна А.Д. и соавт. выявили показатель избыточного потребления алкоголя 6,3% у мужчин и 3,8% у женщин [4]. Результаты оценок распространённости низкой физической активности в популяции также разноречивы: 38,0% в работе Каприна А.Д. и соавт. [4]., в настоящем исследовании – несколько ниже.

Представляет интерес не только информация о распространённости того или иного фактора, но и об их комбинации. Это даёт возможность выделить группы риска, в которые логично включать лиц с несколькими или множественными факторами риска. Информация об этом обсуждается в публикации Пасечник О.А. и соавт. [22]. В частности, один ФР имели 44,8% населения, два ФР – 27,3%, три и более – 5,7% населения.

Безусловно, такая информация должна формироваться и анализироваться уже применительно к конкретным нозологическим формам рака. В исследовании Д.В. Турчанинова с соавт. [23] на той же популяции, что исследована и нами, но в 2005–2013 гг., удельный вклад в формирование онкопатологии («сила влияния» факторов, выраженная в процентах) у населения Западной Сибири был оценён следующим образом: пищевые факторы – 32%, вредное употребление алкоголя – 12% и курение – 12%, низкая физическая активность – 3%, стрессовые ситуации – 8%. Остальной вклад (33%) был за неорганизованными (не включёнными в анализ данного исследования) факторами.

Несовпадение результатов в исследованиях, выполняемых разными авторами, но с одинаковыми целью и задачами, говорит о необходимости совершенствования методологии организации подобного рода исследований, учёта и критической оценки результатов разных исследователей.

Ограничения настоящего исследования преимущественно определялись недостатками использованных социологических методов, кроме того, в ряде случаев могли быть использованы критерии (определения) факторов риска не из числа рекомендованных международными исследовательскими группами и федеральными методическими рекомендациями.

## Заключение

Распространённость факторов риска онкопатологии среди жителей Омской области оценена как высокая. Полученные данные необходимы для функционирования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за онкопатологией на региональном уровне и организации комплекса мер первичной профилактики.

## Литература:

1. Самородская И.В., Ларина В.Н., Бойцов С.А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):32-38. <https://doi.org/10.17116/profmed201821132-38>
2. Грищенко С.В., Седаков И.Е., Грищенко И.И., Дмуховская Е.А., Федосеева И.С., Зорькина А.В., Соловьёв Е.Б., Якимова К.А., Бурмак М.С., Минаков Д.Г., Симакопуло В.А., Скляров Е.В. Эпидемиология, нозогеография, факторы риска и меры профилактики

- злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в современных условиях. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020;24(1):113-121.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
  - Каприн А.Д., Чиссов В.И., Александрова Л.М., Старинский В.В. Ассоциация поведенческих факторов риска с развитием злокачественных новообразований. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):109-117. <https://doi.org/10.17116/profmed202124021109>
  - Друк И.В., Семенова Е.В., Логинова Е.Н., Кореннова О.Ю., Семенкин А.А., Лялюкова Е.А., Надей Е.В. Факторы риска развития онкопатологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;205(9):116-128. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-116-128>
  - Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания*. Методические рекомендации. М.: ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии, 2016. Ссылка активна на 10.03.23. <https://www.ion.ru/index.php/2017-06-01-14-20-10/2017-06-01-14-24-14/2016>
  - Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. *Питание человека: (Основы нутрициологии)*. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 572 с.
  - Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В., Брусенцова А.В., Карпов А.М., Вейних П.А. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: методические рекомендации МР 5.1/5.2.012-04. Омск: ФГУ ЦГСЭН Омской области, 2004. 52 с.
  - Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21*. М.: Роспотребнадзор, 2021. 72 с.
  - Pandeya N., Wilson L.F., Bain C.J., Martin K.L., Webb P.M., Whiteman D.C. Cancers in Australia in 2010 attributable to tobacco smoke. *Aust. N. Z. J. Public Health*. 2015;39(5):464-470. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12446>
  - Брусина Е.Б., Магарилл Ю.А., Кутихин А.Г. *Эпидемиология рака*. Кемерово: КемГМА: 2011 176 с.
  - Обращение Михаила Мурашко по случаю десятилетия Первой глобальной конференции по неинфекционным заболеваниям*. 2021. Ссылка активна на 15.02.2023. <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/04/29/16548-obraschenie-mihaila-murashko-po-slu-chayu-desyatiletia-pervoy-globalnoy-konferentsii-po-neinfektsionnym-zabolevaniyam>
  - Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893-907. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>
  - Karimi P, Islami F., Anandasabapathy S., Freedman N.D., Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700-713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
  - Chiu B.C., Ji B.T., Dai Q., Gridley G., McLaughlin J.K., Gao Y.T., Fraumeni J.F.Jr, Chow W.H. Dietary factors and risk of colon cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003;12(3):201-208.
  - Шаньгина О.В., Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Питание и рак верхних дыхательных и пищеварительных органов. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(S):292.
  - WHO. *Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat*. Ссылка активна на 15.02.2023. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>
  - Red meat and human health: impact on risk of cancer, CVD, T2DM and mortality*. 2020. Ссылка активна на 15.02.2023. <https://sigmanutrition.com/red-meat/>
  - Kushi L.H., Doyle C., McCullough M., Rock C.L., Demark-Wahnefried W., Bandera E.V., Gapstur S., Patel A.V., Andrews K., Gansler T.; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J. Clin.* 2012;62(1):30-67. <https://doi.org/10.3322/caac.20140>
  - Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Карамнова Н.С., Максимов С.А., Доценко А.Н., Концевая А.В., Драпкина О.М. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):56-66. <https://doi.org/10.17116/profmed20202305156>
  - Салухов В.В., Кадин Д.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2019;4:94-102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>
  - Пасечник О.А., Ширлина Н.Г., Щербанов Д.В., Блох А.И. Распространенность факторов риска развития колоректального рака среди жителей в Омской области. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;6:64. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25567>
  - Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Боярская Л.А., Турчанинова М.С. Воздействие питания и образа жизни на здоровье населения. *Пищевая промышленность*. 2015;1:8-11.

## References:

- Samorodskaya IV, Larina VN, Boytsov SA. Contribution of four groups of noncommunicable diseases to mortality in the Russian Federation in 2015. *The Russian journal of preventive medicine*. 2018;21(1):32-38. (in Russ). <https://doi.org/10.17116/profmed201821132-38>
- Grishchenko SV, Sedakov IE, Grishchenko II, Dmukhovskaya E, Fedoseeva I, Zorkina A, Soloviev E, Yakimova K, Burmak M, Minakov D, Simakopulo V, Sklyarov E. Epidemiology, nosogeography, risk factors and preventive measures for gastrointestinal gastrointestinal education under modern conditions. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020;24(1):113-121. (in Russ).
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [Каприн AD, Чиссов VI, Aleksandrova LM, Starinsky VV. Association of behavioral risk factors with the development of malignant neoplasms. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(2):109-117. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/profmed202124021109>
- Druk IV, Semenova EV, Loginova EN, Korennova OYU, Semyonkin AA, Lyalyukova EA, Nadey EVe. Risk factors of malignancy. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2022;205(9):116-128. (In Russ). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-116-128>
- Sposob otsenki individual'nogo potrebleniya pishchi metodom 24-chasovogo (sutochnogo) vosproizvedeniya pitaniya*. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Federal State Budgetary Institution Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; 2016. (In Russ). Available at : <https://www.ion.ru/index.php/2017-06-01-14-20-10/2017-06-01-14-24-14/2016> Accessed: 10 March, 2023.
- Martinchik AN, Maev IV, Petuhov AB. *Pitanie cheloveka: (Osnovy nutritsiologii)*. Moscow: VUNMC MZ RF; 2002: 572 p. (in Russ).
- Erofeev YuV, Boldyreva MS, Turchaninov DV, Brusentsova AV, Karpov AM, Veynikh PA. *Organizatsiya i metodika provedeniya sotsiologicheskikh issledovaniy zdorov'ya sel'skogo naseleniya dlya informatsionnogo obespecheniya sistema sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa: metodicheskie rekomendatsii MR 5.1/5.2.012-04*. Omsk: FGU TsGSEN Omskoy oblasti; 2004. 52 s. (in Russ).
- Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiyskoy Federatsii: Methodological recommendations MP 2.3.1.0253-21*. Moscow: Rospotrebнадзор; 2021. 72 p. (in Russ).
- Pandeya N, Wilson LF, Bain CJ, Martin KL, Webb PM, Whiteman DC. Cancers in Australia in 2010 attributable to tobacco smoke. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39(5):464-470. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12446>

11. Brusina EB, Magarill YuA, Kutihin AG. *Cancer Epidemiology*. Kemerovo: KemGMA; 2011. 176 p. (In Russ).
12. *Obrashchenie Mikhaila Murashko po sluchayu desyatiletiya Pervoy global'noy konferentsii po neinfektsionnym zabolovaniyam*. 2021. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/04/29/16548-obraschenie-mihaila-murashko-po-sluchayu-desyatiletiya-pervoy-globalnoy-konferentsii-po-neinfektsionnym-zabolovaniyam> (In Russ). Accessed: 10 March, 2023.
13. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):1893-907. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>
14. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
15. Chiu BC, Ji BT, Dai Q, Gridley G, McLaughlin JK, Gao YT, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Dietary factors and risk of colon cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(3):201-208.
16. Shangina OV, Mukeria AF, Zaridze DG. Nutrition and cancer of the upper respiratory and digestive organs. *Research'n practical medicine journal*. 2019;6(S):292 (in Russ).
17. WHO. *Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat*. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>. Accessed: 10 March, 2023.
18. *Red meat and human health: impact on risk of cancer*. 2020. Available at: <https://sigmanutrition.com/red-meat>. Accessed: 10 March, 2023.
19. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):30-67. <https://doi.org/10.3322/caac.20140>. PMID: 22237782
20. Balanova YuA, Kapustina AV, Shalnova SA, Imaeva AE, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Karamnova NS, Maksimov SA, Dotsenko AN, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Behavioral risk factors in the Russian population: results of a survey using a modified methodology STEPS. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(5):56-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20202305156>
21. Salukhov VV, Kadin DV. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Medical council*. 2019;4:94-102. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>
22. Pasechnik OA, Shirulina NG, Scherbakov DV, Blokh AI. Prevalence of risk factors for colorectal cancer among residents in the Omsk region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6:64. (In Russ). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25567>
23. Turchaninov DV, Vilms EA, Boyarskaya LA, Turchaninova MS. Impact of diet and lifestyle on public health. *Pishcheyaya promyshlennost'*. 2015;1:8-11. (In Russ).

## Сведения об авторах

**Круч Ольга Николаевна**, магистрант ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

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

**ORCID:** 0000-0002-9368-1292

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

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

**ORCID:** 0000-0002-6298-4872

**Вилмс Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** обработка данных, редактирование.

**ORCID:** 0000-0002-0263-044X

**Ширлина Наталья Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** обработка данных, редактирование.

**ORCID:** 0000-0003-3523-9997

Статья поступила: 15.02.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Mrs. Olga N. Kruch**, BSc, Master Student, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-9368-1292

**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

**Dr. Elena A. Vilms**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-0263-044X

**Dr. Natalia G. Shirulina**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-3523-9997

Received: 15.02.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.33/.34-002.44-089.819.843

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-87-92>

# ПЕПТИЧЕСКАЯ ЯЗВА ГАСТРОЕЮНАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА. ПРОБЛЕМА, КОТОРАЯ НЕ МОЖЕТ НЕ ВОЛНОВАТЬ

ПОДОЛУЖНЫЙ В.И.<sup>1\*</sup>, СТАРЦЕВ А.Б.<sup>2</sup>, КОКОУЛИНА Ю.А.<sup>1</sup>, РАДИОНОВ И.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

## Резюме

**Цель.** Дать современные представления об уровне заболеваемости пептическими язвами гастроэюнального соустья, основной причине появления язв и профилактике их появления.

**Материалы и методы.** Данные годовых отчётов хирургического отделения №1 ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» за 1981-1996 и 2007-2021 годы. Избирательно обследованы рентгенологически, эндоскопически, интраоперационно с изучением протеолиза и кислотности культуры желудка в общей сложности 62 пациента с пептическими язвами анастомоза после резекции по Бильрот-II.

**Результаты.** При уменьшении числа дистальных резекций по Бильрот-II на желудке на 86,4% количество пролеченных пептических язв анастомоза уменьшилось только на 20%. Установлено, что основной причиной появления пептических язв является высокая кислотно-протеолитическая активность культуры желудка. У 22 из 28 полноценно обследованных пациентов выполнена максимум гемирезекция при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

**Заключение.** Значительное уменьшение числа дистальных резекций желудка по Бильрот-II за последние 25 лет не сопровождается аналогичным уменьшением числа госпитализируемых больных с пептическими язвами гастроэюнального соустья. Заболеваемость пептическими язвами гастроэюнального анастомоза в г. Кемерово в 2021 году составила 0,9 на 100 тыс. населения при хирургической активности 3,7 оперированных по Бильрот-II на 100 тыс. жителей города. Экономная резекция без ваготомии и недостаточная кислоторедукция являются основной причиной появления пептических язв желудочно-кишечного анастомоза, особенно при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, резекция желудка, кислотный протеолиз, кислотность культуры, пептическая язва анастомоза.

## Конфликт интересов

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

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Подолужный В.И., Старцев А.Б., Кокоулина Ю.А., Радионов И.А. Пептическая язва гастроэюнального анастомоза. Проблема, которая не может не волновать. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 87-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-87-92>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Подолужный Валерий Иванович, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: pvi2011@mail.ru  
©Подолужный В.И. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# PEPTIC ULCER OF GASTROJEJUNAL ANASTOMOSIS: AN UNDESERVEDLY NEGLECTED PROBLEM

VALERY I. PODOLUZHNYI<sup>1\*</sup>, ANDREY B. STARTSEV<sup>2</sup>, YULIA A. KOKOULINA<sup>1</sup>, IGOR A. RADIONOV<sup>1</sup><sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Russian Federation<sup>2</sup>Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation

## English ►

**Abstract**

**Aim.** To evaluate the incidence and causes of peptic ulcers of the gastrojejunal anastomosis to develop the corresponding preventive measures.

**Materials and Methods.** We retrospectively analysed the case histories of the patients with peptic ulcer who have been admitted to our surgical unit during 1981-1996 and 2007-2021. A total of 62 patients with peptic ulcers of the anastomosis who underwent Billroth II resection were examined radiographically, endoscopically, and intraoperatively, including proteolysis and acidity measurements.

**Results.** While the number of gastric operations has been reduced by 86%, the number of treated peptic anastomotic ulcers decreased by only 20%. The main cause of peptic ulcers was the high acidity and proteolytic activity of the gastric stump. In 22 out of 28 fully examined patients, duodenal ulcer was treated by hemiresection. The incidence of

peptic ulcers of gastrojejunal anastomosis in Kemerovo in 2021 was 0.9 per 100,000 population, with 3.7 Billroth II surgeries per 100,000 population. A resection without vagotomy and insufficient acid reduction are the main causes of peptic ulcers of the gastrointestinal anastomosis, especially duodenal ulcers.

**Conclusion.** A significant decrease in the number of distal resections of the stomach according to Billroth II over the past 25 years is not accompanied by a similar decline in the number of hospitalized patients with peptic ulcers of the gastrojejunal anastomosis.

**Keywords:** peptic ulcer, gastric resection, acidity, proteolysis, gastric stump.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Valery I. Podoluzhnyi, Andrey B. Startsev, Yulia A. Kokoulina, Igor A. Radionov. Peptic ulcer of gastrojejunal anastomosis: an undeservedly neglected problem. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 87-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-87-92>

**\*Corresponding author:**

Prof. Valery I. Podoluzhnyi, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: pvi2011@mail.ru

© Valery I. Podoluzhnyi et al.

**Введение**

Количество плановых операций на желудке и число дистальных резекций желудка при язвенной болезни за последние 25 лет значительно сократилось, однако больные с пептическими язвами гастроэюнального анастомоза продолжают поступать в хирургические стационары. В основном они поступают с осложнениями пептических язв – кровотечением и перфорацией. Поскольку основным ulcerогенным фактором появления пострезекционных пептических язв является кислотно-протеолитическая агрессия, важно перед операцией прогнозировать безопасную послеоперационную остаточную кислотность в зоне желудочно-тощекишечного соустья.

**Цель исследования**

Дать современные представления об уровне заболеваемости пептическими язвами гастроэюнального соустья, оценить уровень остаточной кислотности и кислотного протеолиза культуры как основной причине появления язв, акцентировать внимание на профилактике их появления.

**Материалы и методы**

Изучены данные годовых отчётов хирургического отделения №1 ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» за 1981–1996 и 2007–2021 годы. Эндоскопическое, рентгено-

Показатель <i>Index</i>	1981-1996 гг.	2007-2021 гг.
Всего резекций <i>Number of gastric resections, total</i>	536	73
Среднее количество резекций в год <i>Number of gastric resections, average</i>	35,7	4,86
Всего пролечено пептических язв <i>Total peptic ulcers treated</i>	34	28
Среднее количество пептических язв в год <i>Average number of peptic ulcers per year</i>	2,3	1,9

**Таблица 1.**

Количество выполненных резекций желудка по Б-II, Б-II-Ру и количество пролеченных пациентов с пептическими язвами гастроэюноанастомоза в наблюдаемом хирургическом отделении.

**Table 1.**

The number of gastric resections (Billroth II and Roux-en-Y) and the number of patients treated with peptic ulcers of gastrojejunostomy.

логическое обследование выполнено 62 пациентам с пептическими язвами после резекции желудка по Бильрот-II (Б-II). Кислотно-протектитическая активность культуры желудка диффузионным способом определения кислотности, сопряжённым с исследованием протеолиза в естественных условиях пищеварения, изучена у 34 человек [1]. Кислотность и протеолиз культуры после резекции 2/3 желудка по Б-II без пептических язв изучен у 10 пациентов. Мы анализировали в сравнительном аспекте данные о количестве пролеченных пациентов с пептическими язвами гастроэюноанастомоза за два исторических периода по пятнадцать лет (1981–1996 и 2007–2021 годы). Одновременно оценивали общее количество выполненных в эти периоды гастроэюностомий как в хирургическом отделении №1 Кузбасской больницы скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, так и в городе Кемерово в целом (**таблица 1**). В исследовании использованы методы описательной статистики: объём выборки ( $n$ ), средняя ( $M$ ), ошибка среднего ( $m$ ). Для проверки гипотез о статистической достоверности различий средних значений в независимых выборках использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости ( $p$ ) принимался равным 0.05. Статистическая обработка проводилась с использованием SPSS STATISTICA V. 24.

## Результаты

Если в восьмидесятые годы прошлого столетия в хирургическом отделении ежегодно выполнялось около 35–40 дистальных резекций с гастроэюноальным анастомозом, то в 2007–2021 г. их количество сократилось в среднем до 4–5. При уменьшении числа операций на желудке на 86,4% количество пролеченных больных с пептическими язвами анастомоза уменьшилось только на 20%. Если в первый 15-летний временной период на 1 пролеченного с пепти-

ческой язвой выполнялось 15,3 дистальных резекций, то за последние 15 лет соотношение стало 1 к 2,6 (**таблица 1**).

В восьмидесятые годы XX столетия (I период) в г. Кемерово выполняли в год от 70 до 90 дистальных резекций желудка по Б-II и проводили лечение 4–5 больных с пептическими язвами анастомоза. В последние 15 лет (II период) ежегодное лечение 3–5 пациентов с пептическими язвами проходит на фоне выполнения всего 10–16 резекций по Б-II. В масштабах города достоверного снижения заболеваемости пептическими язвами на фоне значительного сокращения числа резекций по Б-II не наблюдалось. Заболеваемость пептическими язвами в I период была 0,8–1,0, и в последние 15 лет – 0,5–0,9 на 100 тыс. населения.

В 2021 году в хирургических отделениях г. Кемерово выполнено 20 дистальных резекций желудка по Б-II и Б-II -Ру (3,7 на 100 тыс. населения). Одновременно пролечено с пептическими язвами, осложнёнными кровотечением и перфорацией, 5 больных (0,9 на 100 тыс.). На 4 дистальных резекции мы пролечили 1 пациента с пептической язвой (соотношение 1 к 4 против 1 к 15,3 в I периоде). Всё это настораживает и не может не беспокоить.

С 2007 по 2021 гг. госпитализировано в хирургическое отделение №1 ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» 28 пациентов с пептическими язвами после резекции по Б-II. В одном случае была пенетрация язвы в толстую кишку с формированием фистулы. У 6 пациентов – перфорация в свободную брюшную полость и у 21 пациента – пептическая язва гастроэюноального соустья осложнилась кровотечением.

После резекции по Б-II основной причиной высокой остаточной кислотно-протектитической активности культуры желудка и появления пептических язв являются малые объёмы дис-

Таблица 2.

Среднесуточные показатели протеолиза и кислотности культи желудка в разные сроки после резекции по Б-II.

Table 2.

Average daily indicators of proteolysis and acidity of the gastric stump after gastric resection (Billroth II).

Показатели <i>Indexes</i>	Без пептической язвы (n = 10) <i>No peptic ulcer</i> (n = 10)	При пептической язве (n = 34) <i>Peptic ulcer</i> (n = 34)	p
Протеолиз, мг/см <sup>2</sup> <i>Proteolysis, mg/cm<sup>2</sup></i>	28,2 ± 2,0	48,9 ± 1,5	0,000
Концентрация соляной кислоты, ммоль/л <i>Hydrochloric acid concentration,</i> <i>mmol/L</i>	6,6 ± 1,6	25,0 ± 1,9	0,000

тальной резекции органа. У 20 из 28 больных рентгенологическое, эндоскопическое обследование и интраоперационные находки выявляли большую культю желудка. Выполнялись максимум гемирезекции или даже резекция 1/3 желудка без ваготомии при дуоденальной язве. В **таблице 2** представлены наши данные среднесуточных показателей протеолиза и кислотности культи желудка после дистальной резекции по Б-II без язвы у пациентов с пептическими язвами в зоне анастомоза.

Протеолитическая активность культи желудка после рефлюксного анастомоза по Б-II с пептической язвой на 73,4 % выше кислотного протеолиза культи у оперированных пациентов без пептической язвы, а концентрация соляной кислоты превышает показатели здоровых в три раза.

## Обсуждение

По публикациям последнего десятилетия, пептические язвы желудочно-кишечного анастомоза после операций на желудке не редкость [2,3,4,5]. Больные поступают с кровотечениями и перфорациями [6,7,8]. Пациенты повторно оперируются десятками [9,10]. Общеизвестно, что в 70% исходно при дуоденальной язве у больных имеется гиперсекреция и только пересечение желудка по малой кривизне между 1 и 2 венами, а по большой кривизне ближе к нижнему полюсу селезёнки (резекция 70% желудка) минимизирует риск появления пептических язв в зоне соустья. Наложение изолированного гастроэнтероанастомоза без ваготомии даже при нормосекреции чревато появлением пептической язвы анастомоза. Более ста лет назад изолированную гастроэнтеростомию применяли для лечения язвенной болезни, и число пептических язв приближалось к 40%, что заставило хирургов перейти на дистальные резекции органа.

С развитием бариатрической хирургии стали появляться пациенты с пептическими язва-

ми после гастрощунтирования. Пептические язвы желудочно-тощекишечного соустья после гастрощунтирования с анастомозом по Ру являются серьёзной проблемой для бариатрических хирургов. После желудочного шунтирования по методу Roux-en-Y пептические язвы выявляют в среднем у 4–16% оперированных [11,12,13,14]. Имеется множество публикаций о пептических язвах с кровотечением после этой операции [15,16,17]. Количество их приближается к числу язв после гастроэнтеростомии без ваготомии. После желудочного шунтирования по методу Roux-en-Y пептические язвы выявляют у одних авторов в 0,6% случаев, у других – в 16%. Такой разброс связан, на наш взгляд, с тремя обстоятельствами – исходной кислотопродукцией, сохранённой вагусной иннервацией и размерами «малого» желудка, анастомозируемого с тощей кишкой. Считаем целесообразным при сохранении гастринпродуцирующей слизистой желудка во время двуанастомозного гастрощунтирования выполнять стволовую ваготомию для ликвидации вагусных регуляторных механизмов первой фазы желудочной секреции, что уменьшает кислотопродукцию в среднем на 50%.

## Заключение

Значительное уменьшение числа дистальных резекций желудка по Б-II за последние 25 лет не сопровождается аналогичным уменьшением числа госпитализируемых больных с пептическими язвами гастроэюнального соустья. При уменьшении числа операций на желудке на 86,4% количество пролеченных больных с пептическими язвами анастомоза уменьшилось только на 20%. Заболеваемость пептическими язвами гастроэюнального анастомоза составила 0,9 на 100 тыс. населения при хирургической активности 3,7 оперированных по Б-II на 100 тыс. населения. У всех обследованных пациентов с пептическими язвами выявлена высокая кислотно-протеолитическая ак-

тивность культи желудка. Экономная резекция без ваготомии и недостаточная кислоторедукция являются основной причиной появления пептических язв желудочно-кишечного анастомоза, особенно при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

## Литература:

1. Горшков В.А., Колесова Е.Б., Насонова Н.В. Диффузионный способ определения кислотности, сопряженный с исследованием протеолиза в верхних отделах пищеварительного тракта. *Лабораторное дело*. 1988;9:35-40.
2. Авдеева М.М., Никитин Н.А., Прокопьев Е.С. Выбор способа операции при острых осложнениях пептических язв желудочно-кишечных анастомозов. *Вятский медицинский вестник*. 2016;1(49):4-8.
3. Поздняков А.В., Позднякова О.Ф., Сотникова Е.А. Клинико-рентгенологические особенности пептических язв анастомоза при синдроме Золлингера-Эллисона. *Визуализация в медицине*. 2022;4(2):19-26.
4. Горпинич А.Б. Опыт хирургического лечения болезней оперированного желудка. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2015;4:308-310.
5. Чернооков А.И., Карапетян М.М., Бельх Е.Н., Горбунов В.Н., Столярчук Е.В., Моисеев А.П., Карчевский Е.В. Опыт лечения больных с пострезекционными и постваготомическими язвами, осложненными кровотечением. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2015;1-2:21-29.
6. Любимый Е.Д., Ким В.Л., Людовских И.В., Евтихов А.В. Лечение пептической язвы гастроэнтероанастомоза, осложненной продолжающимся кровотечением. Наблюдение из практики. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки*. 2021;2:84-92.
7. Леонченко С.В., Петюшкин В.Н., Мотин А.П., Дёмин А.А., Боботина Н.А. Клинический случай хирургического лечения пептической язвы гастроэнтероанастомоза. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):101-106. <https://doi.org/10.23888/HMJ202191101-106>
8. Binenbaum SJ, Dressner RM, Boraio FJ. Laparoscopic repair of a free perforation of a marginal ulcer after Roux-en-Y gastric bypass: a safe alternative to open exploration. *JSLs*. 2007;11(3):383-388.
9. Чернооков А.И., Бадма-Гаряев М.С., Карапетян М.М., Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А., Бельх Е.Н., Моисеев А.П., Карчевский Е.В. Современные подходы к лечению больных с пострезекционными и постваготомическими язвами, осложненными кровотечениями. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2013;4:11-19.
10. Никитин Н.А., Коршунова Т.П., Прокопьев Е.С., Онучин М.А., Авдеева М.М. Хирургическое лечение urgentных осложнений пептических язв желудочно-кишечных анастомозов. *Фундаментальные исследования*. 2015;1-6:1199-1203.
11. Wang E, Blackham R, Tan J, Hamdorf J. Giant perforated marginal ulcer after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *BMJ Case Reports*. 2017;2017:bcr-2016-218829. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218829>
12. Fringeli Y, Worreth M, Langer I. Gastrojejunal Anastomosis Complications and Their Management after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *J. Obesity*. 2015;2015:698425. <https://doi.org/10.1155/2015/698425>
13. Steinemann DC, Schiesser M, Clavien PA, Nocito A. Laparoscopic gastric pouch and remnant resection: a novel approach to refractory anastomotic ulcers after Roux-en-Y gastric bypass: case report. *BMC Surgery*. 2011;11:33. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-11-33>
14. Garrido AB Jr, Rossi M, Lima SE Jr, Brenner AS, Gomes CA Jr. Early marginal ulcer following Roux-en-Y gastric bypass under proton pump inhibitor treatment: prospective multicentric study. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(2):130-134. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032010000200003>
15. Gupta A, Shah MM, Kalaskar SN, Kroh M. Late postoperative bleeding after Roux-en-Y gastric bypass: management and review of literature. *BMJ Case Reports*. 2018;11(1):e226271. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226271>
16. Sidani S, Akkary E, Bell R. Catastrophic bleeding from a marginal ulcer after gastric bypass. *JSLs*. 2013;17(1):148-151. <https://doi.org/10.4293/108680812x13517013318274>
17. Issa H, Al-Saif O, Al-Momen S, Bseiso B, Al-Salem A. Bleeding duodenal ulcer after Roux-en-Y gastric bypass surgery: the value of laparoscopic gastroduodenoscopy. *Annals of Saudi Medicine*, 2010;30(1):67-69. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.59382>

## References:

1. Gorshkov VA, Kolesova EB, Nasonova NV. Diffuzionnyy sposob opredeleniya kislotnosti, sopryazhennyy s issledovaniem proteoliza v verkhnikh otdelakh pishchevaritel'nogo trakta. *Laboratornoe delo*. 1988;9:35-40.
2. Avdeeva MM, Nikitin NA, Prokop'ev YeS. Choice of operation method for acute complications of peptic ulcers of gastrointestinal anastomosis. *Medical newsletter of Vyatka*. 2016;1(49):4-8.
3. Pozdnyakov AV, Pozdnyakova OF, Sotnikova EA. Clinical and radiological features of peptic anastomosis ulcers in Zollinger-Ellison syndrome. *Visualization in medicine*. 2022;4(2):19-26.
4. Gorpinich A.B. The experience of operated stomach surgical treatment. *Scientific notes of Orel state university*. 2015;4:308-310.
5. Chernookov A.I., Karapetyan M.M., Belyh E.N., Gorbunov V.N., Stolyarchuk E.V., Moiseev A.P., Karchevskii E.V. The experience of treatment in bleeding marginal and postvagotomic ulcers patients. *Herald of surgical gastroenterology*. 2015;1-2:21-29.
6. Lyubivyy ED, Kim VL, Lyudovskikh IV, Evtikhov AV. Treatment of peptic ulcer of gastroenteroanastomosis complicated by ongoing bleeding. Practical observation. *Vestnik IKBFU. Natural and medical sciences*. 2021;2:84-92.
7. Leonchenko SV, Petyushkin VN, Motin AP, Dyomin AA, Bobotina NA. A clinical case of surgical treatment of peptic ulcer of gastroenteroanastomosis. *Science of the young (Eruditio juvenum)*. 2021;9(1):101-106. <https://doi.org/10.23888/HMJ202191101-106>
8. Binenbaum SJ, Dressner RM, Boraio FJ. Laparoscopic repair of a free perforation of a marginal ulcer after Roux-en-Y gastric bypass: a safe alternative to open exploration. *JSLs*. 2007;11(3):383-388.
9. Chernookov AI, Badma-Garayev MS, Karapetyan MM, Bagdasarov VV, Bagdasarova EA, Belyh EN, Moiseev AP, Karchevskii EV. The modern approaches in bleeding marginal and postvagotomic ulcers patients treatment. *Herald of surgical gastroenterology*. 2013;4:11-19.
10. Nikitin NA, Korshunova TP, Prokopiev ES, Onuchin MA, Avdeeva MM. Surgical treatment for urgent complications of peptic ulcers of gastrointestinal anastomosis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;1-6:1199-1203.
11. Wang E, Blackham R, Tan J, Hamdorf J. Giant perforated marginal ulcer after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *BMJ Case Reports*. 2017;2017:bcr-2016-218829. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218829>
12. Fringeli Y, Worreth M, Langer I. Gastrojejunal Anastomosis Complications and Their Management after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *J. Obesity*. 2015;2015:698425. <https://doi.org/10.1155/2015/698425>
13. Steinemann DC, Schiesser M, Clavien PA, Nocito A. Laparoscopic gastric pouch and remnant resection: a novel approach to refractory anastomotic ulcers after Roux-en-Y gastric bypass: case report. *BMC Surgery*. 2011;11:33. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-11-33>
14. Garrido AB Jr, Rossi M, Lima SE Jr, Brenner AS, Gomes CA Jr. Early marginal ulcer following Roux-en-Y gastric bypass under proton pump inhibitor treatment: prospective multicentric study. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(2):130-134. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032010000200003>

15. Gupta A, Shah MM, Kalaskar SN, Kroh M. Late postoperative bleeding after Roux-en-Y gastric bypass: management and review of literature. *BMJ Case Reports*. 2018;11(1):e226271. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226271>
16. Sidani S, Akkary E, Bell R. Catastrophic bleeding from a marginal ulcer after gastric bypass. *JSL*. 2013;17(1):148-151. <https://doi.org/10.4293/108680812x13517013318274>
17. Issa H, Al-Saif O, Al-Momen S, Bseiso B, Al-Salem A. Bleeding duodenal ulcer after Roux-en-Y gastric bypass surgery: the value of laparoscopic gastroduodenoscopy. *Annals of Saudi Medicine*. 2010;30(1):67-69. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.59382>

## Сведения об авторах

**Подолужный Валерий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** сбор клинических данных, анализ литературных источников, идея написания статьи, её написание.

**ORCID:** 0000-0002-0559-8537

**Старцев Андрей Борисович**, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением №1 ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (650000, Россия, г. Кемерово, ул. Н. Островского, д. 22).

**Вклад в статью:** обобщение клинических данных, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0001-9774-2163

**Кокоулина Юлия Андреевна**, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** сбор клинических данных, обследование больных.

**ORCID:** 0000-0002-9659-0935

**Радионов Игорь Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** обобщение материалов, оформление статьи.

**ORCID:** 0000-002-9221-588X

Статья поступила: 23.01.2023г.

Принята в печать: 30.05.2023г.

Контент доступен под лицензией CCBY 4.0.

## Authors

**Prof. Valery I. Podoluzhnyi**, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

**ORCID:** 0000-0002-0559-8537

**Dr. Andrey B. Startsev**, MD, PhD, Head of the Surgical Department, Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital (22, N. Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-9774-2163

**Dr. Yulia A. Kokoulina**, MD, Assistant Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** collected and processed the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-9659-0935

**Prof. Igor A. Radionov**, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

**ORCID:** 0000-002-9221-588X

Received: 23.01.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.127-005.8-037"332.01/.18"  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-93-109>

# ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ 18 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ (ПО ДАННЫМ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

КАШТАЛАП В.В., ВЕЛИЕВА Р.М., СЕДЫХ Д.Ю. \*, БАРБАРАШ О.Л.

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

## Резюме

**Цель.** Выделить независимые предикторы развития за 18 месяцев наблюдения ишемических и геморрагических событий у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), входящих в регистровое исследование.

**Материал и методы.** Одноцентровое исследование с последовательным включением 478 человек в острый период ИМ. Критерии исключения: пациенты до 18 лет; ИМ как осложнение реваскуляризации миокарда; ранее диагностированная фибрилляция предсердий; ИМ на фоне амбулаторного приема антикоагулянтной терапии. В стационаре рассчитаны риски по шкалам GRACE, CRUSADE, PRECISE-DAPT. Через 18 месяцев оценены частоты возникших ишемических (смерти, нефатальные ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), нестабильные стенокардии, повторные реваскуляризации плановые и/или экстренные, а также другие) и геморрагических (большие и малые кровотечения) событий на различных этапах лечения, проанализирован объём получаемой терапии. Далее верифицировались независимые предикторы геморрагических и ишемических осложнений ИМ за 18 месяцев.

**Результаты.** Установлено, что в течение 18 месяцев с момента ИМ у пациентов регистрировались высокие риски возникновения ишемических конечных точек (32% смерти, 18,5%, повторных реваскуляризаций миокарда, 16,3% повтор-

ных ИМ, 13,8% нестабильных стенокардии, 3,6% ОНМК) и геморрагических событий (частота любых кровотечений – 39,7%), максимум которых приходится на 1 год от индексного ИМ. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) при выписке назначена 86,5% пациентам, к 6 месяцу её приём составил 66,7%, через 12 месяцев - 60,6%, к 18 месяцу ДАТТ принимали только лица с повторными ишемическими событиями (17,4%). В качестве независимых предикторов ишемических событий в течение 18 месяцев постинфарктного периода верифицированы: расчётные баллы по шкале PRECISE-DAPT относительный риск (ОР) 1,108 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,054-1,164;  $p < 0,001$ ), расчётные баллы по шкале GRACE ОР 1,032 (95% ДИ 1,016-1,048;  $p < 0,001$ ), госпитальное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) менее 40% ОР 4,256 (95% ДИ 1,510-12,001;  $p = 0,006$ ). Предикторами для геморрагических осложнений в течение 18 месяцев стали расчётные баллы шкалы PRECISE-DAPT ОР 1,025 (95% ДИ 1,009-1,041;  $p = 0,002$ ), анамнез заболевания периферических артерий (ЗПА) ОР 2,459 (95% ДИ 1,365-4,428;  $p = 0,003$ ), приём препаратов сульфонилмочевины при сахарном диабете ОР 2,523 (95% ДИ 1,266-5,028;  $p = 0,009$ ), консервативное лечение при ИМ или неуспешная процедура чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) ОР 3,792 (95% ДИ 1,799-7,996;  $p < 0,001$ ).

## Для цитирования:

Кашталап В.В., Велиева Р.М., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Предикторы риска развития ишемических и геморрагических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда в течение 18 месяцев наблюдения (по данным одноцентрового регистрового исследования). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 93-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-93-109>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Седых Дарья Юрьевна, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, E-mail: md-sedih@mail.ru  
© Кашталап В.В. и др.

**Заключение.** Расчётные баллы шкал PRECISE-DAPT и GRACE, снижение значений фракции выброса ЛЖ ниже 40% при госпитализации с ИМ являются независимыми предикторами возникновения ишемических событий на протяжении последующих 18 месяцев. Набранная сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT > 33,8, наличие ЗПА в анамнезе, приём препаратов сульфонилмочевины, отсутствие эндоваскулярной реваскуляризации на госпитальном этапе ИМ или консервативное ведение пациентов - предикторы, определяющие риски 18-месячных геморрагических осложнений постинфарктного периода.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, двойная антитромбоцитарная терапия, ишемиче-

ский риск, кровотечения, шкалы.

#### Конфликт интересов

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

#### Источник финансирования

Работа выполнена по фундаментальной теме НИИ КПССЗ «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 (0419-2022-0002)».

## ORIGINAL RESEARCH

# PREDICTORS OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AT 18-MONTH FOLLOW-UP: A SINGLE-CENTER REGISTRY STUDY

VASILIIY V. KASHTALAP, RUFANA M. VELIEVA, DARIA YU. SEDYKH \*, OLGA L. BARBARASH

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

### English ▶

### Abstract

**Aim.** To identify predictors of ischemic and hemorrhagic events in patients with myocardial infarction (MI) after 18 months of follow-up.

**Material and Methods.** The single-center prospective study included 478 patients with MI. The exclusion criteria were as follows: age < 18 years; MI as a complication of myocardial revascularization; atrial fibrillation; intake of anticoagulants after MI. During inpatient treatment, the risk of ischemic and hemorrhagic events was calculated according to the PRECISE-DAPT score, GRACE hospital discharge risk score, CRUSADE bleeding score. After 18 months, we evaluated the rate of ischemic (cardiovascular death, unstable angina, life-threatening arrhythmia, non-fatal MI and stroke, acute decompensated heart failure, elective repeated and/

or emergency revascularization) and haemorrhagic events and the amount of corresponding therapy.

**Results.** At 18 months post-MI, patients were at high risk of developing both ischemic events (cardiovascular death: 32.0%; recurrent MI: 16.3%; repeated myocardial revascularization: 18.5%; unstable angina: 13.8%; stroke: 3.6%) and hemorrhagic events (bleeding rate of 39.7% according to the TIMI score), most of which occurred during the first 12 months post-MI. Double antiplatelet therapy (DAPT) was prescribed to 86.5% patients upon discharge (including a triple antithrombotic therapy in 8.6% patients). Patient adherence to treatment was 66.7% and 60.6% at 6 and 12 months of follow-up, respectively. After 18 months, DAPT was prescribed exclusively to patients suffered from recurrent ischemic events or those who underwent repeated myocardial revascu-

#### For citation:

Vasiliiy V. Kashtalap, Rufana M. Velieva, Daria Yu. Sedykh, Olga L. Barbarash. Predictors of ischemic and hemorrhagic complications in patients with myocardial infarction at 18-month follow-up: a single-center registry study. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 93-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-93-102>

#### \*Corresponding author:

Dr. Daria Yu. Sedykh, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: md-sedih@mail.ru  
© Vasiliiy V. Kashtalap, et al.

larization (17.4% patients in total). The main reason to cancel DAPT was bleeding, although it was minor in most cases. Predictors of ischemic events (fatal and non-fatal) at 18 months of follow-up were PRECISE-DAPT score (odds ratio (OR) = 1.108, 95% confidence interval (CI) = 1.054-1.164,  $p < 0.001$ ), GRACE score (OR = 1.032, 95% CI = 1.016-1.048,  $p < 0.001$ ), left ventricular ejection fraction (LVEF)  $< 40\%$  (OR = 4.256, 95% CI = 1.510-12.001,  $p = 0.006$ ). Predictors of hemorrhagic events at 18-month follow-up were PRECISE-DAPT score (OR = 1.025, 95% CI = 1.009-1.041,  $p = 0.002$ ), peripheral artery disease (PAD) (OR = 2.459, 95% CI = 1.365-4.428,  $p = 0.003$ ), intake of sulfonylurea for diabetes mellitus (OR = 2.523, 95% CI = 1.266-5.028;  $p = 0.009$ ), unsuccessful percutaneous coronary intervention (PCI) or conservative treatment of MI (OR = 3.792, 95% CI = 1.799-7.996,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Predictors of ischemic events (fatal and non-fatal) in the long-term period af-

ter MI include PRECISE-DAPT and GRACE scores, and LVEF below 40%. Predictors of hemorrhagic events at 18-month follow-up were PRECISE-DAPT scores, PAD, taking sulfonylurea for diabetes mellitus, unsuccessful PCI or conservative treatment of MI.

**Keywords:** myocardial infarction, dual antiplatelet therapy, ischemic risk, bleeding, scores.

**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”.

## Введение

В настоящее время инфаркты миокарда ассоциированы с высокими показателями фатальных исходов и инвалидирующими осложнениями у взрослого населения России и мира, значимое место среди которых занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Регистровые исследования актуализируют высокие показатели частоты ранних и отдалённых ишемических осложнений постинфарктного периода, несмотря на совершенствование медицинской помощи при острых коронарных событиях (ОКС) [2]. Значимый вклад в их развитие вносит невысокая приверженность вторичной профилактике, в том числе к приёму двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) в течение 12 месяцев после ИМ, без назначения которой даже своевременно проведённое первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не улучшит прогноз пациентов [3].

Путь антитромбоцитарной терапии (АТТ) берёт начало от монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) до стандартной ДАТТ при ИМ или даже комбинации трёх антитромботических препаратов у особых групп пациентов. Потребность в ДАТТ нарастает наряду с ежегодным увеличением числа повторных сердечно-сосудистых событий за счёт прогрессирующего атеросклероза. Так, например, в Европе за год 3 600 000 пациентам на 12 месяцев был рекомендован приём такой терапии в связи с ре-

васкуляризацией миокарда и/или ОКС [4]. Несомненно, что долговременная профилактика ишемического риска за счёт последующего пролонгирования антитромботической терапии является эффективной [5, 6]. При этом продление ДАТТ, наряду с подбором более «агрессивных» схем антитромботической профилактики, ассоциировано с повышением риска геморрагических осложнений, а их дебют в виде «больших» кровотечений сопоставимо негативен, как и результаты в случае развития ишемического события [7].

В реальной клинической практике на фоне приёма ДАТТ у пациентов, перенёвших ИМ, в управлении балансом между ишемическими и геморрагическими исходами принято производить расчёт их рисков с помощью специализированных шкал (PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy) для внебольничных кровотечений на фоне ДАТТ в течение 12 месяцев; GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) для ишемических событий за первые 6 месяцев, CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes) для госпитальных кровотечений [8–10]. Следует отметить, что стратификации по PRECISE-DAPT исходно является ограниченной в силу отсутствия валидации на локальных популяци-

ях, в том числе и отечественных пациентах с ОКС.

## Цель исследования

Выделить независимые предикторы развития за 18 месяцев наблюдения ишемических и геморрагических событий у пациентов с ИМ, входящих в регистровое исследование.

## Материал и методы

Протокол исследования (№ 21 от 06.12.2018 года) одобрен локальным этическим комитетом и соответствует стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицин-

ских исследований с участием человека». Добровольное информированное согласие было подписано всеми участниками исследования до момента включения.

Проводилось одноцентровое проспективное формирование регистровой базы с последовательным включением 478 пациентов с установленным диагнозом ИМ, поступивших в клинический кардиологический диспансер в период с февраля по сентябрь 2018 года, в возрасте старше 18 лет. Не вошли в исследование пациенты с ИМ 4-го и 5-го типов; пациенты с ранее диагностированной фибрилляцией предсердий; а также больные с ИМ на фоне приема антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе. Общий портрет пациентов представлен в **таблице 1**.

**Таблица 1.**  
Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда.

**Table 1.**  
Clinicopathological features of patients with myocardial infarction (n = 478).

Характеристики / Features	Значения / Values
Средний возраст / Average age: – всех пациентов, М ± SD лет / all patients, M ± SD years – мужчин, М ± SD лет / men, M ± SD years – женщин, М ± SD лет / women, M ± SD years	64,4 ± 9,4 61,3 ± 9,4 71,4 ± 9,4
Пол / Sex: – мужской / male, n (%) – женский / female, n (%)	327 (68,4) 151 (31,6)
Анамнестические показатели до ИМ / comorbidities	
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	416 (87)
Курение / Smoking, n (%)	234 (53,1)
Постинфарктный кардиосклероз / Post-infarction atherosclerosis, n (%)	106 (22,1)
Ишемическая болезнь сердца / Coronary artery disease, n (%)	181 (37,8)
ХСН / CHF, n (%)	185 (38,7)
ЧКВ / PCI, n (%)	47 (9,8)
Коронарное шунтирование / Coronary artery bypass grafting, n (%)	14 (2,9)
Острое нарушение мозгового кровообращения / Stroke, n (%)	51 (10,8)
Заболевания периферических артерий / Peripheral artery disease, n (%)	66 (13,8)
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease, n (%)	60 (12,5)
Любое кровотечение / Any bleeding, n (%)	14 (2,9)
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	83 (17,5)
Нарушение толерантности к углеводам / Impaired glucose tolerance, n (%)	21 (4,4)
Ожирение, n (%) / Obesity, n (%)	158 (33)
Клинические показатели при ИМ / Clinical indicators in MI	
Тип ОКС при поступлении / Type of ACS at admission: – с подъёмом ST / with ST-segment elevation, n (%) – без подъёма ST / without ST-segment elevation, n (%)	398 (83,4) 80 (16,6)
Класс острой сердечной недостаточности по Killip / Killip class of acute heart failure: – I, n (%) – II, n (%) – III, n (%) – IV, n (%)	341 (71,3) 69 (14,4) 28 (5,8) 40 (8,3)
Циркулярный ИМ / Circular MI, n (%)	25 (5,2)
Фибрилляция предсердий в дебюте ИМ / Atrial fibrillation at the onset of MI, n (%)	52 (10,8)
Q-образующий ИМ при выписке / Q wave myocardial infarction at discharge, n (%)	406 (84,9)

Догоспитальный тромболизис / Pre-hospital thrombolysis, n (%)	126 (26,3)
Ангиографические показатели при ИМ / Angiographic parameters in MI	
Коронарография в стационаре, n (%) / Coronary angiography in hospital, n (%)	436 (91,2)
Объём поражения коронарных артерий / Volume of coronary artery lesions:	
- изолированное поражение / isolated lesion, n (%)	152 (34,8)
- множественное поражение / multiple lesions, n (%)	284 (65,2)
- поражение ствола левой коронарной артерии > 50 % / lesion of the left main coronary artery >50%, n (%)	21 (4,8)
- окклюзия / occlusion, n (%)	6 (1,3)
Тактика ведения пациентов / Patient management tactics:	
- первичное ЧКВ / primary PCI, n (%)	310 (71,1)
- ангиопластика/стентирование артерии, в том числе отсрочено / angioplasty / arterial stenting, n (%)	389 (89,2)
- многососудистое стентирование / multivessel stenting, n (%)	46 (11,8)
- коронарное шунтирование в срочном порядке / urgent coronary artery bypass surgery, n (%)	13 (2,8)
- неуспешная процедура ЧКВ или консервативная тактика / unsuccessful PCI or conservative treatment, n (%)	34 (7,7)
Тип имплантируемого стента / Type of stent to be implanted:	
- голометаллический / bare metal stent (BMS), n (%)	330 (85,7)
- с лекарственным покрытием / drug-eluting stent (DES), n (%)	55 (14,3)

При госпитализации пациента в стационар с ИМ с использованием он-лайн калькуляторов были определены расчётные риски ишемических и геморрагических событий по шкалам в баллах: PRECISE-DAPT (<http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>) (высокий риск > 25 баллов), GRACE (<https://www.msmanuals.com/medical-calculators/GRACEscore-ru.htm>) (высокий риск > 140), CRUSADE (<https://medsoftpro.ru/kalkulatory/crusade-scale.html>) (высокий риск > 40) [8-10].

В последующем на госпитальном этапе ИМ, а также спустя 6, 12 и 18 месяцев верифицировались частоты ишемических (смерти, нефатальные ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), нестабильные стенокардии, повторные реваскуляризации плановые и/или экстренные, а также жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, декомпенсации ХСН) и геморрагических событий (кровотечений, определённых как «большие» или «малые» согласно шкале TIMI), определялась комбинированная ишемическая конечная точка (ККТ) (сердечно-сосудистая смерть + нефатальные ИМ и ОНМК), производилась оценка объёма принимаемой терапии.

Медицинская документация (амбулаторные карты и выписные эпикризы), а также телефонные обзвоны пациентов или его родственников легли в основу сбора информации. Потерянные

для контакта случаи – 34 (7,3%) пациента (12 (2,5%) за 6 месяцев; 12 (2,5%) – за 12; 10 (2%) – за 18) привели к их исключению из финального анализа.

Статистический анализ произведён в программе STATISTICA 10.0. Качественные показатели в исследовании представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%). Гипотезу о характере распределения количественных данных проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При отличии от нормального распределения количественные показатели представлены медианой (Me) и квартилями (25-й и 75-й процентиля) (25; 75), при нормальном – средней арифметической и стандартным отклонением (M ±SD). При сравнении групп по качественному признаку использован  $\chi^2$  Пирсона. По количественному признаку группы сопоставлены с применением U-критерия Манна-Уитни для 2 групп, критерия Краскала-Уоллиса – для 3 и более. Независимые предикторы отдалённых исходов определены методами регрессии Кокса и бинарной логистической регрессии с пошаговым включением-исключением факторов, коррелирующих между собой, сравнительным однофакторным анализом. ROC-анализ позволил выделить пороговые значения для количественных показателей (значимые площади под кривыми считали > 0,7). Достоверными в исследовании считались различия  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно результатам госпитальных расчётов, выполненных при ИМ, все пациенты были стратифицированы по уровням рисков. Высокий геморрагический риск по шкале PRECISE-DAPT имели 156 больных (32,6%), высокий госпитальный риск кровотечений по шкале CRUSADE определялся у 171 пациента (37,7%), а высокий ишемический риск по шкале GRACE указан у 318 (66,5%) человек. Часть

пациентов с ИМ одновременно могла иметь как высокие риски кровотечений, так и ишемических осложнений, что обосновывает потребность в комплексном применении рискометрических инструментов.

Первично была произведена оценка частоты достижения пациентами конечных точек в постинфарктном периоде, начиная с этапа госпитализации и заканчивая 18 месяцами наблюдения. Результаты представлены в **таблице 2**.

**Таблица 2.**  
Структура событий за период проспективного наблюдения.

**Table 2.**  
The structure of events during the period of prospective observation, n (%).

Конечная точка / Endpoint	Период / Period				Всего / All
	Поступление-выписка / From the hospital admission to the hospital discharge (n = 478)	Выписка-6 месяцев / From the hospital discharge to 6 months of follow-up (n = 408)	6-12 месяцев / From 6 months of follow-up to 12 months of follow-up (n = 368)	12-18 месяцев / From 12 months of follow-up to 18 months of follow-up (n = 321)	
Ишемические события / Ischaemic events					
Смерть / Death	70 (14,6)	28 (6,9)	35 (9,5)	20 (6,2)	153 (32)
Повторный ИМ / Recurrent MI	–	30 (7,4)	30 (8,2)	18 (5,6)	78 (16,3)
ОНМК / Stroke	6 (1,3)	3 (0,7)	4 (1,1)	4 (1,2)	17 (3,6)
Нестабильная стенокардия / Unstable angina	–	7 (1,7)	21 (5,7)	12 (3,7)	66 (13,8)
Декомпенсация ХСН / Decompensation of chronic heart failure	–	8 (2)	16 (4,3)	8 (2,5)	32 (6,7)
Жизнеугрожающие нарушения ритма сердца / Life-threatening cardiac arrhythmias	79 (16,5)	16 (3,9)	8 (2,2)	7 (2,2)	110 (23,0)
Повторное ЧКВ (плановое и экстренное) / Repeated PCI (elective and emergency)	–	43 (10,5)	15 (4,1)	10 (3,1)	68 (14,2)
Повторное коронарное шунтирование (плановое и экстренное) / Repeated coronary artery bypass surgery (elective and emergency)	–	7 (1,7)	2 (0,5)	2 (0,6)	11 (2,3)
Геморрагические события / Hemorrhagic events					
Кровотечения (любые) / Bleeding (any)	43 (9,0)	67 (16,4)	55 (14,9)	25 (7,8)	190 (39,7)

Желудочно-кишечные кровотечения / Gastrointestinal bleeding	16 (3,3)	11 (2,7)	8 (2,2)	5 (1,6)	40 (8,4)
Постпункционные кровотечения / Post-puncture bleeding	13 (2,7)	4 (1,0)	3 (0,8)	1 (0,3)	21 (4,4)
Кровотечения мочевыводящей системы / Urinary bleeding	2 (0,4)	9 (2,2)	11 (3,0)	5 (1,6)	27 (5,6)
Кровотечения подкожные и в области слизистых оболочек / Subcutaneous and submucosal hemorrhages	0 (0)	43 (10,5)	33 (9,0)	13 (4,0)	89 (18,6)
Субарахноидальные кровотечения / Subarachnoid hemorrhage	3 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	4 (0,8)
Кровотечения в полость перикарда / Pericardial bleeding	9 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (1,9)

В данной таблице не представлена информация о числе случаев рецидивирования ИМ в стационаре, составивших 68 (14,2%), ранней постинфарктной стенокардии – 26 (5,4%), транзиторных ишемических атаках – 3 (0,6%), госпитальной ККТ – 102 (23,3%). За 6 месяцев после выписки с ИМ умерло 6,9% больных, за 12 месяцев этот показатель увеличился на 9,5%, за 18 месяцев прирост смертей составлял уже 6,2% (без нарастающего итога). Резюмируя сказанное выше, к 18 месяцу проспективного наблюдения 32% пациентов с ИМ умерли при этом 17,4% фатальных исходов пришлось на отдалённый от выписки период.

В первые 12 месяцев после перенесенного ИМ регистрировалась максимальное число ишемических исходов: нестабильной стенокардии, повторного ИМ и декомпенсации ХСН. Суммарно повторные ИМ были зафиксированы в исследовании у 16,3% пациентов. Коронарные реваскуляризации повторно были выполнены в 16,5% случаев, преобладающая часть из которых пришлась на первые 12 месяцев от выписки с ИМ. Следует сказать, что доля реваскуляризаций носила плановый характер в виду поэтапной стратегии, избранной мультидисциплинарно.

Существенное число геморрагических осложнений также развилось в течение 12 первых месяцев постинфарктного периода. В стационаре 69,8% возникших кровотечений были «большими». К летальным исходам привели 100% случаев субарахноидальных кровоизлияний, 77,8% – гемотампонад. Гемотрансфузии выполнялись 81,3% пациентам с клиникой желудочно-кишечных кровотечений. В отдалённом аспекте наблюдений регистрировались постпроцедуральные кровотечения места пункции при повторных реваскуляризациях миокарда.

На протяжении 18-месячного периода наблюдения после ИМ фиксировалась терапия, принимаемая пациентами (таблица 3).

В госпитальный период тикагрелор имел преимущество при выборе второго препарата в ДАТТ (53,1%). 66,7% продолжали ДАТТ к полугодовому периоду от ИМ, показатель 12-го месяца составил 60,6%, на 18-м месяце приём АТТ уменьшился до 17,4%, основная доля из которых пришлась на больных с повторной реваскуляризацией или новыми ОКС. Пролонгирование ДАТТ за 12 месяцев ввиду высокого ишемического риска не представлена у анализируемых больных. Наряду с выявленной в

**Таблица 3.**  
Фармакотерапия  
за период  
проспективного  
наблюдения.

**Table 3.**  
Pharmacotherapy for  
the follow-up period,  
n (%).

Препараты / Drugs	Период / Period			
	Поступление-выписка / From the hospital admission to the hospital discharge (n = 478)	Выписка-6 месяцев / From the hospital discharge to 6 months of follow-up (n = 408)	6-12 месяцев / From 6 months of follow-up to 12 months of follow-up (n = 368)	12-18 месяцев / From 12 months of follow-up to 18 months of follow-up (n = 321)
Антитромботические препараты / Antiplatelet drugs:				
- Ацетилсалициловая кислота / Acetylsalicylic acid	406 (84,9)	358 (87,7)	257 (69,8)	242 (75,4)
- Клопидогрел / Clopidogrel	178 (37,2)	165 (40,4)	131 (35,6)	43 (13,4)
- Тикагрелор / Ticagrelor	254 (53,1)	160 (39,2)	124 (33,7)	13 (4,0)
- Прасугрел / Prasugrel	11 (2,3)	6 (1,5)	5 (1,4)	0 (0)
- Двойная антитромбоцитарная терапия / Dual antiplatelet therapy	353 (86,5)	272 (66,7)	223 (60,6)	56 (17,4)
- Варфарин / Warfarin	12 (2,5)	24 (5,9)	10 (2,7)	9 (2,8)
- Пероральные антикоагулянты / Oral anticoagulants	29 (6,1)	20 (4,9)	21 (5,7)	17 (5,3)
Бета-блокаторы / Beta blockers	398 (83,3)	310 (75,9)	304 (82,6)	252 (78,5)
Ингибиторы АПФ / Angiotensin-converting enzyme inhibitors	312 (65,2)	227 (55,6)	199 (54,1)	181 (56,4)
Сартаны / Angiotensin II receptor blockers	53 (11,1)	57 (14)	60 (16,3)	57 (17,8)
Статины / Statins	468 (97,9)	324 (79,4)	299 (81,3)	272 (84,7)
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов / Dihydropyridine calcium channel blockers	167 (34,9)	123 (30,1)	108 (29,3)	98 (30,5)
Антагонисты альдостерона / Aldosterone antagonists	419 (87,7)	108 (26,5)	94 (25,5)	74 (23,1)
Петлевые диуретики / Loop diuretics	212 (44,4)	84 (20,6)	58 (15,8)	48 (15)
Амиодарон /Amiodarone	56 (11,7)	45 (11,0)	28 (7,6)	27 (8,4)
Сахароснижающие препараты / Hypoglycemic drugs:				
- Инсулин / Insulin	55 (11,3)	30 (7,4)	17 (4,6)	15 (4,7)
- Метформин / Metformin	6 (1,3)	22 (5,4)	13 (3,5)	14 (4,4)
- Препараты сульфонилмочевины / Sulfonylureas	46 (9,6)	31 (7,6)	22 (6)	22 (6,9)
- Другие группы / Other drugs	17 (3,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

исследовании деэскалацией ДАТТ с последующим переходом на один дезагрегант, отмечалась тенденция к смене более сильного антиагреганта тикагрелора на клопидогрел (30% из-за кровотечений, 30% – из-за одышки, 40% – из-за недостатка финансов). При этом 50% «больших»

геморрагических осложнений, ставших причиной прекращения приема ДАТТ, на протяжении года после ИМ ошибочно расценивались клинически значимыми, а 35% были отменены по усмотрению самих пациентов. Случаи тройной АТТ составили 8,6% (варфарин 2,5%; перо-

ральные антикоагулянты 6,1%) и объяснялись развитием при ИМ фибрилляции предсердий de novo. Таким образом, учитывая конечные точки исследования, видна связь отмены АТТ и манифестам ишемических исходов в постинфарктном периоде наблюдения.

Верификация 18-месячных независимых предикторов для ишемических и геморрагических исходов ИМ проводилась путём ре-

грессионного анализа по Коксу с пошаговым включением факторов, различавшихся при однофакторной оценке. Однофакторный анализ произведён после разделения пациентов на группы исходя из наличия (n=146; 35,7%) или отсутствия (n=262; 64,3%) ККТ ишемического генеза; наличия (n=98; 24,1%) или отсутствия (n=310; 75,9%) кровотечений (таблица 4).

Показатель / Feature	Значение / Value		p
	Группа неблагоприятного ишемического исхода / Poor ischemic outcome (n=146)	Группа благоприятного ишемического исхода / Favorable ischemic outcome (n=262)	
Возраст, Ме (25;75) лет / Age, Me (25; 75) years	71 (61; 79)	60 (54; 66)	< 0,001
Пол / Sex:			
- мужской / male, %	61	77,6	< 0,001
- женский / female, %	39	22,4	
Фибрилляция предсердий в дебюте ИМ / Atrial fibrillation at the onset of MI, %	13	6,5	0,036
Фибрилляция или трепетание желудочков в дебюте ИМ / Ventricular fibrillation or flutter at the onset of MI, %	8,9	3,8	0,032
Гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий / Hemodynamically significant brachiocephalic artery stenosis, %	23,5	12,4	0,017
PRECISE-DAPT, Ме (25;75) баллы / PRECISE-DAPT score, Me (25; 75) points	28 (18; 35)	15 (10; 21)	< 0,001
GRACE, Ме (25;75) баллы / GRACE score, Me (25; 75) points	167 (146; 186)	140 (123; 158)	< 0,001
CRUSADE, Ме (25;75) баллы / CRUSADE score, Me (25; 75) points	40 (28; 49)	27 (20; 35)	< 0,001
Фракция выброса левого желудочка < 40%, % / Left ventricular ejection fraction < 40%, %	35,1	12,7	0,021
Глюкоза, Ме (25;75), ммоль/л / Glucose, Me (25; 75), mmol/L	7 (6;8)	6 (5;7)	0,003
Общий холестерин, Ме (25;75), ммоль/л / Total cholesterol, Me (25; 75), mmol/L	4 (4;5)	5 (4;6)	0,001
Гемоглобин, Ме (25;75), г/л / Hemoglobin, Me (25; 75), g/L	136 (121; 150)	146 (133; 157)	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации, Ме (25;75), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / Glomerular filtration rate, Me (25;75), mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	69 (65; 74)	80 (77; 83)	< 0,001
Класс острой сердечной недостаточности по Killip / Killip class of acute heart failure:			
- I, %	71,9	82,5	0,042
- II, %	16,4	12,2	
- III, %	8,2	3	
- IV, %	3,4	2,3	

**Таблица 4.**  
Факторы,  
влияющие на  
риск ишемических  
событий в течение  
18 месяцев после  
ИМ.

**Table 4.**  
Risk factors for  
ischemic events  
within 18 months of  
follow-up after MI.

Класс Killip II и выше / Killip class II-IV, %	28,1	17,5	0,012
Тип ОКС / Type of acute coronary syndrome: - с подъемом ST / with ST-segment elevation, %	19,9	12,5	0,048
- без подъема ST / without ST-segment elevation, %	80,1	87,5	
Неуспешная ЧКВ или консервативная тактика / Unsuccessful PCI or conservative treatment, %	54,5	44,5	0,018
Рецидивирующее течение ИМ в госпитальный период / Repeated MI during the in-hospital treatment, %	15,1	3,4	< 0,001
Геморрагические события в госпитальный период / Hemorrhagic events during the in-hospital treatment, %	11	3,8	0,004

Ишемические события после ИМ ассоциировались со старшим возрастом пациентов, женским полом, развитием при ИМ фибрилляции или трепетания желудочков, фибрилляции предсердий. Возникновению ККТ ишемического генеза в течение 18 месяцев с ИМ чаще сопутствовали гемодинамически значимые стенозы экстракраниальных артерий, высокая страта риска по всем шкалам, использованным в работе, снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) до показателя фракции выброса (ФВ) ниже 40%. Ишемические исходы характеризовались более высокими уровнями глюкозы при госпитализации с ИМ, тогда как уровни гемоглобина, общего холестерина (ОХС) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), напротив, были ниже. Пациентам с манифестацией ККТ в течение 18 месяцев чаще был присущ ОКС с подъемом сегмента ST, класс острой сердечной недостаточности по Killip II и выше, было зафиксировано больше рецидивов ИМ и кровотечений, при поступлении в стационар было чаще проведено неуспешное ЧКВ или избрано консервативное ведение.

У пациентов с возникшими при постинфарктном наблюдении геморрагическими осложнениями в анамнезе чаще отслеживались диагнозы ишемической болезни сердца (ИБС) и заболевания периферических артерий (ЗПА), постинфарктный кардиосклероз, расчёты по шкалам относили таких больных в страты высокого риска (таблица 5). Кроме того, данная категория пациентов чаще курила, принимала производные сульфонилмочевины и АТТ (кло-

пидогрел или тикагрелор) в комбинации с пероральным антикоагулянтом, чаще такие больные велись консервативно или неуспешно прошли процедуру ЧКВ и имели больше госпитальных рецидивов ИМ и ККТ.

Далее был проведён ROC-анализ для верификации пороговых значений количественных факторов, определяющих различные исходы ИМ на протяжении 18 месяцев наблюдения (таблица 6). Необходимо сказать, что в риск ишемических событий после ИМ коррелирует с высокой суммой рассчитанных баллов по шкале PRECISE-DAPT (>24,05 баллов), что говорит о формально высоком риске кровотечений и показаниях для уменьшения сроков ДАТТ, а значит, лимитировании эффективной профилактики повторных атеротромботических событий. Полученные данные обосновывают потребность использования и других инструментов риск-стратификации для определения показаний к сокращению сроков ДАТТ при ИМ. Следует обратить внимание, что в настоящей работе высокий риск кровотечений по шкале PRECISE-DAPT был равен 34 и более баллов, а не 25, как изначально было предложено разработчиками, что могло способствовать дискриминации пациентов с высокими ишемическими рисками после ИМ. Полученный результат является следствием валидации данной шкалы на выборке кузбасских пациентов с ИМ.

На следующем этапе проведён логистический регрессионный анализ для определения наиболее значимых качественных и количественных факторов в развитии ишемических и

Показатель / Feature	Значение / Value		p
	Группа с геморрагическими событиями / Patients with hemorrhagic events (n = 98)	Группа без геморрагических событий / Patients without hemorrhagic events (n = 310)	
Диагноз ишемической болезни сердца в анамнезе / Coronary artery disease, %	56,3	45,3	0,048
Перенесённый ИМ до индексного события / Past medical history of myocardial infarction, %	30,3	20,6	0,047
Заболевание периферических артерий в анамнезе / Peripheral artery disease, %	24,2	11	<0,001
Курение / Smoking, %	34,3	26,3	0,05
PRECISE-DAPT, Me (25;75), баллы / PRECISE-DAPT score, Me (25; 75), points	22 (13; 34)	18 (11; 24)	0,008
GRACE, Me (25;75), баллы / GRACE score, Me (25; 75), points	153 (136; 180)	150 (127; 166)	0,009
CRUSADE, Me (25;75), баллы / CRUSADE score, Me (25; 75), points	35 (26; 47)	29 (21; 40)	0,001
Неуспешная процедура ЧКВ или консервативная тактика / Unsuccessful PCI or conservative treatment, %	18,4	11,7	0,007
Рецидивирующее течение ИМ в госпитальный период / Repeated MI during the in-hospital treatment, %	13,1	5,8	0,017
ККТ в госпитальный период ИМ / Combined endpoint during the in-hospital treatment, %	22,2	11,9	0,011
Приём клопидогрела или тикагрелора с пероральным антикоагулянтом / Combination of clopidogrel or ticagrelor with oral anticoagulant (triple antithrombotic therapy), %	11,1	5,5	0,026
Препараты сульфонилмочевины / Sulfonylureas, %	16,2	7,1	0,007

**Таблица 5.** Факторы, влияющие на риск геморрагических событий в течение 18 месяцев после ИМ.

**Table 5.** Risk factors for hemorrhagic events within 18 months after myocardial infarction.

Показатель / Feature	Значение / Value	AUC	95% ДИ / 95% CI	P	Se, %	Sp, %
Ишемические события / Ischemic events						
Возраст, лет / Age, years	> 72	0,736	0,683-0,788	< 0,001	65	65,1
PRECISE-DAPT, баллы / PRECISE-DAPT score, points	> 24,05	0,590	0,523-0,657	0,008	63,2	86,7
GRACE, баллы / GRACE score, points	> 166	0,746	0,694-0,798	< 0,001	54,8	86,7
CRUSADE, баллы / CRUSADE score, points	> 35	0,697	0,642-0,752	< 0,001	62,3	73
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	> 6	0,594	0,532-0,656	0,003	61,7	55,5
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	< 142	0,637	0,582-0,692	< 0,001	61,7	61,0
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	< 63,3	0,644	0,590-0,698	< 0,001	50,1	79,4
ОХС, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	< 5	0,600	0,543- 0,658	0,001	56,3	59,8

**Таблица 6.** Пороговые значения для количественных факторов, влияющих на частоту развития ишемических и геморрагических событий в течение 18 месяцев.

**Table 6.** Threshold values for quantitative factors affecting the occurrence of ischemic and hemorrhagic events within 18 months of follow-up.

Геморрагические события / Hemorrhagic events						
PRECISE-DAPT, баллы / PRECISE-DAPT score, points	> 33,8	0,59	0,523-0,657	0,008	49,2	89,1
GRACE, баллы / GRACE score, points	> 163	0,587	0,521-0,653	0,009	42,4	71,6
CRUSADE, баллы / CRUSADE score, points	> 33	0,606	0,54-0,672	0,001	56,6	57,4
Примечания: AUC – интервал площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, P – достоверность различий, Se – чувствительность, Sp – специфичность, ДИ – доверительный интервал. / AUC – area under the receiver operating characteristic curve, Se – sensitivity, Sp – specificity, CI – confidence interval.						

геморрагических осложнений ИМ за 18 месяцев (ОШ) и доверительных интервалов (95% ДИ) (таблица 7).

**Таблица 7.**

Однофакторный анализ для факторов, влияющих на развитие ишемических и геморрагических событий в течение 18 месяцев.

**Table 7.** Univariate analysis for the factors affecting the development of ischemic and hemorrhagic events within 18 months of follow-up.

Показатель / Feature	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI
Ишемические события / Ischemic events		
Возраст > 72 лет / Age > 72 years	12,495	7,077-22,061
Женский пол / Female sex	2,214	1,425-3,442
Фибрилляция предсердий в дебюте ИМ / Atrial fibrillation at the onset of MI	2,165	1,088-4,310
Фибрилляция или трепетание желудочков в дебюте ИМ / Ventricular fibrillation or flutter at the onset of MI	2,473	1,056-5,790
Гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий / Hemodynamically significant brachiocephalic artery stenosis	2,160	1,140-4,094
PRECISE-DAPT > 24,05 баллов / PRECISE-DAPT score > 24.05 points	12,2	7,22-20,52
GRACE > 166 баллов / GRACE score > 166 points	7,726	4,755-12,552
CRUSADE > 35 баллов / CRUSADE score > 35 points	4,457	2,889-6,876
ФВ ЛЖ < 40% / LVEF < 40%	3,724	1,366-10,151
Глюкоза > 6 ммоль/л / Glucose > 6 mmol/L	1,902	1,231-2,937
ОХС < 5 ммоль/л / Total cholesterol < 5 mmol/L	2,116	1,364-3,282
Гемоглобин < 142 г/л / Hemoglobin < 142 g/L	2,52	1,654-3,842
СКФ < 63,3 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> / GFR < 63.3 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	3,463	2,226-5,387
Класс острой сердечной недостаточности по Killip II и выше / Killip class II-IV	1,842	1,139-2,980
Тип ОКС без подъема сегмента ST / Type of acute coronary syndrome without ST-segment elevation	1,728	1,000-2,983
Неуспешная процедура ЧКВ или консервативная тактика / Unsuccessful PCI or conservative treatment	2,325	1,134-4,765
Рецидивирующее течение ИМ в госпитальный период / Repeated MI during the in-hospital treatment	5,007	2,239-11,196
Геморрагические события в госпитальный период / Hemorrhagic events during the in-hospital treatment	3,114	1,374-7,055
Геморрагические события / Hemorrhagic events		
Диагноз ИБС в анамнезе / Coronary artery disease	1,554	1,002-2,411
Перенесенный ИМ до индексного события / Past medical history of myocardial infarction	1,671	1,004-2,781
ЗПА в анамнезе / Peripheral artery disease	2,598	1,452-4,647
Курение / Smoking	0,617	0,391-0,973
PRECISE-DAPT > 33,8 баллов / PRECISE-DAPT score > 33.8 points	3,41	1,874- 6,204
GRACE > 163 баллов / GRACE score > 163 points	1,859	1,163- 2,97
CRUSADE > 33 баллов / CRUSADE score > 33 points	1,660	1,053-2,616
Неуспешная процедура ЧКВ или консервативная тактика / Unsuccessful PCI or conservative management	3,322	1,609-6,859
Рецидивирующее течение ИМ в госпитальный период / Repeated MI during the in-hospital treatment	2,452	1,155-5,206

ККТ в госпитальный период ИМ / Combined endpoint during the in-hospital treatment	1,426	0,600-3,389
Прием клопидогрела или тикагрелора с пероральным антикоагулянтом / Double antiplatelet therapy (combination of clopidogrel or ticagrelor with an oral anticoagulant)	2,154	0,973-4,771
Препараты сульфонилмочевины / Sulfonylureas	2,524	1,267-5,025
Примечания: ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов. CI – confidence interval, OR – odds ratio.		

В заключение были построены прогностические модели независимых предикторов для 18-месячных рисков ишемических и геморра-

гических исходов ИМ с использованием многофакторного регрессионного анализа по Коксу и пошаговым отбором факторов (таблица 8).

Предикторы / Predictors	B	S.E.	COR; 95% ДИ 95% CI	P	AOR; 95% ДИ 95% CI	P
Ишемические события / Ischemic events						
PRECISE-DAPT / PRECISE-DAPT score	0,017	0,004	1,108; 1,054-1,164	< 0,001	1,093; 1,027- 1,163	0,050
GRACE / GRACE score	0,004	0,002	1,032; 1,016-1,048	< 0,001	1,000; 0,982- 1,018	0,100
ФВ ЛЖ < 40% / Left ventricular ejection fraction < 40%	0,131	0,058	4,256; 1,510-12,001	0,006	4,011; 1,142- 14,083	0,030
Геморрагические события / Hemorrhagic events						
PRECISE-DAPT / PRECISE-DAPT score	0,043	0,017	1,025; 1,009-1,041	0,002	1,021; 1,005- 1,038	0,011
ЗПА в анамнезе / History of peripheral artery disease	0,173	0,076	2,459; 1,365-4,428	0,003	2,360; 1,273- 4,380	0,006
Препараты сульфонилмочевины / Sulfonylureas	0,188	0,096	2,523; 1,266-5,028	0,009	2,329; 1,126- 4,816	0,023
Неуспешная ЧКВ или консервативная тактика / Unsuccessful PCI or conservative treatment	0,286	0,106	3,792; 1,799-7,996	< 0,001	2,689; 0,388- 18,616	0,316
Примечания: AOR – скорректированный относительный риск, B – коэффициент регрессии, COR – нескорректированный относительный риск, P – достоверность различий, S.E. – стандартная ошибка. Notes: AOR – adjusted relative risk, B – regression coefficient, COR – unadjusted relative risk, P – significance of differences, S.E. – standard error.						

Таблица 8.

Модель прогнозирования рисков развития осложнений в течение 18 месяцев.

Table 8.

Model for predicting the risk of cardiovascular complications within 18 months.

Таким образом, расчётные баллы шкал PRECISE-DAPT и GRACE, снижение значений ФВ ЛЖ ниже 40% при госпитализации с ИМ являются независимыми предикторами возникновения ишемических событий на протяжении последующих 18 месяцев, тогда как набранная сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT > 33,8, наличие ЗПА в анамнезе, приём препаратов сульфонилмочевины, отсутствие эндоваскулярной реваскуляризации на госпитальном этапе ИМ или консервативное ведение пациентов выступают предикторами, определяющими риски 18-месяч-

ных геморрагических осложнений постинфарктного периода.

## Обсуждение

В настоящей работе на протяжении 18 месяцев наблюдения после ИМ была продемонстрирована высокая частота ишемических осложнений, максимум которых пришёлся на первые 12 месяцев от развития коронарной катастрофы. Регистр ОКС города Кемерово 2009–2010 гг. аналогичным образом позиционирует длительное (на протяжении 5 лет) сохранение ишемических рисков при ИМ (26,5% повторных ИМ,

из которых 18,4% – летальные, 26,7% нестабильных стенокардии), при этом максимальное число повторных ИМ и смертей также отмечены в пределах первого года постинфарктного периода. Суммарные частоты ишемических исходов в данной работе были выше ввиду увеличения сроков наблюдения [2]. Австрийское исследование ИМ указало на высокие 10-летние ишемические риски, между тем в силу национальных особенностей профилактики и лечения смертность в исследовании не превышала 6%, а повторные ИМ развивались у 17% [11]. Регистровое наблюдение AMI-QUEBEC продемонстрировало развитие 42% повторных коронарных событий за 10 лет, 19,3% из которых завершилось фатально. Авторы работы указали на протективную роль приема ДАТТ, низких расчётных баллов по шкале TIMI, отсутствие постинфарктной сердечной недостаточности и кардиоваскулярных катастроф в анамнезе [12].

Согласно данным нашего регистра, средний возраст пациентов на момент ИМ составил  $64,4 \pm 9,4$  года, 68,4% из которых – мужчины, имеющие высокую коморбидность и анамнез сердечно-сосудистой патологии. Схожие результаты по распространённости сахарного диабета, артериальной гипертензии, ХСН, поло-возрастным характеристикам больных были ранее представлены в регистре ОКС «РЕКОРД-3». Немалое внимание в нём уделено и факту дискриминации женской части населения страны с более тяжёлой клиникой ИМ в реперфузионных методах лечения [2]. Доля осложнённых ИМ в нашем исследовании составила 28,4% за счёт проявлений острой сердечной недостаточности. Пациентам в стационаре в 91,2% проведена коронарография, в 71,1% – первичное ЧКВ, в 88,2% – отсроченное ЧКВ. Другие публикации, помимо ограничений больных в эндоваскулярной диагностике и лечении при ИМ, также выделяли связь последующих ишемических событий с пожилым возрастом, сроками госпитализации, негроидной расой, маргинализацией труда, миграционным статусом и психическими заболеваниями в анамнезе [13, 14].

В нашем исследовании на протяжении 18 месяцев приверженность пациентов к основной части прогноз-улучшающих препаратов была высокой. Однако сразу же после выписки из стационара с ИМ комплаенс к ДАТТ претерпевал снижение, случаи дезэскалации были объяснены в 39,7% кровотечениями. В китайской работе с регистром ИМ продемонстрирован эффект вы-

сокой приверженности к ДАТТ (92,9% пациентов) в виде низкой (6,7%) частоты ишемических осложнений за 12 месяцев [15]. Эра стентов с лекарственным покрытием второго поколения позволила сравнить эффективность при ИМ ДАТТ длительностью в 6 и 12 месяцев и сделать вывод о сопоставимости двух режимов [16]. Отдалённые выгоды АТТ при учёте геморрагических рисков приведены протоколом PEGASUS TIMI 54 на примере больных с ОКС, при этом на практике, согласно ACS Reflective II Study, пролонгирование сроков ДАТТ производится лишь 36,2% пациентов [17]. Согласно датскому когортному исследованию, комплаенс к ДАТТ требует динамического контроля, в особенности у больных пожилого возраста ввиду его снижения с возрастом, в том числе и за счёт роста геморрагических конечных точек [18].

В нашей работе выделены предикторы возникновения за 18 месяцев после ИМ ишемических и геморрагических осложнений. Так, рассчитанные суммы баллов по шкалам PRECISE-DAPT и GRACE при госпитализации с ИМ, наряду с выявленным постинфарктным снижением систолической функции ЛЖ (ФВ менее 40%) стали факторами, ассоциирующимися с рисками ишемических событий в отдалённом от ИМ периоде. Суммарные же баллы, набранные при расчёте по шкале PRECISE-DAPT, наряду с анамнезом ЗПА, приверженностью пациентов с сахарным диабетом к приёму препаратов сульфонилмочевины, неуспешным проведением ЧКВ или консервативным лечением при ИМ выступили предикторами кровотечений в течение 18 месяцев наблюдения.

Большая значимость для прогноза ИМ ЗПА и отсутствия ЧКВ также ранее были установлены в регистре ОКС 2009–2010 гг. [2]. Другой протокол в течение 35 месяцев наблюдения подчеркнул важность фактора постинфарктного снижения ФВ ЛЖ для последующей выживаемости на примере 31056 больных с ИМ [19]. В другом кемеровском исследовании ОКС шкалы GRACE и PRECISE-DAPT спрогнозировали высокую распространённость неблагоприятных ишемических исходов [20]. Присутствие препаратов сульфонилмочевины среди предикторов высокого риска кровотечений может быть объяснено как непосредственным прогрессированием течения сахарного диабета с развитием нефропатии, а также возможным развитием панцитопении, отмеченным среди побочных эффектов препаратов данной группы.

Создание нашего регистра позволило определить более высокий порог для геморрагического риска по шкале PRECISE-DAPT (33,8 и более) у пациентов с ИМ. В перспективе рутинное использование данного инструмента расширяет возможности для осуществления эффективной ДАТТ, а как следствие – снижает риски развития ишемических событий в постинфарктном периоде.

## Заключение

Выделенные в настоящей работе предикторы ишемических и геморрагических осложнений постинфарктного периода позволяют персонализировать поход к назначению

ДАТТ с учётом баланса эффективности и безопасности для последующего прогноза. В качестве высокорисковых для развития на протяжении 18 месяцев ишемических событий следует учитывать расчётные баллы по шкалам PRECISE-DAPT и GRACE, а также снижение на момент ИМ показателя ФВ ЛЖ ниже 40%. Определяющими наибольшими рисками 18-месячных кровотечений после ИМ верифицированы набранная сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT > 33,8, наличие в анамнезе ЗПА, приём препаратов сульфонилмочевины, непроведение госпитальной эндоваскулярной реваскуляризации или консервативное ведение при поступлении с ИМ.

## Литература:

1. Округин С.А., Репин А.Н. Изменения структуры осложнений при остром инфаркте миокарда в течение десяти лет наблюдения: гендерные особенности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2325. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2325>
2. Седых Д.Ю., Горбунова Е.В., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*. 2017;11(2):98-108. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108>
3. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосомастика*. 2015;6(2):12-19.
4. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehili J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
5. Furtado R.H.M., Nicolau J.C., Magnani G., Im K., Bhatt D.L., Storey R.F., Steg P.G., Spinar J., Budaj A., Kontny F., Corbalan R., Kiss R.G., Abola M.T., Johanson P., Jensen E.C., Braunwald E., Sabatine M.S., Bonaca M.P. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur. Heart J.* 2020;41(17):1625-1632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz821>
6. Anand S.S., Eikelboom J.W., Dyal L., Bosch J., Neumann C., Widimsky P., Avezum A.A., Probstfield J., Cook Bruns N., Fox K.A.A., Bhatt D.L., Connolly S.J., Yusuf S.; COMPASS Trial Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;73(25):3271-3280. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.079>
7. Flores-Blanco P.J., Cambronero-Sánchez F., Raposeiras-Roubin S., Abu-Assi E., Leithold G., Cobas-Paz R., Rodríguez Serrano A.I., Calvo-Iglesias F., Valdés M., Januzzi J.L., Iñiguez-Romo A., Manzano-Fernández S. Association Between Ischemic and Bleeding Risk Scores and the Use of New P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2018;71(7):538-544. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.10.009>
8. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J., Pieper K.S., Eagle K.A., Van de Werf F., Avezum A., Goodman S.G., Flather M.D., Anderson F.A. Jr., Granger C.B. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55>
9. Bhatt D.L., Roe M.T., Peterson E.D., Li Y., Chen A.Y., Harrington R.A., Greenbaum A.B., Berger P.B., Cannon C.P., Cohen D.J., Gibson C.M., Saucedo J.F., Kleiman N.S., Hochman J.S., Boden W.E., Brindis R.G., Peacock W.F., Smith S.C. Jr., Pollack C.V. Jr., Gibler W.B., Ohman E.M.; CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292(17):2096-2104. <https://doi.org/10.1001/jama.292.17.2096>
10. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Räber L., Feres F., Pilgrim T., Hong M.K., Kim H.S., Colombo A., Steg P.G., Zanchin T., Palmerini T., Wallentin L., Bhatt D.L., Stone G.W., Windecker S., Steyerberg E.W., Valgimigli M.; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
11. Winter M.P., Blessberger H., Alimohammadi A., Pavo N., Huber K., Wojta J., Lang I.M., Wiesbauer F., Goliasch G. Long-term outcome and risk assessment in premature acute myocardial infarction: A 10-year follow-up study. *Int. J. Cardiol.* 2017;240:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.146>
12. Huynh T., Montigny M., Iftikhar U., Gagnon R., Eisenberg M., Lauzon C., Mansour S., Rinfret S., Afilalo M., Nguyen M., Kouz S., Déry J.P., Harvey R., De LaRocheleire R., Cantin B., Schampaert E., Tardif J.C. Recurrent Cardiovascular Events in Survivors of Myocardial Infarction With ST-Segment Elevation (from the AMI-QUEBEC Study). *Am. J. Cardiol.* 2018;121(8):897-902. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.12.037>
13. Nair R., Johnson M., Kravitz K., Huded C., Rajeswaran J., Anabila M., Blackstone E., Menon V., Lincoff A.M., Kapadia S., Khot U.N. Characteristics and Outcomes of Early Recurrent Myocardial Infarction After Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(16):e019270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019270>
14. Wang M., Vaez M., Dorner T.E., Rahman S.G., Helgesson M., Ivert T., Mittendorfer-Rutz E. Sociodemographic, labour market marginalisation and medical characteristics as risk factors for reinfarction and mortality within 1 year after a first acute myocardial infarction: a register-based cohort study of a working age population in Sweden. *BMJ Open*. 2019;9(12):e033616. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033616>
15. Leng W., Yang J., Fan X., Sun Y., Xu H., Gao X., Wang Y., Li W., Xu Y., Han Y., Jia S., Zheng Y., Yang Y.; behalf CAMI Registry investigators. Contemporary invasive management and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in China: Findings from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. *Am. Heart J.* 2019;215:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.05.015>

16. Kedhi E., Fabris E., van der Ent M., Buszman P., von Birgelen C., Roolvink V., Zurakowski A., Schotborgh C.E., Hoortje J.C.A., Eek C.H., Cook S., Togni M., Meuwissen M., van Royen N., van Vliet R., Wedel H., Delewi R., Zijlstra F. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ*. 2018;363:k3793. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3793>
17. Arbel Y., Patel A.D., Goodman S.G., Tan M.K., Suskin N., McKelvie R.S., Mathew A.L., Ahmed F., Lutchmedial S., Dehghani P., Lavoie A.J., Huynh T., Lavi S., Khan R., Yan A.T., Fordyce C.B., Heffernan M., Jedrzkiewicz S., Madan M., Ahmed S., Barry C., Dery J.P., Bagai A. Provision of a DAPT Score to Cardiologists and Extension of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After ACS: Randomized Substudy of the Prospective Canadian ACS Reflective II Study. *CJC Open*. 2021;3(12):1463-1470. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.07.013>
18. Juul N., Gislason G., Olesen J.B., Lamberts M., Hansen M.L., Karasoy D., Christiansen C.B., Torp-Pedersen C., Sorensen R. Risk and benefit of dual antiplatelet treatment among non-revascularized myocardial infarction patients in different age groups. *Eur Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2017;6(6):511-521. <https://doi.org/10.1177/2048872614538848>
19. Gouda P., Savu A., Bainey K.R., Kaul P., Welsh R.C. Long-term risk of death and recurrent cardiovascular events following acute coronary syndromes. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254008>
20. Седых Д.Ю., Велиева Р.М., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Сравнительная оценка прогностической значимости шкал рискострии у пациентов с инфарктом миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):46-55. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-46-55>

## References:

1. Okrugin SA, Repin AN. Changes in pattern of complications in acute myocardial infarction over a ten-year follow-up: gender specificities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2325. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2325>
2. Sedykh DYu, Gorbunova EV, Zykov MV, Kashtalap VV, Barbarash OL. Factors associated with the risk of death and hospitalization in recurrent myocardial infarction. *Kreativnaya kardiologiya*. 2017;11(2):98-108. (In Russ). <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108>
3. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015;6(2):12-19. (In Russ).
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkelely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
5. Furtado RHM, Nicolau JC, Magnani G, Im K, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Spinar J, Budaj A, Kontny F, Corbalan R, Kiss RG, Abola MT, Johanson P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine MS, Bonaca MP. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2020;41(17):1625-1632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz821>
6. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P, Avezum AA, Probstfield J, Cook Bruns N, Fox KAA, Bhatt DL, Connolly SJ, Yusuf S; COMPASS Trial Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271-3280. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.079>
7. Flores-Blanco PJ, Cambronero-Sánchez F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Leithold G, Cobas-Paz R, Rodríguez Serrano AI, Calvo-Iglesias F, Valdés M, Januzzi JL, Iñiguez-Romo A, Manzano-Fernández S. Association Between Ischemic and Bleeding Risk Scores and the Use of New P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(7):538-544. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.10.009>
8. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55>
9. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, Greenbaum AB, Berger PB, Cannon CP, Cohen DJ, Gibson CM, Saucedo JF, Kleiman NS, Hochman JS, Boden WE, Brindis RG, Peacock WF, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM; CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292(17):2096-2104. <https://doi.org/10.1001/jama.292.17.2096>
10. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
11. Winter MP, Blessberger H, Alimohammadi A, Pavo N, Huber K, Wojta J, Lang IM, Wiesbauer F, Goliasch G. Long-term outcome and risk assessment in premature acute myocardial infarction: A 10-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2017;240:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.146>
12. Huynh T, Montigny M, Iftikhar U, Gagnon R, Eisenberg M, Lauzon C, Mansour S, Rinfret S, Afilalo M, Nguyen M, Kouz S, Déry JP, Harvey R, De LaRocheleire R, Cantin B, Schampaert E, Tardif JC. Recurrent Cardiovascular Events in Survivors of Myocardial Infarction With ST-Segment Elevation (from the AMI-QUEBEC Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(8):897-902. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.12.037>
13. Nair R, Johnson M, Kravitz K, Huded C, Rajeswaran J, Anabila M, Blackstone E, Menon V, Lincoff AM, Kapadia S, Khot UN. Characteristics and Outcomes of Early Recurrent Myocardial Infarction After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e019270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019270>
14. Wang M, Vaez M, Dorner TE, Rahman SG, Helgesson M, Ivert T, Mittendorfer-Rutz E. Sociodemographic, labour market marginalisation and medical characteristics as risk factors for reinfarction and mortality within 1 year after a first acute myocardial infarction: a register-based cohort study of a working age population in Sweden. *BMJ Open*. 2019;9(12):e033616. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033616>
15. Leng W, Yang J, Fan X, Sun Y, Xu H, Gao X, Wang Y, Li W, Xu Y, Han Y, Jia S, Zheng Y, Yang Y; behalf CAMI Registry investigators. Contemporary invasive management and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in China: Findings from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. *Am Heart J*. 2019;215:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.05.015>
16. Kedhi E., Fabris E., van der Ent M., Buszman P., von Birgelen C., Roolvink V., Zurakowski A., Schotborgh CE, Hoortje JCA, Eek CH, Cook S, Togni M, Meuwissen M, van Royen N, van Vliet R, Wedel H, Delewi R, Zijlstra F. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ*. 2018;363:k3793. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3793>
17. Arbel Y, Patel AD, Goodman SG, Tan MK, Suskin N, McKelvie RS, Mathew AL, Ahmed F, Lutchmedial S, Dehghani P, Lavoie AJ, Huynh T, Lavi S, Khan R, Yan AT, Fordyce CB, Heffernan M, Jedrzkiewicz S,

- Madan M, Ahmed S, Barry C, Dery JP, Bagai A. Provision of a DAPT Score to Cardiologists and Extension of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After ACS: Randomized Substudy of the Prospective Canadian ACS Reflective II Study. *CJC Open*. 2021;3(12):1463-1470. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.07.013>
18. Juul N, Gislason G, Olesen JB, Lamberts M, Hansen ML, Karasoy D, Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Sorensen R. Risk and benefit of dual antiplatelet treatment among non-revascularized myocardial infarction patients in different age groups. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(6):511-521. <https://doi.org/10.1177/2048872614538848>
19. Gouda P, Savu A, Baine KR, Kaul P, Welsh RC. Long-term risk of death and recurrent cardiovascular events following acute coronary syndromes. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254008>
20. Sedykh DYU, Veliyeva RM, Kashtalap VV, Barbarash O.L. Comparison of prognostic value of risk assessment scores in patients with myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):46-55. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-46-55>

## Сведения об авторах

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

**Вклад в статью:** разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи; утверждение рукописи для публикации; проверка критически важного содержания; написание текста: обзор и редактирование.

**ORCID:** 0000-0003-3729-616X

**Велиева Руфана Мамед кызы**, врач-кардиолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

**Вклад в статью:** отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала; обработка, анализ и интерпретация данных; статистическая обработка данных.

**ORCID:** 0000-0002-2848-6810

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

**Вклад в статью:** отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала; обработка, анализ и интерпретация данных; обзор публикаций по теме статьи; написание текста: обзор и редактирование.

**ORCID:** 0000-0001-7058-2008

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

**Вклад в статью:** разработка дизайна исследования; утверждение рукописи для публикации; проверка критически важного содержания; написание текста: обзор и редактирование.

**ORCID:** 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 02.02.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

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

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

**ORCID:** 0000-0003-3729-616X

**Dr. Rufana M. Veliyeva**, MD, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** provided the medical care; collected and processed the data; performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-2848-6810

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

**Contribution:** provided the medical care; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-7058-2008

**Prof. Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Academician 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:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-4642-3610

Received: 02.02.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.145:618.177

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-110-119>

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННОМ БЕСПЛОДИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

ОРДИЯНЦ И.М.<sup>1</sup>, ЗЮКИНА З.В.<sup>1</sup>, НОВГИНОВ Д.С.<sup>1</sup>, АСАТРЯН Д.Р.<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, г. Москва, Россия

## Резюме

Заболевания репродуктивной системы занимают лидирующие позиции в современной гинекологии. В данном аналитическом обзоре представлена последняя информация о молекулярно-генетических характеристиках эндометрия, а также освещён один из основных аспектов патогенеза infertility при эндометриозе. Актуальность проблемы определяется тем, что на настоящий момент не существует единых диагностических критериев определения рецептивности эндометрия, изменение которой играет одну из ведущих ролей в имплантационных нарушениях. Вполне вероятно, что это связано с индивидуальными особенностями организма каждой женщины, что, в свою очередь, не позволяет привести множество изученных факторов к единому знаменателю. В мировой литературе опубликовано множество статей по изучению экспрессии генов при эндометриозе. Известно, что при возникновении мутации в отдельном гене его функция может выполняться в полном объёме благодаря компенсаторным механизмам. Подобная компенсация обеспечивается работой каскадов белок-белковых взаимодействий, которые осуществляют передачу внутриклеточного сигнала. Выявлено, что степень активации сигнальных путей именно вну-

три клетки является более качественным маркёром патологического процесса, нежели такой маркёр, как экспрессия генов. Сравнение эутопического и эктопического эндометрия по различным параметрам является одним из направлений современных исследований в области изучения эндометриоза. Несмотря на то, что образцы эндометрия данных локализаций схожи по морфологическим признакам, это не привело к созданию единого диагностического теста. В связи с этим актуальным является поиск новых, статистически обоснованных критериев ранней диагностики infertility при эндометриозе с применением малоинвазивных или неинвазивных методов обследования, которые позволили бы также улучшить качество прогнозирования эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

**Ключевые слова:** эндометриоз-ассоциированное бесплодие, рецептивность эндометрия, метаболомика, стероидные рецепторы, экспрессия генов.

## Конфликт интересов

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

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Ордыянц И.М., Зюкина З.В., Новгин Д.С., Асатрян Д.Р. Современные представления о рецептивности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии (аналитический обзор). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 110-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-110-119>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Асатрян Дарья Рубеновна, 125824, Россия, г. Москва, пр-т 2-й Боткинский, д. 5, корп. 1, E-mail: [asterdasha@mail.ru](mailto:asterdasha@mail.ru).

© Ордыянц И.М. и др.

## REVIEW ARTICLES

# MODERN CONCEPTS IN ENDOMETRIAL RECEPTIVITY IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY: AN ANALYTICAL REVIEW

IRINA M. ORDIYANTS<sup>1</sup>, ZOYA V. ZYUKINA<sup>1</sup>, DMITRY S. NOVGINOV<sup>1</sup>, DARIA R. ASATRYAN<sup>12\*</sup><sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Here we provide the recent information on the molecular profile of the endometrium and highlight the pathogenesis of infertility occurring during endometriosis. Because of individual features of each woman's organism, there are no versatile diagnostic criteria for determining endometrial receptivity which plays one of the leading roles in implantation disorders. Although a lot of studies on the gene expression in endometriosis have been published to date, intricate gene-gene and gene-environment interactions frequently balance inherited or acquired alterations of gene expression in the endometrium. Hence, investigation of entire cell signaling pathways is preferable over the general expression of

gene expression within the endometrium. As eutopic and ectopic endometrium have largely similar histological appearance, the development of a single diagnostic test remains an unmet clinical need. Therefore, it is urgent to search for novel, evidence-based criteria for timely prediction and early diagnosis of endometriosis-associated infertility using minimally invasive examination methods.

**Keywords:** endometriosis-associated infertility, endometrial receptivity, metabolomics, steroid receptors, gene expression.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

[◀ English](#)

### For citation:

Irina M. Ordiyants, Zoya V. Zyukina, Dmitry S. Novginov, Daria R. Asatryan. Modern concepts of endometrial receptivity in endometriosis-associated infertility (analytical review). *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 110-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-110-119>

### \*Corresponding author:

Dr. Daria R. Asatryan, 5, Building 1, 2nd Botkinsky Prospekt, Moscow, 125824, Russian Federation, E-mail: [asterdasha@mail.ru](mailto:asterdasha@mail.ru)  
© Irina M. Ordiyants, et al.

## Введение

Актуальность данного аналитического обзора определяется отсутствием тенденции к снижению распространенности infertility при эндометриозе. «Рецептивность эндометрия» – это понятие, которое не связано с конкретным симптомокомплексом и не имеет четких структурно-метаболических характеристик, при этом считается недостаточно изученным и наиболее дискуссионным.

Эндометриоз относится к генетически обусловленным иммунозависимым дисгормональным заболеваниям репродуктивной системы. Для него характерно доброкачественное разрастание ткани за пределами полости матки, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1]. На

сегодняшний день эндометриоз является самостоятельной нозологической единицей и представляет собой хроническое заболевание с наличием эндометриоидных гетеротопий различной локализации, которые, в свою очередь, характеризуются инвазивным и автономным ростом, молекулярно-биологической трансформацией эутопического и эктопического эндометрия [2, 3]. Эндометриоз негативно влияет на социальное, профессиональное, психологическое, физическое и репродуктивное состояние женщин.

Одной из причин, вызывающих infertility при эндометриозе, считается имплантационная несостоятельность эндометрия, которая лежит в основе нарушений его рецептивности [4].

## Методология создания обзора

Поиск литературы за период с 2018 по 2022 гг. Использовались такие информационные базы данных, как PubMed, EBSCO, ResearchGate, Google Академия. Критерии включения статей в аналитический обзор: соответствие содержания статей теме литературного обзора и временного периода (последние 5 лет) для поиска литературы.

## Цель аналитического обзора

Изучить современные представления рецептивности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии на основании анализа современной научной литературы.

## Основная часть

В гинекологической практике эндометриоз считается одним из самых часто встречающихся и малоизученных заболеваний. Частота возникновения и выявления эндометриоза с каждым годом неуклонно растёт во всем мире. Известно, что данное заболевание стоит в пятерке самых распространенных гинекологических заболеваний – наряду с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ВЗОМТ, расстройствами менструального цикла и миомой матки [1]. Распространённость эндометриоза достигает 10–15% среди женщин репродуктивного возраста, что составляет более 190 миллионов женщин в возрасте от 15 до 49 лет по всему миру [5, 6]. Наиболее масштабное исследование распространённости эндометриоза A. Sarría-Santamera и соавт. (2020), включавшее 28 660 652 женщин, показало, что объединённый уровень заболеваемости составляет 1,36 на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 1,09–1,63) [7]. Для интегрированных информационных систем на уровне населения, основанных на выписках из больниц, – 3,53 на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 2,06–4,99), а для когортных – 1,89 на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 1,42–2,37) [7].

Эндометриоз признан заболеванием, часто сочетающимся с бесплодием. Согласно исследованию Y.M. Khine и соавт. (2016), частота эндометриоза увеличилась в настоящее время до 50% у женщин с бесплодием [8]. В работе A. Pantou и соавт. (2019) показано, что эндометриоз выявлен у 58% женщин, у которых лапароскопия стала конечным этапом обследования по поводу бесплодия [9]. Н.В. Артымук и соавт. (2018) продемонстрировали, что частота выявления морфологически подтвержденного эндо-

метриоза у пациенток, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия, составила целых 60,8% [10]. Доля эндометриоз-ассоциированного бесплодия также имеет расовые и географические особенности: в Корее эндометриозом страдают около 20–30% женщин с бесплодием [11], в России эндометриоз выявляется у 57% женщин, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия [12].

Таким образом, по статистике, 30–50% женщин с эндометриозом бесплодны, а 25–50% женщин с бесплодием имеют эндометриоз [13]. Каждая третья пациентка с эндометриозом обращается в центр вспомогательных репродуктивных технологий для экстракорпорального оплодотворения [14].

Патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия не определён, а заболевание обусловлено мультифакторной этиологией. Согласно современным представлениям, выделяют 4 причинных фактора infertility при эндометриозе: эндометриальный, ооцитарный, эмбриональный и перитонеальный [15, 16].

Феномен эндометриального бесплодия является предметом пристального внимания исследователей в области фундаментальной и прикладной медицины, однако представления о структурно-метаболических особенностях эндометрия и его роли в преодолении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, весьма разрозненны и неоднозначны [18, 19]. Гетерогенность исследуемых групп, ограничения в дизайне, использование различных классификаций и методов диагностики эндометриоза не позволяли сделать окончательных выводов.

Известно, что эндометриоз оказывает отрицательное воздействие на яичники, особенно при наличии эндометриоидных кист яичников. Повышенная концентрация ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО $\alpha$  в фолликулярной жидкости и негативное воздействие механизмов окислительного стресса приводят к дегенеративно-деструктивным изменениям ооцитов, что снижает имплантационный потенциал и ведёт к ухудшению качества эмбрионов [1]. У женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием отмечают хроническая ановуляция, гиперпролактинемия, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, недостаточность лютеиновой фазы, что обусловлено гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. Одну из ведущих ролей в снижении репродуктивного потенциала женщин с наружным генитальным эндометриозом игра-

ет редукция овариального резерва после оперативного вмешательства по поводу эндометриозных кист яичников [15]. Повышенный уровень анти-эндометриальных антител у женщин с эндометриозом в том числе может приводить к нарушению имплантации [17].

Одним из причинных факторов бесплодия при эндометриозе является эмбриональный, что может быть связано со снижением качества эмбрионов. По данным К.В. Краснопольской (2019), эндометриоз провоцирует снижение образования аденозинтрифосфорной кислоты из-за дисфункции митохондрий клеток гранулы растущих фолликулов. В результате возникает энергетический дефицит, что также приводит к ухудшению качества эмбрионов и снижению вероятности имплантации [14].

Перитонеальный фактор infertility при эндометриозе напрямую связан с тяжестью процесса, поскольку прорастание очагов наружного генитального эндометриоза в просвет маточных труб приводит к их облитерации (трубное бесплодие) [15]. Выделяют также функциональное нарушение проходимости маточных труб, когда происходит нарушение их перистальтики. Наблюдается дискоординированная сократительная деятельность за счет дистанционного воздействия простагландинов и других биологически активных веществ, усиленно образующихся в гетеротопиях наружного генитального эндометриоза, а также за счёт абсолютной или относительной гиперэстрогении в сочетании с прогестероновой недостаточностью II фазы менструального цикла [15, 16]. При перитонеальной форме бесплодия также наблюдается локальное воспаление в области эндометриозных гетеротопий. Хроническое воспаление при наружном генитальном эндометриозе происходит вследствие активации Т-клеточного иммунитета, в брюшной полости выявляется повышенное присутствие медиаторов воспаления [15].

Таким образом, существует множество гипотез, объясняющих механизмы развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия, однако консенсус в данном вопросе до сих пор не достигнут.

В научной литературе широко используется термин «рецептивность эндометрия», под которым понимают комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с чёткими временными и пространственными константами, характеризующими его способность

к имплантации и вынашиванию беременности. Считается, что изменение рецептивности эндометрия является важным механизмом в генезе репродуктивных неудач [20, 21, 22].

В настоящее время выделяют группы морфологических и молекулярных маркёров, характеризующих рецептивность эндометрия, а также уровни рецептивности эндометрия – генетический, протеомный и гистологический [23, 24]. Одними из главных морфологических маркёров рецептивности признаны пиноподии – выпячивания на апикальных поверхностях мембран эпителия эндометрия, возникающие в период «окна имплантации». В это время эмбрион может прикрепиться к зрелым пиноподиям и имплантироваться в эндометрий. Количество и качество пиноподий оценивают с целью прогнозирования вероятности имплантации. Данные по характеру изменений пиноподий в эндометрии у женщин с эндометриозом и бесплодием противоречивы [25, 26]. Вместе с тем контраверсионно положение о том, что при эндометриоз-ассоциированном бесплодии имеются структурные изменения в эндометрии, и для уточнения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Пономаренко И.В. и соавт. (2021) единодушны во мнении, что в основе патогенеза трудно выявляемых форм бесплодия, равно как и низкой эффективности их преодоления, зачастую лежат морфофункциональные нарушения в эндометрии, приводящие к дефектам его рецептивности [27]. Современные данные свидетельствуют о том, что эутопический эндометрий у женщин, страдающих эндометриозом, отличается преимущественно функциональными, а не структурными характеристиками. Авторы предполагают, что очаги эндометриоза способны активировать пути передачи сигналов путем эпигенетической модуляции экспрессии генов в эутопическом эндометрии, вызывая локальную гиперпродукцию эстрогенов и воспаление, препятствующих осуществлению своих ключевых функций главному гормону беременности – прогестерону [28].

Регуляция эндометриальных процессов достигается за счёт сложных структурно-метаболических изменений под воздействием иммунных, молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов, которые приводят к изменению уровня половых стероидов и их влияния на эндометриальную ткань.

НОХА-10 – это ген, кодирующий транскрипционные факторы, участвующие в росте, дифференциации и рецептивности эндометрия. Экспрессия НОХА-10 значительно возрастает в среднюю и позднюю секреторную фазу менструального цикла [29]. В эндометрии «окна имплантации» у женщин с эндометриозом обнаруживается измененная экспрессия аберрантных интегринов, а также других соответствующих молекулярных маркёров рецептивности эндометрия, таких как НОХА-10 и НОХА-11 [30]. Под влиянием НОХА-10 происходит образование пиноподий, интегрин  $\alpha\text{v}\beta 3$  и ИПФРСБ-1 [31, 32, 33]. Ö. Ezcan и соавт. [34] оценили экспрессию НОХА-10 в эктопическом и эутопическом эндометрии у фертильных женщин без эндометриоза и у фертильных и инфертильных женщин с эндометриозом. Было обнаружено, что экспрессия гена НОХА-10 в эндометрии у женщин с эндометриозом значительно снижена по сравнению с женщинами без эндометриоза, а у пациенток с эндометриозом и бесплодием уровень экспрессии гена НОХА-10 был значительно ниже, чем с эндометриозом, но без бесплодия [35]. Следовательно, НОХА-10 является важным геном, регулирующим фертильность, и надежным маркером рецептивности эндометрия [18].

Отечественные ученые Л.В. Посисеева, А.М. Герасимов, У.Л. Петрова [36] единодушны во мнении, что гликоделин относится к семье белков-микроглобулинов, выполняющих транспортные функции и связывающих биологически активные молекулы, прежде всего, стероидные гормоны, с последующим переносом их внутрь клеток так называемым аутокринным путем. Гликоделин А является гликопротеином, экспрессируемым в секреторном и децидуализованном эндометрии, и оказывает иммуносупрессивное влияние на эндометрий, необходимое для имплантации и сохранения беременности [37]. Уровень гликоделина А в эндометрии находится под влиянием прогестерона и увеличивается во время беременности [38, 39]. В исследовании Н.Б. Парамоновой и соавт. [40] было выявлено снижение экспрессии гликоделина А в поверхностном эпителии эндометрия у женщин с эндометриозом, что может играть важную роль в изменении иммунотолерантности фетоплацентарной системы и приводить к нарушению имплантации или невынашиванию беременности. Снижение экспрессии гликоделина А в период «окна имплантации» в эуто-

пическом эндометрии по сравнению со здоровым было продемонстрировано и в работе R. Focarelli и соавт. [41].

Одним из новых направлений в молекулярной биологии является метаболомика, которая может помочь в ранней диагностике и прогнозе различных заболеваний. Идея применения метаболомического профиля в диагностике заболеваний была выдвинута Linus Pauling и соавт. ещё в 1971 г. [42]. Они предложили производить анализ выдыхаемого воздуха пациентов методом газовой хроматографии в целях выявления метаболомических изменений при определённых заболеваниях и выявили более 200 различных летучих органических соединений. Метаболом представляет собой совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [43]. Стоит отметить, что метаболиты также выступают в качестве коммуникаторов между насыщенным информацией геномом и функциональным фенотипом [44].

Несмотря на многочисленные исследования эндометриозных образцов методом масс-спектрометрии, исследований эндогенных метаболитов немного. Метаболитами эстрогенов являются [45]: 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1); 2-гидроксиэстрадиол (2-ОНЕ2); 4-гидроксиэстрон (4-ОНЕ1); 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -ОНЕ1); 2-метоксиэстрон (2-ОМЕ1); 4-метоксиэстрон (4-ОМЕ1).

Исследования Н.В. Скляр, Л.И. Колесниковой, Л.В. Сутуриной [46] показали, что при бесплодии у женщин метаболизм эстрогенов происходит по пути образования метаболомически активного 16 $\alpha$ -ОН-эстрогена и коррелирует с недостаточностью функции жёлтого тела. В ходе исследования Nhung Le, Melissa Cregger et al. (2021) было выявлено, что уровень эстрогенов и их метаболитов (17 $\beta$ -эстрадиол, 16-кетто-17 $\beta$ -эстрадиол, эстриол, 2-гидроксиэстрадиол, 2-гидроксиэстрон) в моче у пациенток с эндометриозом был намного выше, нежели у пациенток без эндометриоза [47]. В целом само по себе наличие вышеупомянутого заболевания в значительной степени влияло на концентрацию этих метаболитов. Несмотря на имеющиеся данные, скрининговый метаболомный анализ биологических жидкостей и тканей при эндометриозе до сих пор не проводился.

В Китае в 2018 г. изучались метаболиты аминокислот у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием при различных локали-

зациях очагов эндометриоза. Было выявлено, что уровни метаболитов пурина, включая инозин, ксантозин, гуанозин и гипоксантин, были значительно повышены в эндометрии, в то время как мочевая кислота как конечный продукт метаболизма пурина была значительно снижена [48]. Авторы показали, что накопление этих метаболитов пурина и снижение уровня мочевой кислоты в эндометрии могут быть тесно связаны с подавленной экспрессией пуриновой нуклеозидфосфорилазы, достаточный уровень, которой отвечает за апоптоз клеток во время процесса имплантации [48].

Сигнальные пути, модулирующие экспрессию прогестерона (P4) и эстрадиола (E2), в основном индуцируются через их родственные ядерные рецепторы – рецептор прогестерона (PGR) и рецепторы эстрогена (ESR1 и ESR2) [49]. Эти пути преимущественно регулируются в эпителиально-стромальном компартменте эндометрия. E2 индуцирует пролиферацию эпителия в одноименную фазу менструального цикла, а P4 ингибирует E2 и позволяет стромальным клеткам начать процесс децидуализации во время секреторной фазы [50, 51]. Когда строго регулируемый баланс передачи сигналов P4 и E2 нарушается, возникает резистентность к прогестерону и гиперпродукция эстрогенов, приводящая к острому воспалительному процессу, что играет важную роль в развитии и поддержании заболевания и негативно влияет на функциональное состояние эндометрия, что впоследствии отражается на репродукции [50, 52, 53].

Одним из контрверсионных вопросов является тактика ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Необходимо учитывать продолжительность бесплодия, стабильность болезни, выраженность клинических проявлений заболевания, а также возраст паци-

ентки. Хирургическое вмешательство предлагается женщинам в возрастной категории менее 35 лет с лёгкими формами наружного генитального эндометриоза [54]. ВРТ (инсеминация, ЭКО) являются методом выбора у когорты пациенток с возрастом 35 лет и более при наличии тяжелых форм наружного генитального эндометриоза [54]. Лапароскопия в качестве диагностического метода при подозрении на эндометриоз должна быть предложена, если приоритетным является наступление беременности или нет эффекта от медикаментозной терапии [55]. По данным ESHRE (2022), теперь лапароскопию рекомендуется использовать только у пациенток с отрицательными результатами визуализации или если эмпирическое лечение неэффективно или нецелесообразно [56].

## Заключение

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о маркерах рецептивности эндометрия остается открытым и дискуссионным в связи с большим количеством противоречий и отсутствием убедительной доказательной базы, а исследования, пытающиеся пролить свет на этот вопрос, носят преимущественно экспериментальный характер.

Создание новых, статистически обоснованных критериев прогнозирования и ранней диагностики инфертильности при эндометриозе с применением неинвазивных или малоинвазивных методов обследования, в первую очередь на доклиническом этапе, даст возможность улучшить реализацию репродуктивной функции у этого контингента пациенток.

Стоит отметить, что в настоящее время остаётся ряд нерешённых дискуссионных вопросов по поводу лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Например, роль хирургии как при малых и тяжёлых формах эндометриоза, так и при рецидивах заболевания.

## Литература:

1. Чайка В.К., Рыков А.А. Влияние наружного генитального эндометриоза на фертильность. Особенности прегравидарной подготовки (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2021;26 (3):112-123.
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь Е.Ф., Геворкян Е.А., Гус А.И., Демидов В.Н., Калинина Е.А., Леваков С.А., Марченко Л.А., Попов А.А., Сонова М.М., Стеняева Н.Н., Филиппов О.С., Хашукоева А.З., Чернуха Г.Е., Яроцкая Е.Л. *Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации*. М.: ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ, 2013. 86 с.
3. Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Цицкарова Д.З. Классификация эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(2):77-92. <https://doi.org/10.17816/JOWD66277-92>
4. Михалева Л.М., Оразов М.Р., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Хованская Т.Н., Шустова В.Б. Патогенез имплантационной несостоятельности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):57-61. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61>
5. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(13):1244-1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
6. Межлумова Н.А., Бобров М.Ю., Адамян Л.В. Биомаркеры эндометриоза: проблемы и возможности ранней диагностики рецидивов заболевания (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):139-148. <https://doi.org/10.17116/repro201824061139>
7. Sarría-Santamera A., Orazumbekova B., Terzic M., Issanov A., Chaowen C., Asúnsolo-Del-Barco A. Systematic Review and Meta-

- Analysis of Incidence and Prevalence of Endometriosis. *Healthcare (Basel)*. 2020;9(1):29. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010029>
8. Khine Y.M., Taniguchi F., Harada T. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reprod. Med. Biol.* 2016;15(4):217-225. <https://doi.org/10.1007/s12522-016-0237-9>
  9. Pantou A., Simopoulou M., Sfakianoudis K., Giannelou P., Rapani A., Maziotis E., Grigoriadis S., Tsioulou P., Syrkos S., Souretis K., Koutsilieris M., Pantos K. The Role of Laparoscopic Investigation in Enabling Natural Conception and Avoiding in vitro Fertilization Overuse for Infertile Patients of Unidentified Aetiology and Recurrent Implantation Failure Following in vitro Fertilization. *J. Clin. Med.* 2019;8(4):548. <https://doi.org/10.3390/jcm8040548>
  10. Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. Факторы риска наружного генитального эндометриоза. *Acta biomedica scientifica*. 2018;3(3):54-58. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.3.8>
  11. Hwang H., Chung Y.J., Lee S.R., Park H.T., Song J.Y., Kim H., Lee D.Y., Lee E.J., Kim M.R., Oh S.T. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018;61(5):553-564. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.5.553>
  12. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение / под ред. С.О. Дубровиной, В.Ф. Беженаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
  13. Tomassetti C., Bafot C., Meuleman C., Welkenhuysen M., Fieuws S., D'Hooghe T. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *VJOG*. 2020;127(1):107-114. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15880>
  14. Краснопольская К.В. *Лечение бесплодия при эндометриозе: взгляд репродуктолога*. М.: МЕДпресс-информ, 2019:28-80.
  15. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавтеладзе Е.В., Пухальская И.Ф., Шустова В.Б., Читанова Ю.С. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. *Гинекология*. 2019;21(1):38-43. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190230>
  16. Гончарова М.А., Петров Ю.А., Кислякова Н.Н. Генитальный эндометриоз: основные направления диагностики и лечения. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020;2:5-9.
  17. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):12-16. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16>
  18. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Волкова С.В., Абитова М.З., Шустова В.Б., Хованская Т.Н. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент*. 2020;18(1-2):23-32. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10005>
  19. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(2):28-33. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-4-25-30>
  20. Шуршалина А.В., Демура Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология*. 2011;(7-2):9-13.
  21. Lessey V.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil. Steril.* 2019;111(4):611-617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
  22. Craciunas L., Gallos I., Chu J., Bourne T., Quenby S., Brosens J.J., Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2019;25(2):202-223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
  23. Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И., Берлев И.В., Малек А.В. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):64-73. <https://doi.org/10.17816/JOWD67364-73>
  24. Сафронова А.С., Высоких М.Ю., Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А. Современные молекулярно-биологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Гинекология*. 2019;21(5):12-15. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190731>
  25. Мошкалева Г.Н., Анартаева Г.Ж., Курманова А.М., Мамедалиева Н.М., Аимбетова А.Р., Салкенова А.А., Сейітқазы Д.Е., Амануллаева М.С. Оценка рецептивности эндометрия: современные подходы (обзор). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2022;1:43-49.
  26. Кибанов М.В., Махмудова Г.М., Гохберг Я.А. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(1):12-25. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-005>
  27. Головченко И.О., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Современные данные об этиопатогенезе и факторах риска развития эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):41-48. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141>
  28. Габидуллина Р.И., Кошельникова Е.А., Шигабутдинова Т.Н., Мельников Е.А., Калимуллина Г.Н., Купцова А.И. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности. *Гинекология*. 2021;23(1):12-17. <https://doi.org/10.1010.26442/20795696.2021.1.200477>
  29. Mikhaleva L.M., Radzinsky V.E., Orazov M.R., Khovanskaya T.N., Sorokina A.V., Mikhalev S.A., Volkova S.V., Shustova V.B., Sinelnikov M.Y. Current Knowledge on Endometriosis Etiology: A Systematic Review of Literature. *Int. J. Womens Health*. 2021;13:525-537. <https://doi.org/10.1010.2147/IJWH.S306135>
  30. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е., Таирова М.Б. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: патогенез и возможности гормональной терапии в подготовке к ЭКО. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(2):90-98. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-2-90-98>
  31. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы). *Гинекология*. 2012;14(4):9-14.
  32. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Волкова С.В., Абитова М.З., Шустова В.Б. Эндометриальный фактор эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Репродуктивная медицина*. 2020;3(44):28-38. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-22>
  33. Волкова С.В., Абитова М.З., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Оразов М.Р. Причины бесплодия при эндометриозе: версии и контраверсии XXI в. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(3):110-114. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13018>
  34. Özcan C., Ezdamar Ö., Gökbayrak M.E., Doğer E., Bakıroğlu Y., Çine N. HOXA-10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: Does it differ between fertile and infertile women with endometriosis? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;233:43-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.027>
  35. Маринкин И.О., Айдагулова С.В., Кулешов В.М., Тимофеева Ю.С. Факторы снижения рецептивности эндометрия при генитальном эндометриозе. *Репродуктивная медицина*. 2020;2(43):28-38. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-13>
  36. Посисеева Л.В., Герасимов А.М., Петрова У.Л. Гликоделин в акушерско-гинекологической практике: прошлое, настоящее, будущее. *Проблемы репродукции*. 2020;26(3):11-22. <https://doi.org/10.17116/repro20202603111>
  37. Mrozikiewicz A.E., Ożarowski M., Jędrzejczak P. Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure – A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18):10082. <https://doi.org/10.3390/ijms221810082>
  38. Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Мороцкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3):135-142. <https://doi.org/10.17816/JOWD663135-142>
  39. Ордяниц И.М., Молчанова О.К., Алеев И.А., Исмаилова А., Мухаммаджанова М. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и контраверсии. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2021;9(33):56-59. <https://doi.org/10.17816/JOWD663135-142.10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-56-59>
  40. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018;80(3):11-18. <https://doi.org/10.17116/patol201880311-18>
  41. Focarelli R., Luddi A., De Leo V., Capaldo A., Stendardi A., Pavone V., Benincasa L., Belmonte G., Petraglia F., Piomboni P. Dysregulation of GdA Expression in Endometrium of Women With Endometriosis:

- Implication for Endometrial Receptivity. *Reprod. Sci.* 2018;25(4):579-586. <https://doi.org/10.1177/1933719117718276>
42. Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1971;68(10):2374-2376. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.10.2374>
  43. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis. Colon Rectum.* 2009;52(3):520-525. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e31819c9a2c>
  44. Li J., Guan L., Zhang H., Gao Y., Sun J., Gong X., Li D., Chen P., Liang X., Huang M., Bi H. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0360-z>
  45. Фурина Р.Р., Митракова Н.Н., Рьжков В.Л., Сафиуллин И.К. Метаболические исследования в медицине. *Казанский медицинский журнал.* 2014;95(1):1-6.
  46. Скляр Н.В., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Шолохов Л.Ф., Олифиренко Т.Л. Особенности метаболизма эстрогенов у женщин с миомой матки и различным статусом фертильности. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2009;2(37):22-24.
  47. Le N., Cregger M., Brown V., Loret de Mola J., Bremer P., Nguyen L., Groesch K., Wilson T., Diaz-Sylvester P., Braundmeier-Fleming A. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS ONE.* 2021;16(12):e0261362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261362>
  48. Киселев М.А., Репина Н.Б. Неинвазивная диагностика эндометриоза: обзор современных биомаркеров периферической крови и эндометрия. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2020;28(3):371-376. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020283371-376>
  49. Бурлев В.А., Илясова Н.А. Отклик ядерных рецепторов прогестерона и эстрогена для наступления беременности у больных эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2018;24(2):88-96. <https://doi.org/10.17116/repro201824288-96>
  50. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J., Shu Y., Taylor R.N. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017;96(6):623-632. <https://doi.org/10.1111/aogs.13156>
  51. Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Кудлай Ю.В., Кравцов И.И. Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(6):149-163. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-149-163>
  52. Ruiz-Alonso M., Valbuena D., Gomez C., Cuzzi J., Simon C. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Hum. Reprod. Open.* 2021;2021(2):hoab011. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab011>
  53. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавтеладзе Е.В., Шустова В.Б., Цораева Ю.Р., Новгинов Д.С. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный пациент.* 2019;17(1-2):6-12. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>
  54. Alkatout I., Meinhold-Heerlein I., Keckstein J., Mettler L. Endometriosis: A concise practical guide to current diagnosis and treatment. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2018;19(3):173-175. <https://doi.org/10.4274/jtgga.2018.0026>
  55. Шукина Н.А., Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Земскова Н.Ю., Глебов Т.А. Современные подходы к лечению эндометриоза (изучаем мировые и отечественные рекомендации). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2022;22(2):119-124. <https://doi.org/10.17116/rosakush202222021119>
  56. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L., King K., Kvaskoff M., Nap A., Petersen K., Saridogan E., Tomassetti C., Hanegem N., Vulliamoz N., Vermeulen N., ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open.* 2022;2022(2):1-26. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>

## References:

1. Chaika VK, Rykov AA. Influence of external genital endometriosis on fertility. Features of pre-gravidar training (literature review). *Medical and social problems of the family.* 2021;26(3):112-123. (In Russ).
2. Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Bezhenar' EF, Gevorkyan EA, Gus AI, Demidov VN, Kalinina EA, Levakov SA, Marchenko LA, Popov AA, Sonova MM, Stenyaeva NN, Filippov OS, Khashukoeva AZ, Chernukha GE, Yarotskaya EL. *Endometrioz: Diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Clinical guidelines.* Moscow: FSBI Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. V. I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation; 2013. 86 p. (In Russ).
3. Aylamazyan EK, Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Tsitskarava DZ. Classifications of endometriosis. *Journal of Obstetrics and women diseases.* 2017;66(2):77-92. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/JOWD66277-92>
4. Mikhaleva LM, Orazov MR, Volkova SV, Khamoshina MB, Khovanskaya TN, Shustova VB. Pathogenesis of Implantation Incompetence of Endometrium in Endometriosis-Associated Infertility. *Doctor. Ru.* 2021;20(6):57-61. (In Russ). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-57-61>
5. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244-1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
6. Mezhlumova NA, Bobrov MYu, Adamyan LV. Biomarkers of endometriosis: problems and possibilities of early detection of disease recurrence (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(6):139-148. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro201824061139>
7. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asunsolo-Del-Barco A. Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence and Prevalence of Endometriosis. *Healthcare (Basel).* 2020;9(1):29. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010029>
8. Khine YM, Taniguchi F, Harada T. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reprod Med Biol.* 2016;15(4):217-225. <https://doi.org/10.1007/s12522-016-0237-9>
9. Pantou A, Simopoulou M, Sfakianoudis K, Giannelou P, Rapani A, Maziotis E, Grigoriadis S, Tsioulou P, Syrkos S, Souretis K, Koutsilieris M, Pantos K. The Role of Laparoscopic Investigation in Enabling Natural Conception and Avoiding in vitro Fertilization Overuse for Infertile Patients of Unidentified Aetiology and Recurrent Implantation Failure Following in vitro Fertilization. *J Clin Med.* 2019;8(4):548. <https://doi.org/10.3390/jcm8040548>
10. Chervov VO, Artyukov NV, Danilova LN. Risk factors for external genital endometriosis. *Acta biomedica scientifica.* 2018;3(3):54-58. (In Russ). <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.3.8>
11. Hwang H, Chung YJ, Lee SR, Park HT, Song JY, Kim H, Lee DY, Lee EJ, Kim MR, Oh ST. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(5):553-564. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.5.553>
12. Dubrovinoi SO, Bezhenarya VF. editors. *Endometrioz. Patogenez, diagnostika, lechenie.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ).
13. Tomassetti C, Bafort C, Meuleman C, Welkenhuysen M, Fieuws S, D'Hooghe T. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG.* 2020;127(1):107-114. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15880>
14. Krasnopolskaya KV. *Lechenie besplodiya pri endometrioze: vzglyad reproduktologa.* Moscow: Medpress-inform; 2019:28-80. (In Russ).
15. Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Kavteladze EV, Pukhalskaya IF, Shustova VB, Chitanava YS. Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis. *Gynecology.* 2019;2(1):38-43. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190230>
16. Goncharova MA, Petrov YA, Kislyakova NN. Genital endometriosis: basic directions of diagnostics and treatment. *Scientific review. Medical sciences.* 2020;2:5-9. (In Russ).
17. Ikhtiyarova GA, Aslonova MZ, Kurbanova ZSh, Kalimatova DM. Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic

- role of genetic factors. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(1):12-16. (In Russ). [https://doi.org/ 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16](https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16)
18. Orazov MR, Khamoshina MB, Mikhaleva LM, Volkova SV, Abitova MZ, Shustova VB, Khovanskaya TN. Molecular genetic features of the state of endometry in endometriosis-associated infertility. *Difficult Patient*. 2020;18(1-2):23-32. (In Russ). [https://doi.org/ 10.24411/2074-1995-2020-10005](https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10005)
  19. Adamyan LV, Martirosyan YaO, Asaturova AV. Etiopathogenesis of endometriosis-associated infertility (a review). *Russian journal of human reproduction*. 2018;24(2):28-33. (In Russ). [https://doi.org/ 10.20953/1726-1678-2018-4-25-30](https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-4-25-30)
  20. Shurshalina AV, Demura TA. Morphofunctional rearrangements of the endometrium during the implantation window. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;(7-2):9-13. (In Russ).
  21. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111(4):611-617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
  22. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):202-223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy044>
  23. Marzhevskaya VV, Prisyazhnaya TS, Zhamoydik VI, Berlev IV, Malek AV. Molecular-genetic background of endometriosis: diagnostic potential of heritable and expressed factors. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(3):64-73. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/JOWD67364-73>
  24. Safronova AS, Vysokikh MYu, Chuprynin VD, Buralkina NA. Modern molecular and biological aspects of endometriosis-associated infertility. *Gynecology*. 2019;21(5):12-15. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.5.190731>
  25. Moshkalova GN, Anartaeva GZh, Kurmanova AM, Mamedalieva NM, Aimbetova AR, Salkenova AA, Seitiqazy DE, Amanullaeva MS. Evaluation of endometrial receptivity: modern approaches (review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2022;1:43-49. (In Russ).
  26. Kibanov MV, Makhmudova GM, Gokhberg YaA. In search for an ideal marker of endometrial receptivity: from histology to comprehensive molecular genetics-based approaches. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):12-25. (In Russ). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-005>
  27. Golovchenko IO, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Modern view on the etiology-pathogenesis and risk factors of endometriosis. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2021;21(5):41-48. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/rosakush20212105141>
  28. Gabidullina RI, Koshelnikova EA, Shigabutdinova TN, Melnikov EA, Kalimullina GN, Kuptsova AI. Endometriosis: impact on fertility and pregnancy outcomes. *Gynecology*. 2021;23(1):12-17. (In Russ). <https://doi.org/10.1010.26442/20795696.2021.1.200477>
  29. Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, Khovanskaya TN, Sorokina AV, Mikhaleva SA, Volkova SV, Shustova VB, Sinelnikov MY. Current Knowledge on Endometriosis Etiology: A Systematic Review of Literature. *Int J Womens Health*. 2021;13:525-537. <https://doi.org/10.1010.2147/IJWH.S306135>
  30. Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE, Tairova MB. Endometriosis-associated infertility: pathogenesis and possibilities of hormone therapy in preparation for IVF. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2022;21(2):90-98. (In Russ). <https://doi.org/10.20953/17261678-2022-2-90-98>
  31. Kolotovkina AV, Kalinina EA, Kogan EA. Morfofunktsional'nye osobennosti endometriya u bol'nykh endometrio-associirovannym besplodiem (obzor literatury). *Gynecology*. 2012;14(4):9-14. (In Russ).
  32. Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Volkova SV, Abitova MZ, Shustova VB. Endometric factor of endometriosis-associated infertility. *Reproductive medicine*. 2020;3(44):28-38. (In Russ). <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-22>
  33. Volkova SV, Abitova MZ, Mikhaleva LM, Khamoshina MB, Orazov MR. Causes of infertility in endometriosis: versions and contraversions of the XXI century. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2020;8(3):110-114. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13018>
  34. Özcan C, Ezdamar Ö, Gökbayrak ME, Doğer E, Bakıroğlu Y, Çine N. HOXA-10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: Does it differ between fertile and infertile women with endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;233:43-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.027>
  35. Marinkin IO, Aidagulova SV, Kuleshov VM, Timofeeva YuS. Factors of reducing endometrial receptivity in genital endometriosis. *Reproductive Medicine*. 2020;2(43):28-38. (In Russ). <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-13>
  36. Posiseeva LV, Gerasimov AM, Petrova UL. Glycodelin in obstetric and gynecological practice: past, present and future. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(3):11-22. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro2020260311>
  37. Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure – A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10082. <https://doi.org/10.3390/ijms221810082>
  38. Aganezov SS, Aganezova NV, Morotskaya AV, Ponomarenko KYu. Endometrial receptivity in women with disorders in reproductive system. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):135-142. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/JOWD663135-142>
  39. Ordiyants IM, Molchanova OK, Aleev IA, Ismailova A, Mukhammadzhanova M. Prediction of early reproductive losses: versions and contraversions. *Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training*. 2021;9(33):56-59. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/JOWD663135-14210.33029/2303-9698-2021-9-3-suppl-56-59>
  40. Paramonova NB, Kogan EA, Kolotovkina AV, Burmenskaya OV. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Archive of Pathology*. 2018;80(3):11-18. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/20180311-18>
  41. Focarelli R, Luddi A, De Leo V, Capaldo A, Stendardi A, Pavone V, Benincasa L, Belmonte G, Petraglia F, Piomboni P. Dysregulation of GdA Expression in Endometrium of Women With Endometriosis: Implication for Endometrial Receptivity. *Reprod Sci*. 2018;25(4):579-586. <https://doi.org/10.1177/19337191171718276>
  42. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(10):2374-2376. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.10.2374>
  43. Jordan KW, Nordenstam J, Lauwers GY, Rothenberger DA, Alavi K, Garwood M, Cheng LL. Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(3):520-525. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e31819c9a2c>
  44. Li J, Guan L, Zhang H, Gao Y, Sun J, Gong X, Li D, Chen P, Liang X, Huang M, Bi H. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0360-z>
  45. Furina RR, Mitrakova NN, Ryzhkov VL, Safullin IK. Metabolic research in medicine. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(1):1-6. (In Russ).
  46. Sklyar NV, Kolesnikova LI, Suturina LV, Volokhov LF, Olefirenko TL. The estrogen metabolism peculiarities in women with uterine myoma and different status of fertility. *Health. Medical ecology. Science*. 2009;2(37):22-24. (In Russ).
  47. Le N, Cregger M, Brown V, Loret de Mola J, Bremer P, Nguyen L, Groesch K, Wilson T, Diaz-Sylvester P, Braundmeier-Fleming A. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0261362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261362>
  48. Kiselev MA, Repina NB. Noninvasive diagnosis of endometriosis: a review of modern biomarkers of peripheral blood and endometrium. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov*. 2020;28(3):371-376. (In Russ). <https://doi.org/10.23888/PAV-LOVJ2020283371-376>
  49. Burlev VA, Ilyasova NA. Response of progesterone and estrogen nuclear receptors for pregnancy in patients with endometriosis. *Reproduction problems*. 2018;24(2):88-96. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro201824288-96>
  50. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623-632. <https://doi.org/10.1111/aogs.13156>

51. Uryupina KV, Kutsenko II, Kravtsova EI, Kudlai JV, Kravtsov II. Endometrial infertility in patients of late reproductive age (a review). *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(6):149-163. (In Russ). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-149-163>
52. Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, Cuzzi J, Simon C. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(2):hoab011. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab011>
53. Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Kavteladze EV, Shustova VB, Tsoraeva YuR, Novginov DS. Endometriosis-associated infertility: from myths to harsh reality. *Difficult patient*. 2019;17(1-2):6-12. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>
54. Alkatout I, Meinhold-Heerlein I, Keckstein J, Mettler L. Endometriosis: A concise practical guide to current diagnosis and treatment. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018;19(3):173-175. <https://doi.org/10.4274/jtgga.2018.0026>
55. Schukina NA, Buyanova SN, Babunashvili EL, Zemskova NYu, Glebov TA. Modern approaches to the treatment of endometriosis (studying world and native recommendations). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(2):119-124. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/rosakush202222021119>
56. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N, ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022;2022(2):1-26. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>

## Сведения об авторах

**Ордянец Ирина Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

**Вклад в статью:** проверка и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

**ORCID:** 0000-0001-5882-9995

**Зюкина Зоя Викторовна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

**Вклад в статью:** обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**ORCID:** 0000-0002-2756-1962

**Новгинов Дмитрий Сергеевич**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

**Вклад в статью:** подбор литературы.

**ORCID:** 0000-0002-7184-8469

**Асатрян Дарья Рубеновна**, клинический ординатор ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы (125824, г. Москва, пр. 2-й Боткинский, д. 5, корп. 1).

**Вклад в статью:** ответственный за переписку с редакцией журнала.

**ORCID:** 0000-0002-9997-378X

Статья поступила: 17.02.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Prof. Irina M. Ordnyants**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-5882-9995

**Dr. Zoya V. Zyukina**, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-2756-1962

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

**Contribution:** performed literature search and analysis.

**ORCID:** 0000-0002-7184-8469

**Dr. Daria R. Asatryan**, MD, Clinical Resident, Botkin Hospital (5, Building 1, 2nd Botkinsky Prospekt, Moscow, 125824, Russian Federation).

**Contribution:** performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-9997-378X

Received: 17.02.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.379-008.64+616.441-008.64  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-120-128>

# ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ГИПОТИРЕОЗ: ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ ПРОБЛЕМЫ

ЛЕФФАД М.Л.<sup>1</sup>, СТАРЦЕВА Н.М.<sup>1</sup>, СЕМЯТОВ С.М.<sup>1</sup>, АНИКЕЕВ А.С.<sup>1\*</sup>, СВИРИДОВА М.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Систематический обзор общих факторов риска, прогностических маркеров гестационного сахарного диабета (ГСД) и гипотиреоза (ГТ), а также материнских и перинатальных осложнений при данных заболеваниях.

**Основные положения.** Обзор включает данные зарубежных и отечественных публикаций в базах PubMed, Medline за последние 6 лет в области патогенеза, формирования материнских и перинатальных осложнений ГСД и ГТ. Обобщены прогностические и диагностические маркеры данных расстройств (метаболические, генетические и иммунные), отражающие их патогенетическую общность. Так, общим фактором риска для обоих заболеваний является ожирение, для которого характерна прегестационная инсулинорезистентность, а также метавоспаление с развитием окислительного стресса. Неожиданные данные были обнаружены в отношении роли антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в снижении риска ГСД. Весьма контрверсионные результаты показали исследования о патогенезе преэклампсии (ПЭ) у пациенток с ГСД и ГТ. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что как ГТ, так и ГСД признаётся фактором риска развития ПЭ, а также увеличивает долю тяжёлых форм. Несомненна роль снижения антиоксидантной ёмкости и длительной стимуляции эндотелия

повышенным уровнем ТТГ. Также указывается на гетерогенность анемического синдрома при ГСД, что требует дифференцированного подхода в отношении анемии хронических заболеваний и железодефицита.

**Заключение.** ГСД и ГТ являются наиболее часто встречающимися эндокринопатиями во время беременности, повышающими риск материнских и перинатальных осложнений. Общность факторов риска, а также отсутствие однозначных данных о механизмах развития ГСД при ГТ и их взаимосвязи указывают на необходимость проведения скрининга и более тщательного мониторинга пациенток с нарушением функций щитовидной железы с целью раннего выявления и коррекции гипергликемии. Актуальность дальнейших исследований, повышающих качество прогнозирования и раннего выявления ГСД при ГТ, разработки подробного алгоритма обследования этой когорты беременных не вызывают сомнений.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, гипотиреоз, факторы риска, перинатальные риски, патогенетическая общность.

## Конфликт интересов

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

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Леффад М.Л., Старцева Н.М., Семятов С.М., Анিকেев А.С., Свиридова М.И. Гестационный сахарный диабет и гипотиреоз: две стороны одной проблемы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 120-128. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-120-128>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Аникеев Андрей Сергеевич, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, E-mail: keshafike@gmail.com  
© Леффад М.Л. и др.

## REVIEW ARTICLE

# GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM: TWO SIDES OF THE SAME COIN

MOHAMED L. LEFFAD<sup>1</sup>, NADEZHDA M. STARTSEVA<sup>1</sup>, SAID M. SEMYATOV<sup>1</sup>, ANDREY S. ANIKEEV<sup>1</sup> \*, MARIA I. SVIRIDOVA<sup>2</sup><sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** To perform a systematic review of common risk factors and prognostic markers of gestational diabetes mellitus (GDM) and hypothyroidism (HT), as well as maternal and perinatal complications in these diseases. For achieving this task, we screened and analysed the relevant data from the publications in a PubMed database over the past 6 years.

**Key Points.** A common risk factor for both diseases is obesity, which is characterized by pregestational insulin resistance, as well as the combination of by low-grade chronic inflammation and metabolic dysfunction termed as meta-inflammation. Antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR) are associated with the reduced the risk of GDM. Studies on pathogenesis of pre-eclampsia in patients with GDM and HT have shown unequivocal results, although most of them suggest both HT and GDM as risk factors for the development of this pregnancy complication.

Elevated levels of thyroid-stimulating hormone are associated with reduced antioxidant capacity and long-term endothelial activation. The heterogeneity of the anemia in GDM requires a rigorous differential diagnosis.

**Conclusion.** GDM and HT are the most common endocrine diseases during pregnancy which significantly increase the risk of maternal and perinatal complications. Common risk factors, interrelationship, and ambiguous data on GDM and HT development mechanisms indicate the need for screening and detailed monitoring of patients with thyroid dysfunction for early detection and correction of hyperglycemia.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, hypothyroidism, risk factors, perinatal risks, pathogenetic links.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

[◀ English](#)

### For citation:

Mohamed L. Leffad, Nadezhda M. Startseva, Said M. Semyatov, Andrey S. Anikeev, Maria I. Sviridova. Gestational diabetes mellitus and hypothyroidism: two sides of the same coin. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2023;8(2): 120-128. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-120-128>

### \*Corresponding author:

Dr. Andrey S. Anikeev, 6, Miklukho-Maklaya Street, 117198, Moscow, Russian Federation, E-mail: [keshafike@gmail.com](mailto:keshafike@gmail.com)

© Mohamed L. Leffad, et al.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манifestного» сахарного диабета [1].

ГСД является одним из самых распространенных гестационных осложнений. Его наличие связано со многими неблагоприятными исходами беременности как со стороны матери, так и плода. В течение последнего десятилетия проблема своевременного выявления ГСД приобрела особую актуальность и зна-

чимось для системы здравоохранения в связи с экспоненциальным ростом прегестационной инсулинорезистентности (ИР) и всё возрастающей частоты поздних беременностей [2]. Так, сегодня гипергликемия во время беременности выявляется уже у каждой шестой пациентки – 16,7% в 2021 году против 15,8% в 2019 году, при этом на долю ГСД приходится более 80% случаев [2]. Согласно последним оценкам, свыше 20 миллионов новорождённых в год подвергаются действию гипергликемии матери [3].

Рост числа беременных с нарушениями углеводного обмена ассоциирован с неуклонным повышением заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением в общей популяции. Ortega-Contreras B et al. (2022) сообщили об одновременном увеличении в последние годы частоты встречаемости ГСД вместе с ожирением и СД 2-го типа, что подчёркивает тесную патогенетическую связь данных заболеваний [4]. В клинической практике хорошо известно, что гипотиреоз (ГТ) вызывает ожирение, в то же время и ожирение может явиться триггером развития ГТ – данный процесс является двунаправленным [5–6]. Тот же феномен касается и ГСД, о чём свидетельствуют данные Biondi B et al. (2019), отражающие как повышенную распространённость ГСД у пациентов с ГТ, так и повышенный риск развития ГТ при ГСД [7, 8].

ГТ определяется клиническими рекомендациями как заболевание, характеризующееся дефицитом тиреоидных гормонов в организме, и является одним из наиболее часто встречающихся нарушений тиреоидной функции [9]. При этом в структуре эндокринных нарушений заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают второе место. Распространённость первичного ГТ в популяции составляет 4,6%, субклинического – 4,3% [9]. В РФ средняя распространённость ГТ у беременных равна 4%, в то время как международные исследования сообщают о 0,3–1,9% [10–11]. Частота ГТ во время беременности колеблется при манифестном ГТ от 0,3 до 1,9% случаев, а при субклиническом ГТ (СГТ) составляет приблизительно 1,5–5% [11].

С учётом прогрессивного увеличения встречаемости хронических заболеваний среди молодого населения, беременность в современном мире является неким детектором уровня здоровья у женщин детородного возраста. В свете современных данных гестационный процесс представляет собой физиологический стрессовый тест для  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ) и является для организма «диабетогенным фактором» [12].

Патогенез ГСД – многофакторный, обусловленный взаимодействием между генетическими, эпигенетическими, экологическими факторами и гестационными метаболическими изменениями, приводящими к ИР. Физиологическая ИР, необходимая для развивающегося фето-плацентарного комплекса, обеспечивает-

ся плацентарными гормонами, включая: плацентарный лактоген, кортизол, эстроген и прогестерон, которые обладают контринсулярным действием [13–14].

Этиопатогенетической природой ГТ у женщин репродуктивного возраста часто является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), при котором происходит деструкция тироцитов вследствие аутоагрессии иммунной системы, в результате чего имеющаяся функциональная ткань ЩЖ замещается фиброзной и снижается выработка гормонов. Также причиной снижения функции ЩЖ может быть йододефицит, распространённый у жителей эндемичных районах [9].

Выявление ГСД на ранних сроках беременности определяет высокий интерес к изучению причин развития углеводных нарушений на сроках, предшествующих развитию физиологической ИР. Среди возможных факторов ранней дисфункции метаболического пути инсулина рассматривают скрытые дефекты инсулинового аппарата ПЖ, генетические дефекты синтеза, секреции или действия инсулина [15]. Кроме того, принимая во внимание патофизиологическую схожесть ГСД с СД 2-го типа, одним из возможных механизмов развития ранних гестационных нарушений углеводного обмена рассматривается дисбаланс в системе инкретиновых гормонов, вырабатываемых в желудочно-кишечном тракте [15]. Имеет значение и снижение регуляторной функции белка переносчика глюкозы-4 (GLUT-4) в жировой ткани беременных женщин [16].

Развитие ГСД определённо опосредуется и многочисленными генетическими факторами, в дальнейшем повышающими риск развития СД 2-го типа [2]. В связи с этим изучение возможных общих генетических маркёров СД 2-го типа у беременных с нарушениями углеводного обмена имеет огромное значение. При этом одним из наиболее эффективных подходов представляется использование полиморфных маркёров различных генов-кандидатов: генов, белковых продуктов (ферменты, регуляторные белки и пептиды, структурные белки), которые могут быть потенциально вовлечены в развитие этого заболевания [17]. Установлено, что у беременных с ГСД имеются генетические особенности, связанные как с нарушением чувствительности ткани к инсулину, так и с нарушением его секреции клетками ПЖ [18–19]. Согласно современным представлениям, с развитием данных нарушений ассоциировано несколько десятков генов, многие из которых од-

новременно являются и маркерами повышенного риска развития СД 2-го типа. Выделяют следующие основные группы генов-кандидатов, влияющих на развитие ГСД:

- 1) связанные с нарушением секреции инсулина (*TCF7L2*, *MTNR1B*);
- 2) ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (*IGF2BP2*, *IRS1*);
- 3) связанные с регуляцией углеводного и липидного обмена (*PPARG*, *GLUT1*);
- 4) ассоциированные с *MODY* (*GCKR* и др.) [18].

Заболевания ЩЖ обусловлены резистентностью к инсулину посредством различных механизмов, таких как изменение секреции инсулина и уровня липидов. Напомним, что ИР определяется как неспособность инсулина вызывать предсказуемый биологический ответ на уровне ткани с точки зрения метаболизма питательных веществ, последствия – нарушение утилизации глюкозы в мышцах, жировой ткани и глюконеогенеза в печени [20]. Рецепторы гормонов ЩЖ, присутствующие в островковых клетках ПЖ, влияют на секрецию инсулина. Гормоны ЩЖ способствуют генетической экспрессии гена *MafA*, необходимого для нормального развития, пролиферации и роста  $\beta$ -клеток. Имеются многочисленные исследования, доказывающие связь дисфункции ЩЖ, особенно СГТ, с метаболическим синдромом, в основе которого лежит дислипидемия [6, 21]. Окислительный стресс также вовлечен в патогенез ИР и ГТ [20].

Напомним, что окислительный стресс определяется как нарушение равновесного состояния системы прооксидантов и антиоксидантов в интактных клетках. Чрезмерный окислительный стресс может привести к массивному повреждению клеток, воздействуя на белки, липиды и ДНК [22].

В ряде работ было показано, что резистентность к инсулину сопряжена с аутоиммунной дисфункцией ЩЖ и повышенным титром антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), что указывает на возможную общность аутоиммунной дисфункции ЩЖ и ГСД [23]. Имеются отдельные исследования, свидетельствующие о патогенетической связи гипергликемии и ГТ, в том числе о риске развития ГСД у пациенток с прегестационным СГТ, когда имеет место умеренное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне нормального уровня свободного тироксина (Т4) [6].

Логично предположить, что уровень АТ к рецептору ТТГ имеет прямую корреляцию с уровнем ТТГ в крови, поскольку для поддержания гуморального гомеостаза в условиях снижения органного ответа требуется сверхпороговая концентрация активирующего субстрата. Однако существуют исследования, свидетельствующие о положительной связи значительного титра антител к рецептору ТТГ со снижением риска ГСД [24]. Таким образом, вносятся контраргументы в общепринятое мнение, сформированное мировым учёным сообществом, что повышенные уровни ТТГ во время беременности ассоциированы с увеличением риска ГСД [25–26]. Также существуют убедительные данные об отсутствии связи между повышенным титром АТ к ТПО и ТТГ с риском ГСД [17, 23–24, 27–28].

Значение более высоких концентраций ТТГ и свободного трийодтиронина (сТ3) в сочетании со снижением концентрации свободного Т4 (сТ4) в развитии ГСД (повышение соотношения сТ3/сТ4) было показано в работе Yanachkova V et al. (2021) [29]. К тем же результатам пришли и Wang Y et al. (2022) в исследовании, включавшем 6068 беременных женщин. Причём связь уровней сТ3/сТ4 с ГСД была в значительной степени опосредована конкретными видами липидов: фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин и др. [30]. Uchamprina et al. (2023) в своём исследовании пришли к выводу, что среди женщин с отягощённым семейным анамнезом по сахарному диабету распространённость гипотиреоза была выше. При наличии гипотиреоза шансы развития ГСД увеличивались в 9,706 раза. Уровень ТТГ более 2,7 мкМЕ/мл прогнозировал развитие ГСД с чувствительностью 71,4% и специфичностью 63,1% [8].

Что касается эмбриогенеза ЩЖ, то её формирование приходится на 10–12 неделю беременности, а гормонпродуцирующая функция реализуется к 18–20 неделям гестации. Уровень гормонов ЩЖ в сыворотке плода достигает показателей взрослых людей только к 36 неделям беременности. Таким образом, плод зависит от материнских гормонов ЩЖ, проходящих через плаценту в критический период развития – в первом триместре [31].

В ходе гестационного периода физиологические изменения уровня ТТГ и гормонов ЩЖ опосредуются разными механизмами, обусловленными сходством ТТГ и хорионического го-

надотропина (hCG), действиями фактора роста плаценты (PIGF) и растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 (s-Flt1) а также усилением синтеза Т4-связывающего глобулина под воздействием эстрогенов в печени [32]. Дейодиназа 3-го типа, вырабатываемая в плаценте, повышает распад Т3 и Т4, что требует увеличения синтеза тиреоидных гормонов во время беременности. При этом происходит увеличение фильтрационной функции почек, сопровождающейся повышением экскреции йода и необходимостью большего его потребления беременной для обеспечения возросшей потребности в тиреоидных гормонах [33].

В 2011 году Американская ассоциация щитовидной железы (American Thyroid Association – АТА) разработала единый стандарт диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности, согласно которому рекомендуется установить базовые диапазоны для ТТГ. Когда эталонные диапазоны ТТГ для беременных недоступны, возможно использование верхнего предела в 2,5 мМЕ/л в первом триместре и 3,0 мМЕ/л во втором триместре. Основываясь на проведённых исследованиях, в 2017 году руководство АТА пересмотрело стандарт, и пороговым был признан уровень 4 мМЕ/л при ранних сроках гестации [34].

Hasani F et al. (2020) пришли к выводу что дисфункция ЩЖ распространена у женщин с прегестационным СД, поэтому функция ЩЖ должна оцениваться более подробно у данного контингента. В то же время, по их данным, частота дисфункции ЩЖ у пациенток с ГСД аналогична таковой при нормально протекающей беременности [12].

Риски неблагоприятных материнских и неонатальных исходов ГСД уже длительно обсуждаются во многих исследованиях. К ним относятся: увеличение частоты преждевременных родов (ПР), кесарева сечения, преэклампсии (ПЭ), материнского и плодового травматизма, врождённых пороков развития и проблем раннего неонатального периода (гипогликемия, гипербилирубинемия, респираторный дистресс-синдром (РДС), гнойно-септические осложнения и др.) [22, 35]. ГСД является предиктором отсроченных последствий для матери и ребёнка, в том числе: нарушений нейрокогнитивного развития, метаболических проблем в подростковом и более позднем возрасте, таких как СД 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [18, 36–37].

ГТ во время беременности, даже субклинический, также ассоциирован с повышенным риском развития таких же неонатальных и материнских осложнений, о чём свидетельствуют последние публикации [24, 37–38].

Осложнения беременности и родов встречаются реже при СГТ, чем при клиническом гипотиреозе, но в ряде исследований был отмечен повышенный риск тяжёлой ПЭ, ПР, преждевременной отслойки нормальной расположенной плаценты, РДС плода и выкидыша у женщин с СГТ по сравнению с эутиреоидными женщинами [20, 39]. Кроме того, СГТ, как уже было отмечено, связан с ИР, что может способствовать развитию ГСД и усугубить проблемную беременность [40].

ПЭ остаётся одной из лидирующих причин материнской и неонатальной смертности [33]. Согласно современным клиническим рекомендациям, ПЭ – осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности САД >140 мм рт. ст. и/или ДАД >90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности [41].

Несмотря на то, что сегодня к факторам риска ПЭ относят дисфункцию ЩЖ, анализ литературы показал отсутствие единого мнения о её значении в патогенезе ПЭ [42–43]. Barišić T et al. (2019) пришли к выводу, что раннее выявление и лечение дисфункции ЩЖ на прегравидарном этапе и в первом триместре беременности снижает риски ГСД и неблагоприятных исходов беременности, в том числе связанных с ПЭ [44]. В проспективном когортном исследовании Cherukuri S et al. (2022) авторы пришли к выводу, что у больных ГСД с ГТ частота ПЭ выше (26,19%), чем при ГСД без ГТ (13,57%) [43]. Fatemeh Khadir et al. (2022) обнаружили значительно более высокую распространенность ГСД при умеренной и тяжёлой ПЭ, а также ГТ при тяжёлой ПЭ. Ключевым геном, рассматриваемым в рамках патогенетической общности исследуемых расстройств, признан Keap1, участвующий в передаче сигналов по антиоксидантному пути и играющий важную роль в защите клеток от окислительного стресса. Его полиморфизм *rs11085735* достоверно связан с повышением уровней аспаратаминотрансферазы. Напрашивается вывод, что данный полиморфизм влияет на тяжесть ПЭ у коморбидных

пациенток [45]. Abel M.H. et al (2020) и Businge C. V. et al. (2022) сообщали о взаимосвязи между дефицитом йода и ПЭ за счёт снижения антиоксидантной ёмкости и длительной стимуляции эндотелия повышенным уровнем ТТГ [46–47]. Кроме того, ускорение почечной фильтрации йода, связанное с усилением почечного кровотока, а также прогрессирующий перенос йода плоду могут приводить к ПЭ у беременных с низким суточным потреблением йода [48].

Дефицит железа по-прежнему широко распространён во всем мире, особенно среди детей дошкольного возраста и беременных. Известно, что глобальная распространённость анемии среди небеременных женщин, беременных и детей составляет 29, 38 и 43% соответственно [49].

ГСД увеличивает риск развития дефицита железа у матери, несмотря на приём препаратов железа. Данный феномен можно объяснить повышенной экспрессией гепсидина при анемии хронических заболеваний (АХЗ). Так или иначе, данные о связи ГСД и железодефицитной анемии (ЖДА) в научной литературе малочисленны и разрознены в связи с ограничен-

ным числом проведённых исследований. Большинство исследований посвящено главным образом связи анемии с различными неблагоприятными исходами беременности, такими как ПР, низкая масса тела при рождении, младенческая и материнская смертность [49].

## Заключение

Несмотря на активное выявление ТТГ и ГСД, рекомендуемое существующими клиническими рекомендациями, частота неблагоприятных исходов беременности при этих заболеваниях, особенно при их сочетании, всё ещё остаётся высокой. ГТ и ГСД являются заболеваниями, взаимосвязь патогенетических аспектов которых пока находится в стадии изучения.

Несмотря на успехи в выявлении стандартных факторов риска ГСД, позволившие достичь определённого прогресса в диагностике и прогнозировании данного заболевания, необходимость в изучении функции ЩЖ для большего понимания патогенеза ГСД, ассоциированного с ГТ, а также перинатальных и материнских исходов при данной коморбидности является чрезвычайно важным и актуальным направлением.

## Литература:

1. *Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение.* Клинические рекомендации. Состав.: Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов. 2020. Ссылка активна на 10.03.2023. <http://niiom.ru/attachments/article/523/Гестационный%20сахарный%20диабет.%20Диагностика,%20лечение,%20акушерская%20тактика,%20послеродовое%20наблюдение%20.pdf>
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes atlas.* 10 the edn. Brussels, Belgium : 2021. Ссылка активна на 10.03.2023. <https://www.diabetesatlas.org>
3. Wang H., Li N., Chivese T., Werfalli M., Sun H., Yuen L., Hoegfeldt C.A., Elise Powe C., Immanuel J., Karuranga S., Divakar H., Levitt N., Li C., Simmons D., Yang X.; IDF Diabetes Atlas Committee. Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183:109050. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
4. Ortega-Contreras B., Armella A., Appel J., Mennickent D., Araya J., González M., Castro E., Obregón A.M., Lamperti L., Gutiérrez J., Guzmán-Gutiérrez E. Pathophysiological Role of Genetic Factors Associated With Gestational Diabetes Mellitus. *Front. Physiol.* 2022;13:769924. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.769924>
5. Song R.H., Wang B., Yao Q.M., Li Q., Jia X., Zhang J.A. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol.* 2019;10:2349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02349>
6. Старцева Н.М., Свиридова М.И., Учамприна В.А., Аникеев А.С., Леффад Л.М. Гестационный сахарный диабет и гипотиреоз: сочетание заболеваний. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021;9(3):11-16. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3-11-16>
7. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019;40(3):789-824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
8. Учамприна В.А., Боброва Е.И., Кандалина В.В., Свиридова М.И., Ульянова О.А. Гипотиреоз и гестационный сахарный диабет: есть ли связь? *Российский открытый медицинский журнал.* 2022;11:e0210. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0210>
9. *Гипотиреоз.* Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов. 2021. Ссылка активна на 10.03.2023. <https://diseases.medelement.com>
10. Дедов И.И. *Эндокринология: национальное руководство.* М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1112 с. ISBN 978-5-9704-6054-2
11. López-Muñoz E., Mateos-Sánchez L., Mejía-Terrazas G.E., Bedwell-Cordero S.E. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2019;58(6):757-763. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.09.005>
12. Блохин Н.Г., Шевченко Д.М. Гестационный сахарный диабет. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2017;4(2):61-67. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-61-67>
13. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N., Reynolds C.M., Vickers M.H. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
14. Modzelewski R., Stefanowicz-Rutkowska M.M., Matuszewski W., Bandurska-Stankiewicz E.M. Gestational Diabetes Mellitus-Recent Literature Review. *J. Clin. Med.* 2022;11(19):5736. <https://doi.org/10.3390/jcm11195736>
15. Mosavat M., Omar S.Z., Jamalpour S., Tan P.C. Serum Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in association with the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective Case-Control Study. *J. Diabetes Res.* 2020;9072492. <https://doi.org/10.1155/2020/9072492>
16. Капустин П.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н., Полякова В.О., Алексеенкова Е.Н. Патопфизиология плаценты и плода при сахарном диабете. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;67(6):79-92. <https://doi.org/10.17816/JOWD67679-92>
17. Shahid M.M., Rahman K.M.T., Gomes R.R., Ferdous M., Ferdousi S., Zahan T. Association of gestational diabetes mellitus and thyroid status during pregnancy: a cross-sectional study in a tertiary health care center

- of Bangladesh. *Gynecol. Endocrinol.* 2021;37(4):312-314. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1866531>
18. Sweeting A., Wong J., Murphy H.R., Ross G.P. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr. Rev.* 2022;26(43):763-793. <https://doi.org/10.1210/endoev/bnac003>
  19. Popova P.V., Klyushina A.A., Vasilyeva L.B., Tkachuk A.S., Vasukova E.A., Anopova A.D., Pustozero E.A., Gorelova I.V., Kravchuk E.N., Li O., Pervunina T.M., Kostareva A.A., Grineva E.N. Association of Common Genetic Risk Variants With Gestational Diabetes Mellitus and Their Role in GDM Prediction. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:628582. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.628582>
  20. Dasari P., Nanda N. Pregnancies Complicated by Diabetes, Hypertension and Hypothyroidism: Role of Insulin Resistance. *Int. J. Clin. Exp. Physiol.* 2020;7(4):131-134. <https://doi.org/10.5530/ijcep.2020.7.4.35>
  21. O'Malley E.G., Reynolds C.M.E., Killalea A., O'Kelly R., Sheehan S.R., Turner M.J. Maternal Obesity And Dyslipidemia Associated With Gestational Diabetes mellitus (GDM). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020;246:67-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.01.007>
  22. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Грабовский В.М., Старцева Н.М., Папышева О.В., Костин И.Н. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение.* 2018;53:23-29. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13903>
  23. Dash P., Tiwari R., Nayak S., Jena S.K., Mangaraj M. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Its Association With Anti-thyroperoxidase Antibody and the Occurrence of Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2022;14(1):e21087. <https://doi.org/10.7759/cureus.21087>
  24. Wang J., Gong X.H., Peng T., Wu J.N. Association of Thyroid Function During Pregnancy With the Risk of Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr. Pract.* 2021;27(8):819-825. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.03.014>
  25. Leng J., Li W., Wang L., Zhang S., Liu H., Li W., Wang S., Shao P., Pan L., Wang S., Liu E. Higher thyroid-stimulating hormone levels in the first trimester are associated with gestational diabetes in a Chinese population. *Diabet. Med.* 2019;36(12):1679-1685. <https://doi.org/10.1111/dme.14106>
  26. Parveen H., Durrani A.M., Ali S.M., Noor N. Association of hypothyroidism in pregnant women with hyperglycaemia. *Int. J. Health Sci. Res.* 2019;9(9):325-329.
  27. Rawal S., Tsai M.Y., Hinkle S.N., Zhu Y., Bao W., Lin Y., Panuganti P., Albert P.S., Ma R.C.W., Zhang C. A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(7):2447-2456. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02442>
  28. Zhang Y., Sun W., Zhu S., Huang Y., Huang Y., Gao Y., Zhang J., Yang H., Guo X. The Impact of Thyroid Function and TPOAb in the First Trimester on Pregnancy Outcomes: A Retrospective Study in Peking. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(3):dgz167. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz167>
  29. Yanachkova V., Kamenov Z. The relationship between thyroid dysfunction during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Endokrynol. Pol.* 2021;72(3):226-231. <https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0016>
  30. Wang Y., Sun F., Wu P., Huang Y., Ye Y., Yang X., Yuan J., Liu Y., Zeng H., Wen Y., Qi X., Yang C.X., Wang Y., Liu G., Chen D., Li L., Pan X.F., Pan A. A Prospective Study of Early-pregnancy Thyroid Markers, Lipid Species, and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107(2):e804-e814. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab637>
  31. Lee S.Y., Cabral H.J., Aschengrau A., Pearce E.N. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(5). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
  32. Mallawa Kankanamalage O., Zhou Q., Li X. Understanding The Pathogenesis of Gestational Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;25(12). <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653407>
  33. Виноградова О.П., Рахматуллов Ф.К., Останин М.А. Тиреоидный статус матери, как показатель развития плода. *Universum: медицина и фармакология.* 2021;7-8(79). <https://doi.org/10.32743/Unimed.2021.79.7-8.12178>
  34. Han Y., Wang J., Wang X., Ouyang L., Li Y. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Hypertensive Disorder of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:823710. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.823710>
  35. Banik P., Devi R.K.P., Bidya A., Tamphasana A., Agalya M., Singh L.R. Thyroid Dysfunction In Preeclampsia And Related Fetomaternal Outcomes. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynaecol.* 2019;8(5):1928-1933. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20191944>
  36. Ye W., Luo C., Huang J., Li C., Liu Z., Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
  37. Kiran Z., Sheikh A., Humayun K.N., Islam N. Neonatal Outcomes And Congenital Anomalies In Pregnancies Affected By Hypothyroidism. *Ann. Med.* 2021;53:1560-1568. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1970798>
  38. Mahadik K., Choudhary P., Roy P.K. Study of Thyroid Function in Pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):769. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03448-z>
  39. Lee S.Y., Cabral H.J., Aschengrau A., Pearce E.N. Associations Between Maternal Thyroid Function In Pregnancy And Obstetric And Perinatal Outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(5):e2015-e2023. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
  40. Урванова Е.Ю. Частота патологии щитовидной железы у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Актуальные вопросы науки и образования: теоретические и практические аспекты: материалы международного науч.-практ. конф. Нефтекамск: Мир науки,* 2020:148-151.
  41. *Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.* Клинические рекомендации. Состав. : РОАГ, ААР, АААР. 2021. Ссылка активна на 10.03.2023. <https://diseases.medelement.com/disease/преэклампсия-эклампсия-отеки-протеинурия-и-гипертензивные-расстройства-во-время-беременности-в-родах-и-послеродовом-периоде-кп-рф-2021/16973>
  42. Mahadik K., Choudhary P., Roy P.K. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):769. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03448-z>
  43. Cherukuri S.V., Anuradha M., Shanmugapriya C., Debora P. Impact of maternal hypothyroidism in women with gestational diabetes mellitus and its adverse pregnancy outcomes in south indian population - a prospective study *Journal of Pharmaceutical Negative Results.* 2022;13(5):1551-1556. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S05.%20243>
  44. Barišić T., Mandić V., Vasilj A., Tiric D. Higher levels of thyrotropin in pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019;32(17):2883-2888. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1451509>
  45. Khadir F., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A., Shakiba E., Naseri R. Gestational diabetes mellitus (gdm), hypothyroidism, and gene variants (Keap1 rs11085735) in patients with preeclampsia. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2022;11(3):493-501. <https://doi.org/10.52547/rbmb.11.3.493>
  46. Khadir F., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A., Shakiba E., Naseri R. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Hypothyroidism, and Gene Variants (Keap1 Rs11085735) in Patients with Preeclampsia. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2022;11(3):493-501. <https://doi.org/10.52547/rbmb.11.3.493>
  47. Abel M.H., Caspersen I.H., Sengpiel V., Jacobsson B., Meltzer H.M., Magnus P., Alexander J., Brantsæter A.L. Insufficient maternal iodine intake is associated with subfertility, reduced foetal growth, and adverse pregnancy outcomes in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *BMC Med.* 2020;18(1):211. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01676-w>
  48. Businge C.B., Longo-Mbenza B., Kengne A.P. Iodine deficiency in pregnancy along a concentration gradient is associated with increased severity of preeclampsia in rural Eastern Cape, South Africa. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):98. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04356-6>
  49. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H., McAuliffe F., da Silva Costa F., von Dadelszen P., McIntyre H.D., Kihara A.B., Di Renzo G.C., Romero R., D'Alton M., Berghella V., Nicolaides K.H., Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;145 Suppl1(Suppl1):1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
  50. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Старцева Н.М., Дамирова С.Ф.К., Зюкина З.В., Аникеев А.С. Гестационный сахарный диабет и анемия: контраверсии патогенеза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(3):86-93. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13914>

## References

- Gestatsionnyi sakharnyi diabet. Diagnostika, lechenie, akusherskaya takтика, poslerodovoe nablyudenie. Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov, Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. 2020. (In Russ). Available at: <http://niioimm.ru/attachments/article/523/Гестационный%20сахарный%20диабет.%20Диагностика,%20лечение,%20акушерская%20тактика,%20послеродовое%20наблюдение%20.pdf>. Accessed: 10 March 2023.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes atlas*. 10 the edn. Brussels, Belgium : 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 10 March 2023.
- Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, Hoegfeldt CA, Elise Powe C, Immanuel J, Karuranga S, Divakar H, Levitt N, Li C, Simmons D, Yang X; IDF Diabetes Atlas Committee. Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109050. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
- Ortega-Contreras B, Armella A, Appel J, Mennickent D, Araya J, González M, Castro E, Obregón AM, Lamperti L, Gutiérrez J, Guzmán-Gutiérrez E. Pathophysiological Role of Genetic Factors Associated With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Physiol*. 2022;13:769924. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.769924>
- Song RH, Wang B, Yao QM, Li Q, Jia X, Zhang JA. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019;10:2349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02349>
- Startseva NM, Sviridova MI, Uchamprina VA, Anikeev AS, Leffad L.M. Gestational diabetes mellitus and hypothyroidism: disease comorbidity. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021;9(3):11-16. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3-11-16>
- Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev*. 2019;40(3):789-824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
- Uchamprina VA, Bobrova EI, Kandalina VV, Sviridova MI, Ulyanova OA. Hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: Is there a relationship? *Russian Open Medical Journal*. 2022;11:e0210 (In Russ). <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0210>
- Gipotireoz. Clinical guidelines. Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov. 2021. Available at: <https://diseases.medelement.com>. Accessed: 10 March 2023.
- Dedov IL. *Endocrinology: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021:1112 p. (in Russ). ISBN 978-5-9704-6054-2
- López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(6):757-763. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.09.005>
- Blokhin NG, Shevchenko DM. Gestational diabetes mellitus. *VF Snegirev archives of obstetrics and gynecology*. 2017;4(2):61-67. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-61-67>
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Modzelewski R, Stefanowicz-Rutkowska MM, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz EM. Gestational Diabetes Mellitus-Recent Literature Review. *J Clin Med*. 2022;11(19):5736. <https://doi.org/10.3390/jcm11195736>
- Mosavat M, Omar SZ, Jamalpour S, Tan PC. Serum Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in association with the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective Case-Control Study. *J Diabetes Res*. 2020;9072492. <https://doi.org/10.1155/2020/9072492>
- Kapustin RV, Onopričuk AR, Arzhanova ON, Polyakova VO, Alekseyenkova EN. Pathophysiology of placenta and fetus in diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):79-92. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/JOWD67679-92>
- Shahid MM, Rahman KMT, Gomes RR, Ferdous M, Ferdousi S, Zahan T. Association of gestational diabetes mellitus and thyroid status during pregnancy: a cross-sectional study in a tertiary health care center of Bangladesh. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(4):312-314. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1866531>
- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022;26(43):763-793. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>
- Popova PV, Klyushina AA, Vasilyeva LB, Tkachuk AS, Vasukova EA, Anopova AD, Pustozero EA, Gorelova IV, Kravchuk EN, Li O, Pervunina TM, Kostareva AA, Grineva EN. Association of Common Genetic Risk Variants With Gestational Diabetes Mellitus and Their Role in GDM Prediction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:628582. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.628582>
- Dasari P, Nanda N. Pregnancies Complicated by Diabetes, Hypertension and Hypothyroidism: Role of Insulin Resistance. *Int J Clin Exp Physiol*. 2020;7(4):131-4. <https://doi.org/10.5530/ijcep.2020.7.4.35>
- O'Malley EG, Reynolds CME, Killalea A et al. Maternal Obesity And Dyslipidemia Associated With Gestational Diabetes mellitus (GDM). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;246:67-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.01.007>
- Epishkina-Minina AA, Hamoshina MB, Grabovskij VM, Startseva NM, Papysheva OV, Kostin IN. Gestatsionnyj sakharnyj diabet: sovremennoe sostojanie problemy. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education*. 2018;2018;S3:23-29. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13903>
- Dash P, Tiwari R, Nayak S, Jena SK, Mangaraj M. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Its Association With Anti-thyroperoxidase Antibody and the Occurrence of Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2022;14(1):e21087. <https://doi.org/10.7759/cureus.21087>
- Wang J, Gong XH, Peng T, Wu JN. Association of Thyroid Function During Pregnancy With the Risk of Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Pract*. 2021;27(8):819-825. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.03.014>
- Leng J, Li W, Wang L, Zhang S, Liu H, Li W, Wang S, Shao P, Pan L, Wang S, Liu E. Higher thyroid-stimulating hormone levels in the first trimester are associated with gestational diabetes in a Chinese population. *Diabet Med*. 2019;36(12):1679-1685. <https://doi.org/10.1111/dme.14106>
- Parveen H, Durrani AM, Ali SM, Noor N. Association of hypothyroidism in pregnant women with hyperglycaemia. *Int J Health Sci Res*. 2019;9(9):325-329.
- Rawal S, Tsai MY, Hinkle SN, Zhu Y, Bao W, Lin Y, Panuganti P, Albert PS, Ma RCW, Zhang C. A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2447-2456. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz167>
- Zhang Y, Sun W, Zhu S, Huang Y, Huang Y, Gao Y, Zhang J, Yang H, Guo X. The Impact of Thyroid Function and TPOAb in the First Trimester on Pregnancy Outcomes: A Retrospective Study in Peking. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgz167. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz167>
- Yanachkova V, Kamenov Z. The relationship between thyroid dysfunction during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Endokrynol. Pol*. 2021;72(3):226-231. <https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0016>
- Wang Y, Sun F, Wu P, Huang Y, Ye Y, Yang X, Yuan J, Liu Y, Zeng H, Wen Y, Qi X, Yang CX, Wang Y, Liu G, Chen D, Li L, Pan XF, Pan A. A Prospective Study of Early-pregnancy Thyroid Markers, Lipid Species, and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):e804-e814. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab637>
- Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
- Mallawa Kankanamalage O, Zhou Q, Li X. Understanding The Pathogenesis of Gestational Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;25(12). <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653407>
- Vinogradova OP, Rakhmatulloev FK, Ostanin MA. The thyroid status of the mother, as an indicator of fetal development. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2021;7-8(79). (In Russ). <https://doi.org/10.32743/UniMed.2021.79.7-8.12178>
- Han Y, Wang J, Wang X, Ouyang L, Li Y. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Hypertensive Disorder of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:823710. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.823710>
- Banik P, Devi RKP, Bidya A, Tamphasana A, Agalya M, Singh L.R. et al. Thyroid Dysfunction In Preeclampsia And Related Fetomaternal Outcomes. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynaecol*. 2019;8(5):1928-1933. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20191944>
- Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
- Kiran Z, Sheikh A, Humayun KN, Islam N. Neonatal Outcomes And Congenital Anomalies In Pregnancies Affected By Hypothyroidism. *Ann Med*. 2021;53:1560-1568. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1970798>
- Mahadik K, Choudhary P, Roy PK. Study of thyroid function in pregnancy, its foeto-maternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):769. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03448-z>
- Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations between

- maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(5):e2015-e2023. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
40. Urvanova EYu. Chastota patologii shchitovidnoy zhelezy u beremennykh s gestatsionnym sakharnym diabetom. *Aktual'nye voprosy nauki i obrazovaniya: teoreticheskie i prakticheskie aspekty: materialy mezhdunar. nauchn.-prakt. konf. Neftekamsk: Mir nauki; 2020:148-151.* (In Russ).
  41. Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. *Klinicheskie rekomendatsii. ROAG, AAR, AAAR.* 2021. (In Russ). Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/преэклампсия-эклампсия-отеки-протеинурия-и-гипертензивные-расстройства-во-время-беременности-в-родах-и-послеродовом-периоде-кп-рф-2021/16973>. Accessed: 10 March 2023.
  42. Mahadik K, Choudhary P, Roy PK. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):769. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03448-z>
  43. Cherukuri SV, Anuradha M, Shanmugapriya C, Debora P. Impact of maternal hypothyroidism in women with gestational diabetes mellitus and its adverse pregnancy outcomes in south indian population - a prospective study. *Journal of Pharmaceutical Negative Results.* 2022;13(5):1551-1556. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S05.%20243>
  44. Barišić T, Mandić V, Vasilj A, Tiric D. Higher levels of thyrotropin in pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(17):2883-2888. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1451509>
  45. Khadir F, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Shakiba E., Naseri R. Gestational diabetes mellitus (gdm), hypothyroidism, and gene variants (keap1 rs11085735) in patients with preeclampsia. *Rep Biochem Mol Biol.* 2022;11(3):493-501. <https://doi.org/10.52547/rbmb.11.3.493>
  46. Khadir F, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Shakiba E, Naseri R. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Hypothyroidism, and Gene Variants (Keap1 Rs11085735) in Patients with Preeclampsia. *Rep Biochem Mol Biol.* 2022;11(3):493-501. <https://doi.org/10.52547/rbmb.11.3.493>
  47. Abel MH, Caspersen IH, Sengpiel V, Jacobsson B, Meltzer HM, Magnus P, Alexander J, Brantsæter AL. Insufficient maternal iodine intake is associated with subfecundity, reduced foetal growth, and adverse pregnancy outcomes in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *BMC Med.* 2020;18(1):211. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01676-w>
  48. Businge CB, Longo-Mbenza B, Kengne AP. Iodine deficiency in pregnancy along a concentration gradient is associated with increased severity of preeclampsia in rural Eastern Cape, South Africa. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):98. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04356-6>
  49. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl1(Suppl1):1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
  50. Epishkina-Minina AA, Hamoshina MB, Startseva NM, Damirova SF, Zyukina ZV, Anikeev AS. Gestatsionnyj sahamyj diabet i anemija: kontraversii patogeneza. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education.* 2020;8(3):86-93. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13914>

## Сведения об авторах

**Мохамед Лемин Леффад**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).  
**Вклад в статью:** сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи.  
**ORCID:** 0000-0001-6816-3314

**Надежда Михайловна Старцева**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).  
**Вклад в статью:** разработка концепции обзора, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.  
**ORCID:** 0000-0001-5795-2393

**Семятов Саид Мухамматович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).  
**Вклад в статью:** проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.  
**ORCID:** 0000-0002-0582-3618

**Аникеев Андрей Сергеевич**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).  
**Вклад в статью:** сбор и анализ литературных данных, написание и редактирование текста.  
**ORCID:** 0000-0002-4585-4646

**Свиридова Мария Ивановна**, кандидат медицинских наук, заведующая Центром эндокринных заболеваний беременных женщин ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана» Департамента здравоохранения (111020, г. Москва, Госпитальная площадь, д. 2).  
**Вклад в статью:** сбор и анализ литературных данных.  
**ORCID:** 0000-0001-8942-3111

## Authors

**Dr. Mohamed L. Leffad**, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).  
**Contribution:** performed literature search and analysis; wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0001-6816-3314

**Prof. Nadezhda M. Startseva**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).  
**Contribution:** conceived and designed the review.  
**ORCID:** 0000-0001-5795-2393

**Prof. Said M. Semyatov**, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).  
**Contribution:** wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-0582-3618

**Dr. Andrey S. Anikeev**, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).  
**Contribution:** performed literature search and analysis; wrote the manuscript.  
**ORCID:** 0000-0002-4585-4646

**Dr. Maria I. Sviridova**, MD, PhD, Head of the Center for Pregnant Women Endocrine Diseases, Bauman City Clinical Hospital No. 29 (2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russian Federation).  
**Contribution:** performed literature search and analysis.  
**ORCID:** 0000-0001-8942-3111

Статья поступила: 23.03.2023 г.  
Принята в печать: 30.05.2023 г.  
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 23.03.2023  
Accepted: 30.05.2023  
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.24-008.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>

# К ВОЗМОЖНОСТЯМ ОЦЕНКИ КЛИРЕНСА РЕСПИРАТОРНЫХ ОТДЕЛОВ ЛЁГКИХ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

КОБЫЛЯНСКИЙ В.И. \*

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

## Резюме

Гомеостаз органов дыхания обусловлен состоянием их разных защитных механизмов, находящихся в тесной функциональной взаимозависимости, нарушения которых играют принципиальную роль в развитии заболеваний лёгких. Это преимущественно физические, в проводящих дыхательных путях, происходящие благодаря процессам отложения ингалированных веществ и очищения от них лёгких или мукоцилиарному клиренсу, а также осуществляемые за счёт процессов абсорбции функции альвеолярной макрофагально-сурфактантной системы и других иммунологических механизмов, в респираторных отделах лёгких или альвеолярному клиренсу. Наиболее труднодоступным и, следовательно, наименее изученным является клиренс респираторных отделов лёгких или альвеолярный клиренс, что требует более детального рассмотрения возможностей его оценки для повышения точности диагностики и расширения возможностей лечения заболеваний лёгких. С этой целью проведен анализ соответствующей литературы с использованием баз данных биомедицинской научной информации, включая такие, как Index Medicus, PubMed, Embase, Cochrane реестр клинических исследований ClinicalTrials.gov и патентные базы. В результате оценены разные способы определения клиренса респираторных от-

делов лёгких, в разных аспектах отражены их достоинства и недостатки, установлены целесообразность и перспективы их использования. В заключении отмечается, что наиболее доступным и при этом информативным и недорогим методом, позволяющим оценивать состояние клиренса респираторных отделов лёгких, является бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и исследование бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) разными способами. Метод конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭМС) в области практической пульмонологии пока не оправдал надежд, оставаясь прилагаемым в научной медицине. Весьма перспективным представляется неинвазивный радиоаэрозольный метод исследования альвеолярного клиренса *in vivo*, требующий адаптации к современным условиям.

**Ключевые слова:** альвеолярный клиренс, бронхоальвеолярный лаваж, исследование бронхоальвеолярной жидкости, конфокальная лазерная эндомикроскопия, альвеолярный протейноз, компьютерная томография высокого разрешения.

## Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Источник финансирования

Собственные средства.

## Для цитирования:

Кобылянский В.И. К возможностям оценки клиренса респираторных отделов лёгких (аналитический обзор) *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 129-140. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Кобылянский Вячеслав Иванович, 150682, Россия, г. Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28.

E-mail: [kobylyansky@mail.ru](mailto:kobylyansky@mail.ru)

© Кобылянский В.И.

## REVIEW ARTICLE

# ASSESSMENT OF THE ALVEOLAR CLEARANCE: A CRITICAL REVIEW

VYACHESLAV I. KOBLYANSKIY \*

Research Institute of Pulmonology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

## English ▶

**Abstract**

Respiratory homeostasis is fine-tuned system largely dependent on the clearance of inhaled substances from both upper and lower airways. The least studied is alveolar clearance, which, however, is crucial for the proper lung function and requires a detailed examination in order to improve the accuracy of diagnosis and treatment of lung diseases. Here, I analysed relevant literature from publicly available databases (Index Medicus, PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Google Patents) to compare various methods for determining alveolar clearance, their advantages and shortcomings, their applicability in routine clinical practice and prospects for their use. The most accessible,

informative, and inexpensive method to assess the alveolar clearance is bronchoalveolar lavage and the study of bronchoalveolar lavage fluid. Confocal laser endomicroscopy, a new and powerful imaging modality, has not been widely implemented hitherto. A non-invasive inhalation of a radioaerosol tracer for studying alveolar clearance *in vivo* seems to be promising but still requires adaptation for the broad use.

**Keywords:** alveolar clearance, bronchoalveolar lavage, bronchoalveolar lavage fluid, confocal laser endomicroscopy, pulmonary alveolar proteinosis, high-resolution computed tomography.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Vyacheslav I. Koblyanskiy. Assessment of the alveolar clearance: a critical review. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 129-140. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>

**\*Corresponding author:**

Vyacheslav I. Koblyanskiy, 28, Orekhovyi Boulevard Street, Moscow, 150682, Russian Federation, E-mail: [koblyansky@mail.ru](mailto:koblyansky@mail.ru)

© Vyacheslav I. Koblyanskiy

**Введение**

Как известно, клиренс лёгких зависит от состояния ряда защитных механизмов. В центральных отделах лёгких он определяется преимущественно аэродинамической фильтрацией ингалируемых из воздушной среды веществ и механизмами их отложения, а также функцией мукоцилиарной системы или мукоцилиарным клиренсом (МЦК). В респираторных отделах он осуществляется главным образом за счёт процессов абсорбции, определяющихся состоянием аэрогематического барьера, а также функции альвеолярной макрофагально-сурфактантной системы и других иммунологических механизмов или альвеолярного клиренса (АК) [1, 2]. Оба эти клиренса находятся в тесной взаимосвязи. Естественно, различные виды лечения заболеваний лёгких, включая хирургические технологии, будут существенно

воздействовать на состояния защитных механизмов органов дыхания, что требует их коррекции, а следовательно, и направленного контроля, от которых зависит результирующий эффект лечения [3, 4]. И если существуют разные подходы и способы оценки МЦК, касающиеся проводящих дыхательных путей (ДП), доступ к которым более возможен, то подходов к исследованию и методов оценки АК немного, учитывая труднодоступность респираторных отделов лёгких. Это значительно ограничивает диагностические и лечебные возможности и требует более детального рассмотрения состояния данной проблемы с целью её разрешения.

**Цель исследования**

Анализ возможностей оценки клиренса респираторных отделов лёгких с помощью раз-

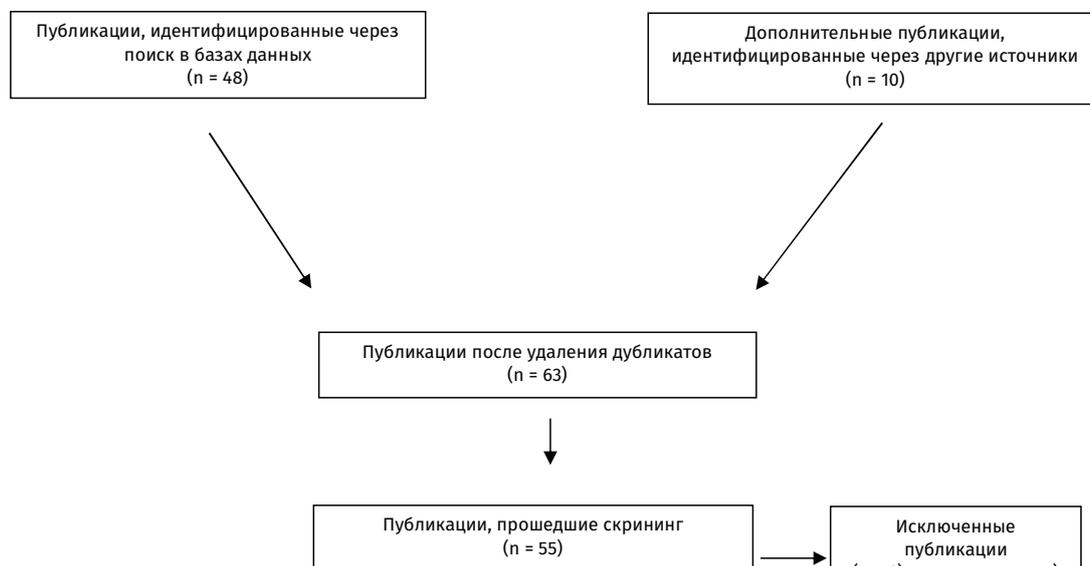
ных методов и оценка целесообразности их использования.

Методологически для анализа использовались литературные источники, включая оригинальные исследования и обзорные работы, найденные в базах данных PubMed, Embase, Cochrane, Index Medicus, в открытых источниках по патентам, а также ClinicalTrials.gov. Для поиска применялись такие ключевые слова и словосочетания, как альвеолярный клиренс, бронхоальвеолярный лаваж, бронхоальвеолярная жидкость, конфокальная лазерная эндомикроскопия, альвеолярный протеиноз, компьютерная томография высокого разрешения. В анализ были включены 48 публикаций (рисунок 1).

Анализировались полнотекстовые литературные источники с сужением на каждом этапе, а затем выбранные данные были структурированы и использованы для подготовки обзорной статьи.

## Методы оценки альвеолярного клиренса

Методы оценки АК могут быть *in vitro* и *in vivo*, которые, в свою очередь, являются инвазивными и неинвазивными. Часть из них давно вошла в практику и используется в качестве скрининговых методов, часть – только лишь разработана и находится на стадии апробации.



**Рисунок 1.**  
Схема отбора публикаций

**Figure 1.**  
Selection of relevant publications

## Методы *in vitro*. Инвазивные

Базируются главным образом на гистологическом исследовании различного материала, получаемого с помощью биопсии во время бронхоскопии из разных участков бронхолегочной системы, а также на оценке содержимого терминальных ДП, которое можно получить главным образом с помощью технологии бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Благодаря этим технологиям можно тонко и количественно оценивать структуры и содержимое дистальных отделов ДП вплоть до альвеол. При этом арсенал методов исследований материала, в частности бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ), полученного с помощью БАЛ, значителен. К ним можно отнести масс-спектрометрию, гистологическое, иммунологическое, генетические методы исследования и другие.

БАЛ представляет собой стандартную технологию получения материала из дистальных отделов ДП путём проведения эндоскопии, позволяющей его исследовать и получать важную дополнительную информацию для более точного установления характера лёгочного заболевания и существенного повышения эффективности лечения. При этом сам БАЛ может являться важной лечебной процедурой, как это имеет место, например, при альвеолярном протеинозе (АП). Для этого при бронхофиброскопии в просвет чаще сегментарного бронха вводится поэтапно  $150 \pm 50$  мл изотонического раствора хлорида натрия, который затем аспирируется с помощью бронхофиброскопа.

При этом в получаемой жидкости (БАЛЖ) присутствуют клетки не только из просвета самых мелких бронхов, но и альвеол. Диагно-

стический БАЛ показан пациентам, у которых при рентгенографии органов грудной полости обнаружены неясные изменения в лёгких, которые могут быть инфекционной, неинфекционной, злокачественной этиологии, а также изменения диффузного характера, называемые «диффузные интерстициальные заболевания лёгких» [5]. К последним относятся различные гетерогенные группы множественных заболеваний, включая фиброзирующие альвеолиты, гранулематозы, васкулиты при коллагеновых заболеваниях, группу болезней накопления, лёгочные диссеминации опухолевой природы. БАЛ может быть успешно использован не только для дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний лёгких, в том числе путём применения определённых алгоритмов, но и для установления степени активности заболевания, для определения прогноза и направленной терапии, что определяет его практическую эффективность. При этом используются точные количественные показатели, полученные с позиции разных аспектов исследования, и, соответственно, четкие критерии для верификации того или иного патологического процесса. В плане АК наибольший интерес представляет заболевание из группы болезней накопления, а именно вышеупомянутый АП, связанный с несостоятельностью альвеолярной макрофагально-сурфактантной системы и нарушением АК, в частности с нарушением клиренса сурфактанта [6]. Исследование БАЛЖ с высокоточным определением содержания белка и уровня концентрации антител против гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), являющегося

ся патогномичным при данной патологии, с учётом данных компьютерной томографии высокого разрешения в совокупности антител, позволяет поставить высоковероятный диагноз АП [7, 8]. Однако всё же требуется подтверждение диагноза путём получения материала из лёгкого и его патоморфологическое исследование, хотя наряду с этим ряд авторов считают, что материал, получаемый с помощью БАЛ, может существенно снизить потребность в гистологическом подтверждении, и тому имеются клинические примеры [9]. Не зря в результате возможностей, которые обеспечивает БАЛ, его ещё называют жидкой биопсией [10, 11, 12]. То есть результаты исследований с помощью БАЛ являются одними из ведущих в данном диагностическом комплексе, позволяя выявлять нарушения АК и верифицировать АП. Таким образом, данные, полученные путём использования БАЛ, могут быть базовыми о состоянии респираторных отделов лёгких или существенно дополнять, но не дублировать те, что получены с помощью других методов исследования. Кроме того, БАЛ может многократно применяться и предсказывать необходимость последующего терапевтического лаважа бронхов, расширяя тем самым роль разных методов лечения, в частности терапевтического подхода, предусматривающего использование антител против GM-CSF [13].

Сам метод является относительно недорогим, составляя в России \$ 100-150.

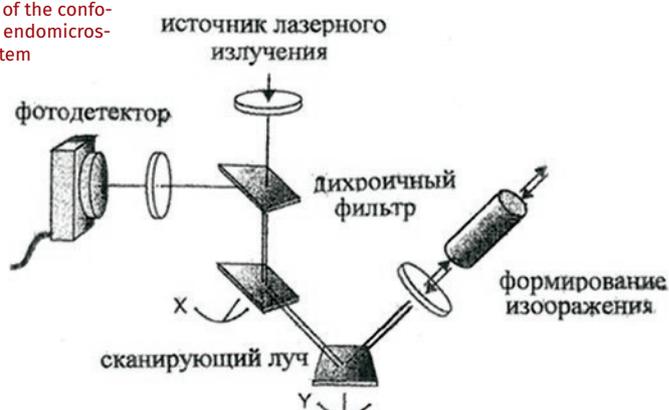
## Методы *in vivo*. Инвазивные методы.

К технологиям *in vivo* можно отнести относительно новый диагностический метод - конфокальную лазерную эндомикроскопию (КЛЭМС). Отличительной её особенностью является обеспечение возможности проникновения в терминальные отделы ДП, вплоть до бронхиол, и в режиме реального времени электронно-микроскопически оценивать морфологию респираторных отделов ДП (рисунк 2).

Лазерный луч с длиной волны 488 нм, генерируемый источником в рабочей станции, передаётся с помощью систем зеркал, качающихся во взаимно-перпендикулярных направлениях. На выходе из рабочей станции лазерный луч проходит через многоволоконный фиброоптический зонд и попадает на поверхность исследуемой ткани. Индуцируемый лазером эффект флуоресценции вызывает свечение тканей, ко-

**Рисунок 2.**  
Принципиальная  
схема системы кон-  
фокальной лазерной  
эндомикроскопии  
дыхательных путей

**Figure 2.**  
Diagram of the confo-  
cal laser endomicros-  
copy system



торое идентифицируется конфокальным микроскопом и обрабатывается компьютером, позволяя получить динамическое монохромное изображение на мониторе с частотой 11 Гц разрешением 600 мкм [14]. То есть при КЛЭМС можно достигнуть визуализации тех структур, которые обладают эффектом аутофлюоресценции. К ним относятся лишь несколько элементов, включая альвеолярные макрофаги, эластические волокна, сосуды и некоторые белковые включения. К основным эндогенным флюорофорам биологических тканей относятся флавины, протеины и порфирины. Каждый флюорофор имеет характерные спектры поглощения и эмиссии, так что при использовании монохроматического света с длиной волны 488 нм возникает свечение биологических субстанций, богатых NADH, липопигментами, а также коллагена и эластина [15]. Существенным преимуществом, открывающим перспективы, является то, что данный принцип можно сопрягать с эндоскопической аппаратурой и обеспечивать проникновение в периферические регионы визуализируемых полых органов, в том числе и в ДП, в которые доступ затруднен. К недостаткам КЛЭМС относятся: сложность настройки прибора, отсутствие «оптического» изображения, высокая стоимость оборудования. Разработка была направлена, в первую очередь, на желудочно-кишечный тракт. И с этой позиции подобная методика в значительной мере реализована, и не только в техническом аспекте, но и в плане стандартизации диагностических критериев, которые обеспечивают диагностическую ценность метода и позволяют его использовать в скрининговом режиме, что является одной из наиболее важных характеристик любого метода. В этом случае выделены определенные диагностические алгоритмы, позволяющие дифференцировать онкопатологию на основании точной количественной оценки. Так, например, флюоресцентом окрашивают слизистую пищевода и с помощью КЛЭМС выявляют определенное изменение картины сосудов на основании точной количественной оценки их плотности, свидетельствующей о неопластическом процессе в нижней трети пищевода или пищевода Барретта, открывшего данную патологию. Последняя возникает, как правило, на фоне гастроэзофагеального рефлюкса, способствующего перерождению плоского эпителия слизистой пищевода в цилиндрический и развитию аденокарциномы [16]. При этом КЛЭМС яв-

ляется лишь дополняющим, но не замещающим другие базовые диагностические методы, включая морфологическое исследование биоптата [17, 18]. Что же касается бронхолегочной системы, то это направление не нашло широкого применения в силу различных причин, которые нивелируют результаты исследования и требуют их исключения, без чего практическое применение КЛЭМС теряет целесообразность. Такой причиной является, например, курение табака в силу того, что в результате проникновения табачного дыма смолы, содержащиеся в нём, оседают в альвеолах, захватываются альвеолярными макрофагами и, имитируя содержимое альвеол, имеющее место, например, при АП, ведут к диагностической ошибке. Существенное влияние на точность исследования оказывает также ретракция лёгочной ткани, имеющая место при проведении дистального конца бронхофиброскопа в альвеолы, варьирование угла его наклона и др. Необходимо учитывать, что КЛЭМС может обеспечивать визуализацию у некурящих лиц только эластина периферической и осевой соединительной ткани, что лишь в некоторой мере может быть полезным при единичных заболеваниях периферических отделов лёгких, включая некоторые аденокарциномы, эмфизему, когда имеет место снижение объёмной доли эластических волокон [19–22]. Интерес представляет некоторая корреляция между действием бронхолитиков и гистологическими и КЛЭМС паттернами эластических волокон, указывающими на структурно-функциональную связь между клеточным матриксом в стенке ДП и функцией лёгких. Это несколько обнадеживает относительно возможностей КЛЭМС в качестве критерия оценки эффективности терапевтического лечения и прогноза эффективности хирургических технологий [23]. Однако прежде чем будет дана оценка этому методу, требуется объёмное сравнительное исследование с включением группы здоровых добровольцев, что, однако, до сих пор не осуществлено. Таким образом, КЛЭМС, являясь достаточно информативным диагностическим методом относительно желудочно-кишечного тракта, представляет относительно лёгочной патологии всего лишь дополняющий и далеко не базовый метод диагностики, не играя самостоятельной роли в диагностическом процессе. При этом в последнем случае он и позволяет осуществлять преимущественно качественную, а не количественную, то есть субъек-

ективную оценку, не основанную на каких-либо стандартах. В силу значительной трудности не представляется возможным их разработать в том числе из-за наличия разных факторов, влияющих на неё.

С целью расширения возможностей КЛЭМС, в частности относительно диагностики АП, производились попытки ее совершенствования при его использовании [24]. Осуществлялось это в три этапа путём того, что при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) лёгких и выявлении сегментов с изменениями паренхимы и без таковых проводят КЛЭМС, выявляя наличие белковых и/или липидных субстанций. Затем повторно наряду с КЛЭМС проводят и КТВР в сегментах с изменениями паренхимы и без изменений по данным первоначально проведенной КТВР. При этом авторы предлагаемого способа декларируют, что он направлен на подтверждение наличия заболеваний, сопровождающихся накоплением в альвеолах белковых и липидных субстанций, включая альвеолярный протеиноз, липоидную пневмонию, болезнь Гоше, альвеолярный микролитиаз и др., которые, по данным КТВР, значительно схожи с такими заболеваниями, как экзогенный аллергический альвеолит, легочная аденокарцинома, пневмоцистная пневмония и др. По их мнению, в противном случае требовался бы дополнительный, более инвазивный, диагностический метод, такой как биопсия ткани лёгкого. Однако с этим никак нельзя согласиться, так как подобную проблему можно решать с помощью намного менее инвазивных методов, в частности с помощью вышеупомянутой технологии БАЛ с исследованием БАЛЖ и использованием PAS-реакции и выделением антител к GM-CSF, носящим патогномичный характер при АП. Подобное исследование позволяет установить или исключить наличие в альвеолах белковых и липидных субстанций, обеспечивает дифференциальную диагностику АП, сопровождающуюся их наличием, а следовательно, и положительной реакцией, и липоидной пневмонией, при которой они отсутствуют и PAS-реакция отрицательная [25-27]. То есть и в случае проведения КЛЭМС предложенным способом можно констатировать, что данный метод остаётся лишь дополнительным, так как и без его использования диагноз АП представляется не только вполне возможным установить при применении того стандартного комплекса исследований, который отражён

выше и включает БАЛ, но и даже с более высокой вероятностью. Проведённая нами сравнительная оценка возможностей исследований, сопряжённых с БАЛ и изучением бронхоальвеолярного содержимого, обеспечивающими возможность стандартизированной точной количественной оценки, явно не в пользу КЛЭМС, которая базируется лишь на качественной, то есть на субъективной, а не на количественной оценке (таблица 1).

Кроме того, как видно из таблицы 1, в случае КЛЭМС не исключаются факторы, влияющие на эту оценку. В частности имеет место вклад флуоресцирующих структур, например, никотиновых смол, имеющихся в результате воздействия табачного дыма, влияющего к тому же по-разному на альвеолярную макрофагально-сурфактантную систему в зависимости от стажа курения, генетических особенностей исследуемых и пр. Подход к оценке характеристик эластина, играющих диагностическую роль, является во многом неточным: не учитывается варьирование толщины эластина в зависимости от влияния его конфигурации, которая может меняться при разных заболеваниях [28]. Попытки некоторых авторов объективизировать данные по эластину с помощью автоматизированного анализа несколько оптимизировали возможность дифференцировать норму и патологию, но принципиальных сдвигов в плане дифференциации самой патологии это не принесло [29]. К тому же предлагаемый способ КЛЭМС предусматривает, наряду с фибробронхоскопией, не исключающей общей анестезии, повторное проведение КТВР, сопряжённой с высокой лучевой нагрузкой, превышающей более чем в 10 раз те, которые используются в пульмонологии [1]. Метод КЛЭМС, в отличие от БАЛ, обеспечивающего многоплановость и комплексность как в диагностическом, так и лечебном аспектах, несёт только диагностическую функцию и значительно ограничена объектом исследования, так как позволяет визуализировать лишь несколько элементов, имеющих аутофлуоресценцию, включая альвеолярные макрофаги, эластические волокна, сосуды, некоторые белковые включения, а также видами исследований. В заявленном способе КЛЭМС по-прежнему отсутствуют: стандарты её проведения и оценки результатов, а также нормальных показателей, специфичность выявляемых

изменений. Недавнее изучение возможностей КЛЭМС в диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний в сопоставлении с данными КТ и гистологического исследования свидетельствовали о том, что с помощью КЛЭМС сложно различать эти пневмонии между собой. Объясняется это тем, что полученные изображения при КЛЭМС формируются за счёт утолщения, уплотнения и дезорганизации эластических волокон, паттерн чего дифференцировать затруднительно. При этом данные визуальной картины, на которой базируется КЛЭМС, существенно нивелировались наличием АМ, содержащих табачные смолы [30]. Предложенный метод КЛЭМС преимущественно касается одной редкой генетически детерминированной патологии, сопровождающейся накоплением избыточного количества фосфолиппротеинового материала в альвеолах, альвеолярного протеиноза, при котором он в определенной мере «работает», в отличие от БАЛ, который, считаясь «золотым стандартом» диагностики АП, позволяет диагностировать ещё целый ряд заболеваний, являясь при этом намного менее инвазивной, более информативной и экономичной технологией [31, 32]. Сравнительная оценка, продемонстрированная в **таблице 1**, также свидетельствует об отсутствии существенной новизны и преимущества предложенного способа КЛЭМС относительно известного способа КЛЭМС, так как КЛЭМС в известном способе входит в комплекс исследований, предусматривающих КТВР, а повторное проведение КТВР в предлагаемом способе лишь значительно увеличивает лучевую нагрузку. При этом положительный эффект оценки внутри альвеолярных субстанций по балльной системе не подтверждён, как и одновременное использование КЛЭМС и КТВР. Учитывая это, вряд ли можно говорить о каких-либо преимуществах по отношению к аналогичному методу исследования с помощью КЛЭМС, взятого за прототип, так как в случае использования данного способа имеется больше существенных негативных сторон (более значительная лучевая нагрузка и продолжительность исследования, существенно увеличивающие его инвазивность за счет 2-кратного применения КЛЭМС и КТВР, намного превышающие стоимость исследования). Но главное, что наличие подобной ситуации при КЛЭМС не является основани-

Способы исследования <i>Diagnostic methods</i>	Оценка <i>Estimation</i>		Влияния на нее <i>Effect</i>	Роль <i>Role</i>		Период времени <i>Time period</i>	Лучевая нагрузка <i>Radiation exposure</i>	Инвазивность <i>Invasiveness</i>	Многоплановость <i>Versatility</i>	Стоимость, \$ <i>Cost, \$</i>
	Количественная <i>Quantitative</i>	Качественная <i>Qualitative</i>		Основная <i>Basic</i>	Вспомогательная <i>Additional</i>					
БАЛЖ <i>Bronchoalveolar fluid</i>	+	+	+	+	+	+	-	+	+	До 100-150 < 150
Предложенный способ КЛЭМС <i>Proposed confocal laser endomicroscopy</i>	-	+	+++	+	+	++++	++	+++++	-	До 2000 и более ≤ 2000
Известный КЛЭМС <i>Conventional confocal laser endomicroscopy</i>	-	+	+++	+	+	++	+	++	-	До 1000 и более ≤ 1000

**Таблица 1.**

Сравнительная оценка некоторых методов исследования клиренса респираторных отделов легких.

**Table 1.**

Comparative evaluation of some methods for studying the clearance of the respiratory sections of the lungs.

ем для верификации данного диагноза, который неизменно устанавливается в результате стандартного диагностического комплекса, не обязательно включающего КЛЭМС. Таким образом, важность получаемой диагностической информации невелика и несоизмерима с теми негативными воздействиями, которые присущи предлагаемому методу КЛЭМС, сохраняющему при этом лишь вспомогательную роль. Но при этом главное то, что данный метод значительно уступает по всем аспектам другой вышеописанной диагностической технологии, БАЛ, используемой для оценки АК и описанной кратко выше, которую, по сути, и надо было бы взять за прототип. При этом результаты БАЛ являются также и дополнением, но существенно более многогранным и весомым в диагностическом плане и менее инвазивным в разных аспектах. И конечно же, подтвердить диагноз АП без морфологического исследования КЛЭМС не позволяет, как и более точный и комплексный БАЛ, который иногда это обеспечивает. Как правило, показания к проведению КЛЭМС отсутствуют при нормальной рентгенологической картине, а при наличии отклонений в последней ясно, что навига-

ция трансбронхиальной биопсии будет основываться, прежде всего, или даже исключительно на рентгенологических данных. При этом КЛЭМС не исключает проведение БАЛ с целью верификации нарушений сурфактанта, тогда как БАЛ, обеспечивая выявление нарушений гомеостаза и клиренса сурфактанта, исключает необходимость осуществления КЛЭМС [33]. Немаловажным фактом является также то, что КЛЭМС является труднодоступным и дорогостоящим исследованием, которое с учетом его повтора с КТВР будет оценено в сумму свыше \$2000, что более чем в 10 раз дороже вполне доступного стандартного БАЛ. В клиниках, обладающих техническими возможностями КЛЭМС дыхательных путей, данная технология у пульмонологического контингента больных не используется на протяжении более чем 10 лет. Данные, которые обеспечивали бы перспективность ее выхода на уровень практического применения, отсутствуют.

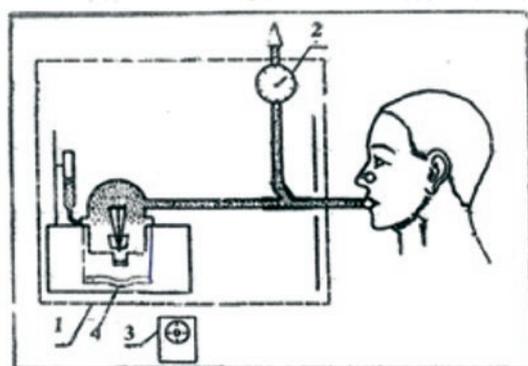
### Неинвазивные методы

Необходимо отметить, что существует также и неинвазивный метод исследования АК, радиоаэрозольный (рисунок 3)

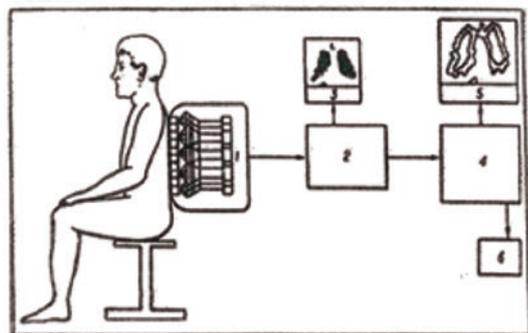
Данный метод предусматривает ингаляцию мелкодисперсного радиоаэрозоля субмикронного размера и количественную оценку его распределения в лёгких и выведения из их периферических регионов за счет АК, регистрируемого с помощью радиодиагностической аппаратуры и фиксации времени его появления в крови и лимфе [34, 35]. Ингаляция радиоаэрозоля осуществляется в вентиляционной системе (рисунок 3) с вытяжным шкафом (рисунок 3, А, 1) по контролируемым параметрам объема и частоты дыхания с помощью волнометра (рисунок 3, А, 2) и звукового метронома (рисунок 3, А, 3), а также работы ингалятора (рисунок 3, А, 4). Регистрация распределения радиоаэрозоля в лёгких и выведения его из них (рисунок 3, Б) происходит с помощью детектора гамма-камеры (рисунок 3, Б, 1), сопряжённой с системой обработки электронных импульсов (рисунок 3, Б, 2) и системой обработки информации (рисунок 3, Б, 4). Качественную (визуальную) характеристику отложения и выведения радиоаэрозоля проводят на экране персистентскопа гамма-камеры (рисунок 3, Б, 3) с регистрацией на поляроиде или цветном дисплее ком-

**Рисунок 3.** Принципиальная схема системы для исследования альвеолярного клиренса радиоаэрозольным методом (пояснения даны в тексте).

**Figure 3.** Non-invasive inhalation of a radioaerosol tracer for studying alveolar clearance (explanations are given in the text).



**А**



**Б**

пьютера (рисунок 3, Б, 5). Количественную оценку отложения и выведения радиоаэрозоля проводят с помощью компьютера и регистрируют её посредством цифropечатающего устройства (рисунок 3, Б, 6).

Клиренс  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТРА является показателем состояния эпителия и кровеносной системы лёгких. Этот метод является относительно недорогим, с низким уровнем радиации, и его легко выполнять с использованием стандартного оборудования в радиодиагностическом отделении больницы [36, 37]. Повышенная проницаемость сосудов является важным патогенетическим звеном при синдроме капиллярной утечки, вызванной ожогами, травмами, сепсисом, аллергией и другими причинами, оказывающими значительное влияние на течение и прогноз патологического процесса. Поэтому в многочисленных исследованиях изучались механизмы регулирования проницаемости лёгочных капилляров и того, как они влияют на течение заболевания. При этом измеряли динамику степени проницаемости лёгочных капилляров *in vivo* или *in vitro*. Обычно используемые методы включают электронную микроскопию, измерение содержания белка в БАЛЖ и количественную оценку измерения сосудистой проницаемости или экстравазации плазмы, в котором используется свойство связывания альбумина синего красителя Эванса, что представляется достаточно точным методом, простым и экономичным, безопасным и обеспечивающим определение экстравазации плазмы из нескольких тканей сразу, при необходимости. В клинических исследованиях степень отёка лёгких в основном используется для косвенного отражения проницаемости лёгочных капилляров. Клиницисты, как правило, для проведения эмпирических оценок основываются на причинах травмы, физикальном обследовании, анализе газов крови и визуализационном исследовании. Хотя эти методы оценки просты и удобны в применении, ни один из них не позволяет получить точные результаты с использованием неинвазивных прямых методов исследования. Поэтому в этом плане существенным преимуществом обладает радиоаэрозольный, учитывая его описанные выше характеристики. Показано, что он может быть полезным при оценке роли сурфактанта и состоянии альвеолокапиллярной мембраны при интерстициальных заболеваниях лёгких и их ранней диагностике, а также при острых поражениях лёгких, вклю-

чая острый респираторный дистресс-синдром, и других заболеваниях, в том числе не респираторной системы, могущих сопровождаться нарушениями в проницаемости альвеоларно-капиллярной мембраны [38-40]. Однако, хотя определенные аспекты АК с помощью данного метода исследовались, показав его перспективу, пока широкого практического применения они не получили. Обусловлено это реалиями сегодняшнего дня, сопряжёнными с техническими и экономическими сложностями, связанными не столько с аппаратурой, которая имеется почти в каждом более-менее крупном медицинском учреждении, сколько с носителями-индикаторами, которые вводятся ингаляционным путем, в силу отсутствия их на рынке и кризиса производства их в мире. Это требует разработки модификации, позволяющей применение его в современных условиях, включая оценку носителей-индикаторов, реально присутствующих на рынке радиофармпрепаратов. За последнее время «модными» технологиями стали исследования проницаемости аэрогематического барьера на моделях *in vitro*, которые предусматривают использование так называемое «лёгкое-на-чипе» [41]. Возможно, эта технология представляет какие-то дополнительные возможности для фармакологов или токсикологов в исследованиях влияния веществ. Но, по мнению ряда ученых, модели *in vitro* далеки от результатов в условиях *in vivo*, когда присутствует целый ряд взаимосвязанных факторов, влияющих на процессы как МЦК, так и АК, что было рассмотрено и подробно отражено в литературе [1].

## Заключение

Таким образом, с практической точки зрения действующим на сегодняшний день методом, позволяющим оценивать состояние клиренса респираторных отделов лёгких, остается стандартный БАЛ и исследование БАЛЖ разными способами с возможными модификациями. Метод КЛЭМС, в отличие от его использования в области гастроэнтерологии, пока не оправдал надежд, возлагаемых на него в практической пульмонологии, оставаясь прилагательным в научной медицине. Весьма перспективным для оценки АК является радиоаэрозольный метод исследования, требующий адаптации к современным условиям с позиции выбора оптимального радиофармпрепарата из имеющихся на рынке.

## Литература:

- Кобылянский В.И. *Мукоцилиарная система: фундаментальные и прикладные аспекты*. М.: Бином, 2008. 416 с.
- Кобылянский В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):69-77. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77>
- Paul A., Marelli D., Shennib H., King M., Wang N.S., Wilson J.A., Mulder D.S., Chiu R.C. Mucociliary function in autotransplanted, allotransplanted, and sleeve resected lungs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989;98(4):523-528.
- Bhashyam A.R., Mogayzel P.J. Jr, McGrath-Morrow S., Neptune E., Malinina A., Fox J., Laube B.L. A pilot study to examine the effect of chronic treatment with immunosuppressive drugs on mucociliary clearance in a vagotomized murine model. *PLoS One*. 2012;7(9):e45312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045312>
- Kapnadak S.G., Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2021;30(161):210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>
- Kapnadak S.G., Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2021;30(161):210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>
- Cimpoca Raptis B.A., Panaitecu A.M., Peltecu G., Gica N., Botezatu R., Popescu M.R., Macri A., Constantin A., Pavel B. Pulmonary Alveolar Proteinosis and Pregnancy: A Review of the Literature and Case Presentation. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):984. <https://doi.org/10.3390/medicina58080984>
- Salvatera E., Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(2):200018. <https://doi.org/10.1183/20734735.0018-2020>
- Kadota N., Nakahira N., Miyauchi M., Naruse K., Takeuchi E., Shinohara T. Usefulness of bronchoalveolar lavage (BAL) in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis. *QJM*. 2022;115(11):767-768. <https://doi.org/10.1183/20734735.0018-202010.1093/qjmed/hcac168>
- Bonella F., Bauer P.C., Griese M., Ohshimo S., Guzman J., Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir. Med.* 2011;105(12):1908-1916. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.018>
- Zeng D., Wang C., Mu C., Su M., Mao J., Huang J., Xu J., Shao L., Li B., Li H., Li B., Zhao J., Jiang J. Cell-free DNA from bronchoalveolar lavage fluid (BALF): a new liquid biopsy medium for identifying lung cancer. *Ann. Transl. Med.* 2021;9(13):1080. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2579>
- Li T., Liu Y., Zhang W., Lin L., Zhang J., Xiong Y., Nie L., Liu X., Li H., Wang W. A rapid liquid biopsy of lung cancer by separation and detection of exfoliated tumor cells from bronchoalveolar lavage fluid with a dual-layer "PERFECT" filter system. *Theranostics*. 2020;10(14):6517-6529. <https://doi.org/10.7150/thno.44274>
- Kim I.A., Hur J.Y., Kim H.J., Kim W.S., Lee K.Y. Extracellular Vesicle-Based Bronchoalveolar Lavage Fluid Liquid Biopsy for EGFR Mutation Testing in Advanced Non-Squamous NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2744. <https://doi.org/10.3390/cancers14112744>
- Lin F.C., Chang G.D., Chern M.S., Chen Y.C., Chang S.C. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*. 2006;61(6):528-534. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.054171>
- Thiberville L., Salaün M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swiric S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur. Respir. J.* 2009;33(5):974-985. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083708>
- Toshima M., Ohtani Y., Ohtani O. Three dimensional architecture of elastin and collagen fiber networks in the human and rat lung. *Arch. Histol. Cytol.* 2004;67(1):31-40. <https://doi.org/10.1679/aohc.67.31>
- Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Souza R.F., Yadlapati R.H., Sauer B.G., Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am. J. Gastroenterol.* 2022;117(4):559-587. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>
- Тибервилль Л., Салаун М., Бург-Хекли Д. Конфокальная микроскопия in vivo от проксимальных бронхов к альвеолярному дереву легких. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(2):81-108. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-2-81-108>
- Солодкий В.А., Синеев Ю.В., Иванова О.В., Грунин И.Б., Коломацкая П.Б. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2012;6:17-20.
- Mechem R.P. Elastin in lung development and disease pathogenesis. *Matrix Biol.* 2018;73:6-20. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.005>
- Li J., Xu X., Jiang Y., Hansbro N.G., Hansbro P.M., Xu J., Liu G. Elastin is a key factor of tumor development in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6686-x>
- Black P.N., Ching P.S., Beaumont B., Ranasinghe S., Taylor G., Merrilees M.J. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008;31(5):998-1004. <https://doi.org/10.1183/09031936.00017207>
- Honda T., Ota H., Sano K., Yoshizawa A., Fujimoto K., Yamazaki Y., Yamada T., Haniuda M., Sone S. Alveolar shrinkage in bronchioloalveolar carcinoma without central fibrosis. *Lung Cancer*. 2002;36(3):283-288. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(02\)00002-8](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(02)00002-8)
- Yick C.Y., von der Thüsen J.H., Bel E.H., Sterk P.J., Kunst P.W. In vivo imaging of the airway wall in asthma: fibered confocal fluorescence microscopy in relation to histology and lung function. *Respir. Res.* 2011;12(1):85. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-85>
- Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. *Способ диагностики и мониторинга течения заболеваний легких, сопровождающихся накоплением в альвеолах белковых и липидных субстанций*. Патент РФ на изобретение № 2593229 от 29.12.2014. Ссылка активна на 26.03.2023. [https://yandex.ru/patents/doc/RU2593229C2\\_20160810](https://yandex.ru/patents/doc/RU2593229C2_20160810)
- Lau C., Abdelmalak B.B., Farver C.F., Culver D.A. Whole lung lavage for lipid pneumonia. *Thorax*. 2016;71(11):1066-1067. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208620>
- Quan M.A., Hoerger J.L., Mullins E.H., Kuhn B.T. A 66-Year-Old Man With Subacute Cough and Worsening Dyspnea Previously Diagnosed With COVID-19 Pneumonia. *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* 2022;10:2324 <https://doi.org/10.1177/2324709621105533>
- Shabbir A., Das A., Sehgal S., Lau C., Highland K.B. A 40-Year-Old Woman with Progressive Shortness of Breath, Cough, and Recurrent "Pneumonia". *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016;13(5):746-750. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201510-674CC>
- Thunnissen E., Motoi N., Minami Y., Matsubara D., Timens W., Nakatani Y., Ishikawa Y., Baez-Navarro X., Radonic T., Blaauwgeers H., Borczuk A.C., Noguchi M. Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology*. 2022;80(3):457-467. <https://doi.org/10.1111/his.14537>
- Bondesson D., Schneider M.J., Silbernagel E., Behr J, Reichenberger F., Dinkel J. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232847>
- Маменко И.С., Васильев И.В., Табанакова И.А., Викулова И.В., Асекова Н.Р., Ушков А.Д., Новицкая Т.А., Яблонский П.К. Метод зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний. *Пульмонология*. 2022;32(4):631-640. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-631-640>
- Davidson K.R., Ha D.M., Schwarz M.I., Chan E.D. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(9):4991-5019. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-651>
- Carrington J.M., Hershberger D.M. *Pulmonary Alveolar Proteinosis*. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29493933.
- Devendra G., Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir. Res.* 2002;3(1):19. <https://doi.org/10.1186/tr168>
- Intepe H.S., Karacavus S. Assessment of alveolar clearance with technetium-99m-DTPA radio-aerosol in patients who are active, passive and former smokers; preliminary study. *European Respiratory Journal*. 2012;40:4513.

36. O'Doherty M.J., Peters A.M. Pulmonary technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid aerosol clearance as an index of lung injury. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997;24(1):81-87. <https://doi.org/10.1007/BF01728316>
37. Susskind H. Technetium-99m-DTPA aerosol to measure alveolar-capillary membrane permeability. *J. Nucl. Med.* 1994;35(2):207-209.
38. Кобылянский В.И., Артюшкин А.В. Исследование клиренса легкого через кровяное русло у лиц без патологии органов дыхания и больных с заболеваниями легких. *Роль бронхиального и легочного кровообращения в обмене жидкости и белка в легком: тез. докл. междунар. симпози. Л., 1989:42-43.*
39. Barrowcliffe M.P., Jones J.G. Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA in the diagnosis and evolution of increased permeability pulmonary oedema. *Anaesth. Intensive Care.* 1989;17(4):422-432. <https://doi.org/10.1177/0310057X8901700405>
40. Gumuser F.G., Pirildar T., Batok D., Sakar A., Ruksen E., Sayit E. Assessment of alveolar epithelial permeability in Behçet's disease with 99mTc-DTPA aerosol scintigraphy. *Ann. Nucl. Med.* 2008;22(5):349-355. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0138-4>
41. Mousa K., Onadeko B.O., Mustafa H.T., Mohamed M., Nabilla A., Omar A., Al-Bunni A., Elgazzar A. Technetium 99mTc-DTPA clearance in the evaluation of pulmonary involvement in patients with diabetes mellitus. *Respir. Med.* 2000;94(11):1053-1056. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0887>
42. Stucki A.O., Stucki J.D., Hall S.R., Felder M., Mermod Y., Schmid R.A., Geiser T., Guenat O.T. A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism. *Lab. Chip.* 2015;15(5):1302-1310. <https://doi.org/10.1039/c4lc01252f>

## References:

1. Kobylansky VI. *Mukotsiliarnaya sistema: fundamental'nye i prikladnye aspekty.* Moscow : Binom; 2008. 416 p. (In Russ).
2. Kobylansky VI. Morphofunctional changes in the conducting and respiratory parts of the bronchopulmonary system in COVID-19 (analytical review). *Infectious diseases: news, views, education.* 2021;10(2):69-77. (In Russ). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-69-77>
3. Paul A, Marelli D, Shennib H, King M, Wang NS, Wilson JA, Mulder DS, Chiu RC. Mucociliary function in autotransplanted, allotransplanted, and sleeve resected lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(4):523-528.
4. Bhashyam AR, Mogayzel PJ Jr, McGrath-Morrow S, Neptune E, Malinina A, Fox J, Laube BL. A pilot study to examine the effect of chronic treatment with immunosuppressive drugs on mucociliary clearance in a vagotomized murine model. *PLoS One.* 2012;7(9):e45312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045312>
5. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>
6. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):210017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0017-2021>
7. Cimpoia Raptis BA, Panaitecu AM, Peltecu G, Gica N, Botezatu R, Popescu MR, Macri A, Constantin A, Pavel B. Pulmonary Alveolar Proteinosis and Pregnancy: A Review of the Literature and Case Presentation. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):984. <https://doi.org/10.3390/medicina58080984>
8. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff).* 2020;16(2):200018. <https://doi.org/10.1183/20734735.0018-2020>
9. Kadota N, Nakahira N, Miyauchi M, Naruse K, Takeuchi E, Shinohara T. Usefulness of bronchoalveolar lavage (BAL) in the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis. *QJM.* 2022;115(11):767-768. <https://doi.org/10.1183/20734735.0018-202010.1093/qjmed/hcac168>
10. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med.* 2011;105(12):1908-1916. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.018>
11. Zeng D, Wang C, Mu C, Su M, Mao J, Huang J, Xu J, Shao L, Li B, Li H, Li B, Zhao J, Jiang J. Cell-free DNA from bronchoalveolar lavage fluid (BALF): a new liquid biopsy medium for identifying lung cancer. *Ann Transl Med.* 2021;9(13):1080. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2579>
12. Li T, Liu Y, Zhang W, Lin L, Zhang J, Xiong Y, Nie L, Liu X, Li H, Wang W. A rapid liquid biopsy of lung cancer by separation and detection of exfoliated tumor cells from bronchoalveolar lavage fluid with a dual-layer "PERFECT" filter system. *Theranostics.* 2020;10(14):6517-6529. <https://doi.org/10.7150/thno.44274>
13. Kim IA, Hur JY, Kim HJ, Kim WS, Lee KY. Extracellular Vesicle-Based Bronchoalveolar Lavage Fluid Liquid Biopsy for EGFR Mutation Testing in Advanced Non-Squamous NSCLC. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2744. <https://doi.org/10.3390/cancers14112744>
14. Lin FC, Chang GD, Chern MS, Chen YC, Chang SC. Clinical significance of anti-GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax.* 2006;61(6):528-534. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.054171>
15. Thiberville L, Salaün M, Lachkar S, Dominique S, Moreno-Swiric S, Vever-Bizet C, Bourg-Heckly G. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur Respir J.* 2009;33(5):974-985. <https://doi.org/10.1183/09031936.00083708>
16. Toshima M, Ohtani Y, Ohtani O. Three dimensional architecture of elastin and collagen fiber networks in the human and rat lung. *Arch Histol Cytol.* 2004;67(1):31-40. <https://doi.org/10.1679/aohc.67.31>
17. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, Wani S. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(4):559-587. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001680>
18. Thiberville L, Salaün M, Bourg-Heckly G. In vivo confocal microendoscopy: from the proximal bronchus down to the pulmonary acinus. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013;15(2):81-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-2-81-108>
19. Solodkiy VA, Sineev YuV, Ivanova OV, Grunin IB, Kolomatskaya PB. Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of gastrointestinal tract diseases. *Bulletin of RSMU.* 2012;6:17-20. (In Russ).
20. Mecham RP. Elastin in lung development and disease pathogenesis. *Matrix Biol.* 2018;73:6-20. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018;01.005>
21. Li J, Xu X, Jiang Y, Hansbro NG, Hansbro PM, Xu J, Liu G. Elastin is a key factor of tumor development in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6686-x>
22. Black PN, Ching PS, Beaumont B, Ranasinghe S, Taylor G, Merrilees MJ. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(5):998-1004. <https://doi.org/10.1183/09031936.00017207>
23. Honda T, Ota H, Sano K, Yoshizawa A, Fujimoto K, Yamazaki Y, Yamanda T, Haniuda M, Sone S. Alveolar shrinkage in bronchioloalveolar carcinoma without central fibrosis. *Lung Cancer.* 2002;36(3):283-288. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(02\)00002-8](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(02)00002-8)
24. Yick CY, von der Thüsen JH, Bel EH, Sterk PJ, Kunst PW. In vivo imaging of the airway wall in asthma: fibered confocal fluorescence microscopy in relation to histology and lung function. *Respir Res.* 2011;12(1):85. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-85>
25. Danilevskaya OV, Aver'yanov AV, Lesnyak VN, Sotnikova AG. *Method of diagnosing and monitoring clinical course of lung diseases accompanied by accumulation of protein and lipid substances in alveoli.* Patent RF № 2593229 29.12.2014. (In Russ). [https://yandex.ru/patents/doc/RU2593229C2\\_20160810](https://yandex.ru/patents/doc/RU2593229C2_20160810)
26. Lau C, Abdelmalak BB, Farver CF, Culver DA. Whole lung lavage for lipid pneumonia. *Thorax.* 2016;71(11):1066-1067. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208620>
27. Quan MA, Hoerger JL, Mullins EH, Kuhn BT. A 66-Year-Old Man With Subacute Cough and Worsening Dyspnea Previously Diagnosed With COVID-19 Pneumonia. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022;10:2324. <https://doi.org/10.1177/2324709621105533>
28. Shabbir A, Das A, Sehgal S, Lau C, Highland KB. A 40-Year-Old Woman with Progressive Shortness of Breath, Cough, and Recurrent "Pneumonia". *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(5):746-750. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208620>

- org/10.1513/AnnalsATS.201510-674CC
29. Thunnissen E, Motoi N, Minami Y, Matsubara D, Timens W, Nakatani Y, Ishikawa Y, Baez-Navarro X, Radonic T, Blaauwgeers H, Borczuk AC, Noguchi M. Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology*. 2022;80(3):457-467. <https://doi.org/10.1111/his.14537>
  30. Bondesson D, Schneider MJ, Silbernagel E, Behr J, Reichenberger F, Dinkel J. Automated evaluation of probe-based confocal laser endomicroscopy in the lung. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232847>
  31. Mamenko IS, Vasilev IV, Tabanakova IA, Vikulova IV, Asekova NR, Ushkov AD, Novickaya TA, Yablonskii PK. The method of probe-based confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias. *Pul'monologiya*. 2022;32(4):631-640. (in Russ). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-631-640>
  32. Davidson KR, Ha DM, Schwarz MI, Chan ED. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis*. 2020;12(9):4991-5019. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-651>
  33. Carrington JM, Hershberger DM. *Pulmonary Alveolar Proteinosis*. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29493933
  34. Devendra G, Spragg RG. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir Res*. 2002;3(1):19. <https://doi.org/10.1186/rr168>
  35. Intepe HS, Karacavus S. Assessment of alveolar clearance with technetium-99m-DTPA radio-aerosol in patients who are active, passive and former smokers; preliminary study. *European Respiratory Journal*. 2012;40:4513.
  36. O'Doherty MJ, Peters AM. Pulmonary technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid aerosol clearance as an index of lung injury. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(1):81-87. <https://doi.org/10.1007/BF01728316>
  37. Susskind H. Technetium-99m-DTPA aerosol to measure alveolar-capillary membrane permeability. *J Nucl Med*. 1994;35(2):207-209.
  38. Kobylanskiy VI, Artyushkin AV. Issledovanie klirensa legkogo cherez krovyanoie ruslo u lits bez patologii organov dykhaniya i bol'nykh s zabolevaniyami legkikh. *Rol' bronkhial'nogo i legochnogo krovoobrashcheniya v obmene zhidkosti i belka v legkom: tez. dokl. mezhdunar. simpoz. Leningrad, 1989:42-43.* (In Russ).
  39. Barrowcliffe MP, Jones JG. Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA in the diagnosis and evolution of increased permeability pulmonary oedema. *Anaesth Intensive Care*. 1989;17(4):422-432. <https://doi.org/10.1177/0310057X8901700405>
  40. Gumuser FG, Pirildar T, Batok D, Sakar A, Ruksen E, Sayit E. Assessment of alveolar epithelial permeability in Behçet's disease with 99mTc-DTPA aerosol scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2008;22(5):349-355. <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0138-4>
  41. Mousa K, Onadeko BO, Mustafa HT, Mohamed M, Nabilla A, Omar A, Al-Bunni A, Elgazzar A. Technetium 99mTc-DTPA clearance in the evaluation of pulmonary involvement in patients with diabetes mellitus. *Respir Med*. 2000;94(11):1053-1056. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0887>
  42. Stucki AO, Stucki JD, Hall SR, Felder M, Mermoud Y, Schmid RA, Geiser T, Guenat OT. A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism. *Lab Chip*. 2015;15(5):1302-1310. <https://doi.org/10.1039/c4lc01252f>.

## Сведения об авторе

**Кобылянский Вячеслав Иванович**, доктор медицинских наук, профессор образовательного центра ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28).  
**ORCID:** 0000-0002-1523-9669

Статья поступила: 15.02.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Author

**Prof. Vyacheslav I. Kobylanskiy**, MD, DSc, Professor, Educational Centre, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical-Biological Agency of Russian Federation (28, Orekhovoyi Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation).  
**ORCID:** 0000-0002-1523-9669

Received: 15.02.2023

Accepted: 30.05.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 612.014.24-008.6-053.2

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-141-146>

# СЛУЧАЙ СИНДРОМА СВЕРХЧИСЛЕННОЙ ДЕРИВАТНОЙ ХРОМОСОМЫ 22 У РЕБЕНКА

ОЛЕННИКОВА Р.В.<sup>1</sup>, РЫТЕНКОВА О.И.<sup>1</sup>, ВОЛКОВ А.Н.<sup>2</sup> \*<sup>1</sup>ГАОУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

## Резюме

В данной работе приводится описание редкого случая аномального кариотипа со сверхчисленной дериватной хромосомой der(22)t(11;22), ассоциированного с синдромом Эмануэль, у мальчика возрастом 1 год. Семейный цитогенетический анализ позволил выявить материнское происхождение аномалии от реципрокной транслокации t(11;22)(q23;q11.2). На момент обследования у ребенка наблюдаются микроаномалии развития, лицевые дисморфии, уменьшение в размере наружных половых органов. На фоне локального поражения головного мозга отмечается выраженная

задержка психомоторного развития. Предпринята попытка установления рисков для здоровья пациента путем обобщения описанных в литературе случаев синдрома Эмануэль.

**Ключевые слова:** цитогенетический анализ, реципрокная транслокация, der(22)t(11;22), синдром Эмануэль

### Источник финансирования

Собственные средства

### Конфликт интересов

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

## Для цитирования:

Оленникова Р.В., Рытенкова О.И., Волков А.Н. Случай синдрома сверхчисленной дериватной хромосомы 22 у ребенка. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2): 141-146. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-141-146>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, E-mail: volkov\_alex@rambler.ru  
© Оленникова Р.В., Рытенкова О.И., Волков А.Н.

## CASE REPORT

# A CASE OF SUPERNUMERARY DERIVATIVE CHROMOSOME 22 SYNDROME IN A CHILD

RIMMA V. OLENNIKOVA<sup>1</sup>, OKSANA I. RYTENKOVA<sup>1</sup>, ALEXEY N. VOLKOV<sup>2</sup>\*<sup>1</sup>Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

## Abstract

Here we describe a rare case of an abnormal karyotype with a supernumerary derivative chromosome der(22)t(11;22), associated with Emanuel syndrome, in a boy aged 1 year. Familial cy-

togenetic analysis revealed the maternal origin of the anomaly from reciprocal translocation t(11;22)(q23;q11.2). At the time of the examination, the child had numerous anomalies of development, facial dysmorphism, and a small size of the exter-

[◀ English](#)

## For citation:

Rimma V. Olennikova, Oksana I. Rytenkova, Alexey N. Volkov. A case of supernumerary derivative chromosome 22 syndrome in a child. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(2): 141-146. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-141-146>

## \*Corresponding author:

Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: volkov\_alex@rambler.ru  
© Rimma V. Olennikova, et al.

nal genitalia. In addition, there was a pronounced delay in psychomotor development because of the brain damage. We made an attempt to perform a comprehensive analysis of the risks to the patient's health by generalizing the cases of Emanuel syndrome described in the literature.

**Keywords:** cytogenetic analysis, reciprocal translocation, der(22)t(11;22), Emanuel syndrome.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

## Введение

Числовые аномалии аутосом человека, как правило, приводят к прекращению развития эмбриона и спонтанному выкидышу в ранние сроки беременности [1]. Совместимыми с жизнью являются трисомии по хромосомам 13, 18 и 21, которые в постнатальном периоде онтогенеза приводят к формированию синдромов Патау, Эдвардса и Дауна соответственно. Учитывая тяжесть данных состояний, пренатальное выявление перечисленных хромосомных аномалий является целью программ генетического скрининга, введённого в обиход национального здравоохранения большинства развитых стран [2, 3].

При частичных трисомиях в кариотипе обнаруживается избыточный генетический материал в виде дополнительных хромосом. В некоторых случаях величина сверхчисленной маркерной хромосомы недостаточна для установления её происхождения в ходе классического цитогенетического анализа. Однако зачастую размер и морфология хромосомы позволяют изучить природу генетической аномалии. С практической точки зрения такой анализ очень важен, так как даёт возможность провести сопоставление наблюдаемого клинического случая с ранее регистрировавшимися и сформулировать для пробанда приблизительный прогноз здоровья и жизни.

В данной работе приводится описание редкого случая аномального кариотипа со сверхчисленной дериватной хромосомой der(22)t(11;22), ассоциированного с синдромом Эмануэль, у мальчика возрастом 1 год. Дается описание состояния здоровья ребенка. На основании обобщения имеющихся литературных данных предпринята попытка установления рисков для здоровья пациента в дальнейшем.

## Клинический случай

В медико-генетической консультации ГАУЗ КОКБ (г. Кемерово) наблюдался мальчик, поступивший в порядке самообращения родителей с жалобами на задержку в развитии. В 10 месяцев ребенок не сидит, на четвереньках не стоит, не ползает. Ребенок рожден 37-летней

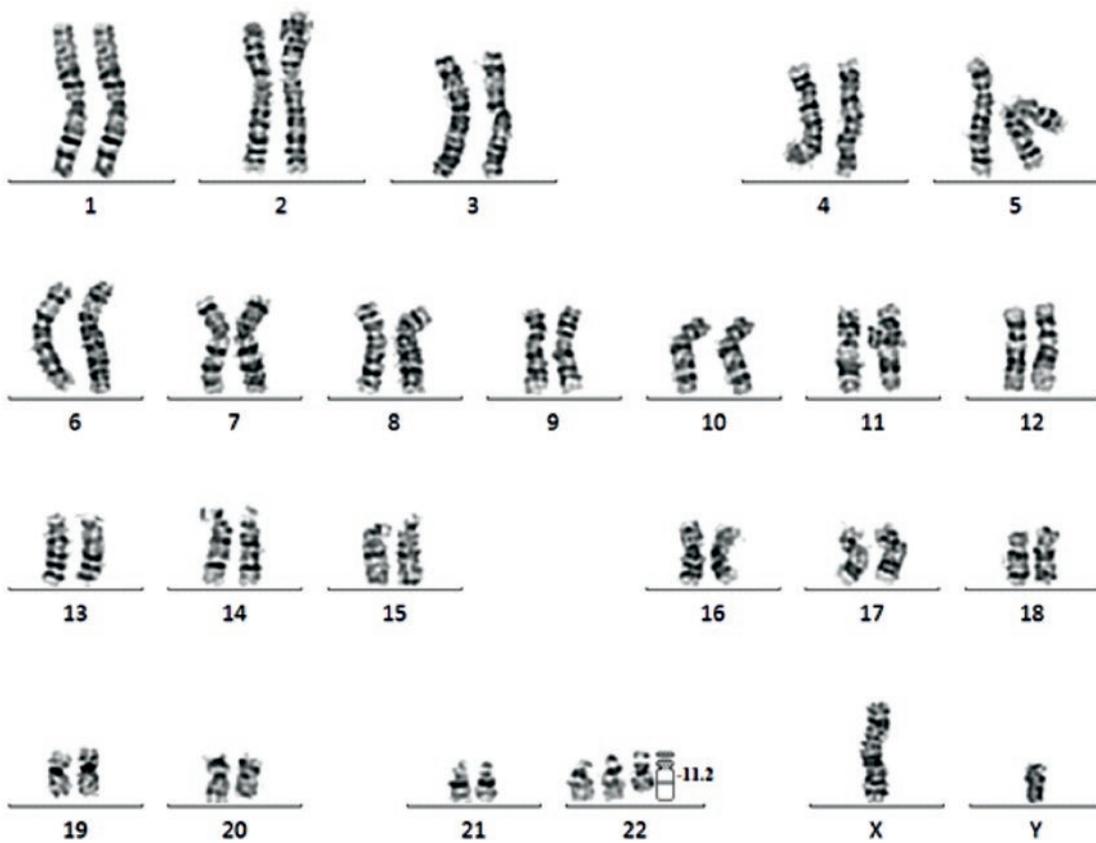
матерью, беременность 4-я (в анамнезе 1 выкидыш, двое родов в срок). Роды в сроке 42 недели, вес обследуемого при рождении 3120 г, оценка по Апгар – 8/9 баллов. Установлено врожденное гидроцеле, полистигматизм. Открытое овальное окно сердца с самопроизвольным закрытием позднее.

При осмотре врачом-генетиком выявлены диспропорциональное телосложение, паратрофичность, умеренная акромикрия стоп и кистей, перетяжки в области лучезапястного и голеностопного суставов, короткая шея. Присутствуют множественные микроаномалии развития, проявления рахита (облысение затылка). Преаурикулярные выросты: справа 3 и слева один. Лицевые дисморфии: впалая переносица, близко расположенные глаза. Укороченный фильтр, вздернутая пухлая верхняя губа. Задержка прорезывания зубов. Наружные половые органы уменьшенных размеров: гипоплазия пениса и мошонки, боковая эктопия левого яичка.

Учитывая специфический фенотип (множественные микроаномалии развития), пациенту было назначено цитогенетическое исследование. Все лабораторные манипуляции были проведены в медико-генетической лаборатории ГАУЗ КОКБ согласно действующим нормативам, для исследования кариотипа выполнялся цитогенетический анализ дифференциально GTG-окрашенных хромосом [4]. В результате исследования у пациента выявлена сверхчисленная хромосома 22 атипичной формы (**рисунок 1**).

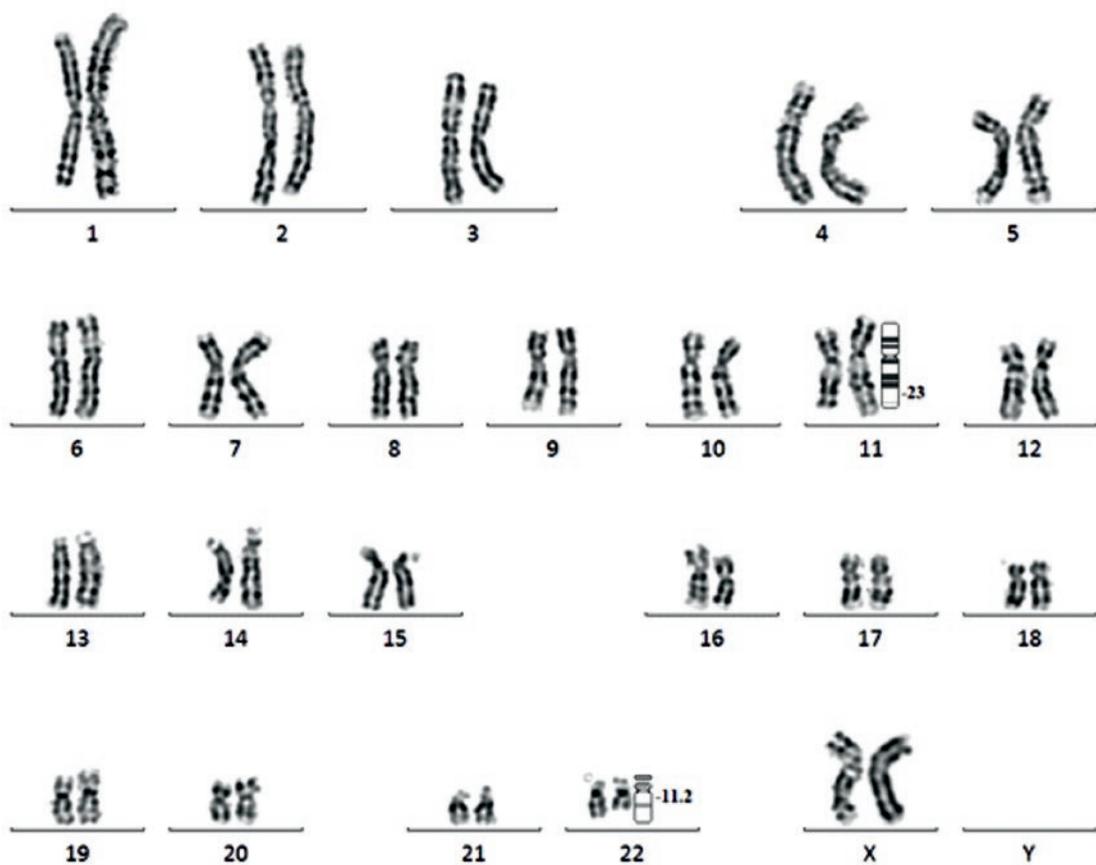
Для установления происхождения, структуры аномальной хромосомы и уточнения формулы кариотипа предпринят семейный цитогенетический анализ. У отца выявлен мужской кариотип без изменений. У матери обнаружена реципрокная транслокация с участием хромосом 11 и 22, что и стало причиной возникновения дериватной хромосомы 22 (**рисунок 2**). Кариотип матери 46,XX,t(11;22)(q23;q11.2). В таком случае окончательная формула кариотипа пациента 47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)mat.

Далее ребенок наблюдался в связи с неврологическими нарушениями. Установлена диф-



**Рисунок 1.**  
Кариотип пробанда с  
дополнительной де-  
риватной хромосо-  
мой der(22)

**Figure 1.**  
Karyotype of a pro-  
band with super-  
numerary deriva-  
tive chromosome der(22)



**Рисунок 2.**  
Кариотип матери  
пробанда с реци-  
прокной транслока-  
цией между хромо-  
сомами 11 и 22

**Figure 2.**  
Karyotype of pro-  
band's mother with  
reciprocal transloca-  
tion between chro-  
mosomes 11 and 22

фузная мышечная гипотония. Хватательный рефлекс ослаблен, ползунковых движений нет, не садится, не сидит, у опоры не встает, стоит при поддержке, голову держит слабо. Улыбается маме обращенно, быстро истощается. Эмоциональный фон бедный. Игрушками не манипулирует. В возрасте 11,5 месяцев проведена мультиспиральная томография головного мозга. Выявлен дефект перегородки мозолистого тела треугольной формы размером 16 на 12 мм. Визуально расширен пятиугольник базальных цистерн. Постепенно появляются признаки снижения слуха. Исследование у сурдолога выявило двусторонний тубоотит, катаральный средний отит с двух сторон.

## Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует влияние сверхчисленной дериватной хромосомы  $der(22)t(11;22)$  на раннее развитие ребенка. На фоне локальных дефектов головного мозга наблюдаются стойкие неврологические поражения, задержка моторного и доречевого развития. При этом отсутствуют заметные нарушения со стороны внутренних органов. В связи с этим возникает вопрос о возможных угрозах здоровью и жизни ребенка, связанных с отсроченными проявлениями генетической аномалии. Ответ может дать поиск и анализ ранее зарегистрированных случаев подобной хромосомной мутации.

Собранные к настоящему времени данные позволяют заключить, что транслокация  $t(11;22)(q23;q11.2)$  между хромосомами 11 и 22 является, возможно, одной из наиболее частых реципрокных транслокаций у человека [5]. Её носители не имеют каких-либо физических отклонений. При этом у родителей с данной аномалией имеется значительный риск передачи потомству дополнительной дериватной хромосомы  $der(22)$  помимо двух нормальных хромосом 22. Причиной возникновения частичной трисомии-22 у таких детей считается нарушение расхождения хромосом 22-й пары в первом делении мейоза при гаметогенезе у их родителей, что может быть спровоцировано перестройкой [6].

Кариотип пациентов  $47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$  у мальчиков или  $47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$  у девочек. Клиническая картина, вызванная рассматриваемой aberrацией, во многом схожа у разных пациентов, что дало возможность представить аномалию как са-

мостоятельный синдром Эмануэль (Emanuel syndrome). Он характеризуется множественными врожденными аномалиями и нарушением развития. Все пациенты без исключения имеют задержку психомоторного развития с гипотонией в большинстве случаев. Очень характерны черепно-лицевые дисморфии. У 76% отмечаются аномалии расположения и строения ушей, преаурикулярные ямки и выросты, что является вероятной причиной тубоотита и снижения или потери слуха. Часто встречается микрогнатия (60%) и расщепление верхней губы и нёба (>50%) [5, 7-9].

Более половины обследуемых имеют аномалии сердечно-сосудистой системы, из которых наиболее распространённой является дефект межпредсердной перегородки (45%). У трети обследованных выявляются нарушения строения почек, включая уменьшение их размера или отсутствие одной из них. У мальчиков с синдромом Эмануэль обычно уменьшенный пенис и крипторхизм при рождении. В некоторых случаях выявляются дополнительные аномалии внутренних органов, например кишечная непроходимость [7, 8].

На протяжении всей жизни сохраняется грубая задержка психомоторного развития, хотя большинство индивидов (более 70%) в конечном счете начинают ходить. Менее трети пациентов к концу первого года жизни способны ходить самостоятельно. Средний возраст начала ходьбы с посторонней поддержкой составляет 61 месяц (более 5 лет!) при варьировании этого срока от 18 месяцев до 10 лет [5]. Другим проявлением нарушения моторного развития является неспособность большинства к самообслуживанию. Более 80% не могут самостоятельно одеться и раздеться, а 63% нуждаются в помощи при питании из-за неспособности удерживать посуду и столовые приборы. Только 21% пациентов по достижении соответствующего возраста способны самостоятельно или с частичной помощью пользоваться туалетом, а 43% лиц старше 5 лет страдают недержанием мочи [5, 8, 9].

Речевое развитие крайне замедленно. Большинство не способны говорить, но при этом демонстрируют признаки понимания речи окружающих. Менее 10% детей школьного возраста могут учиться в общих классах с индивидуальной программой обучения. Более 75% вынуждены посещать школы для инвалидов, а остальные обучаются в домашних условиях [5].

Наиболее частыми поведенческими проблемами являются тревожность, спонтанный крик, самокалечение, тактильная защита. При этом большинство родителей уверены, что в целом их дети вполне социальны и бывают счастливы в окружении людей, они получают удовольствие от музыки и имеют чувство юмора [5, 8].

Ожидаемую продолжительность жизни пациентов оценить довольно сложно ввиду проблематичности формирования репрезентативной выборки. Такая попытка была предпринята М.Т. Carter и соавторами (2009). В выборке из 63 обследованных с синдромом Эмануэль возрастное распределение пациентов было следующим: до 1 года (включая погибших) – 8%, 1-5 лет – 21%, 6-12 лет – 21%, 13-19 лет – 25%, 20-30 лет – 17%, 30-40 лет (включая одного умершего) – 8%. Очевидно, индивидуумы с рассматриваемой генетической аномалией имеют высокие шансы дожить, по крайней мере, до 30 лет. При этом наиболее опасным можно считать период до полугода. В цитируемом исследовании 4 из 5 обследуемых первой возрастной

группы умерли в возрасте до 6 месяцев [5].

Завершая анализ клинического случая, следует отметить, что в настоящее время не существует специфической терапии наследственных заболеваний, связанных с хромосомными перестройками. Дальнейшее состояние здоровья и продолжительность жизни пациентов с синдромом Эмануэль во многом непредсказуемы, но в значительной степени будут зависеть от симптоматической медицинской помощи и социальной поддержки пациента. Ценность цитогенетического анализа в данном случае заключается в возможности четкого установления первичной причины заболевания и возможности поиска аналогичных случаев в мировой медицинской практике. С другой стороны, если в семье пробанда обнаружена наследуемая форма хромосомной аномалии, это должно стать поводом для цитогенетического обследования сибсов. Все носители транслокации, обнаруженные в семье, имеют риск рождения потомства с аномалией и должны быть в зоне пристального внимания врачей-репродуктологов [10].

## Литература:

1. 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. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
2. Волков А.Н., Рытенкова О.И. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть III: числовые аномалии кариотипа человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(3):85-96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>
3. Волков А.Н., Рытенкова О.И., Цуркан Е.В., Бабарыкина Т.А., Суржикова Г.С. Биохимические показатели крови у беременных женщин в норме и при хромосомной патологии плода. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4):91-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-91-99>
4. Arsham Marilyn S., Barch Margaret J., Lawce Helen J., editors. *The AGT cytogenetics laboratory manual*. 4th ed. New Jersey: John Wiley Sons, 2016.
5. Carter M.T., St Pierre S.A., Zackai E.H., Emanuel B.S., Boycott K.M. Phenotypic delineation of Emanuel syndrome (supernumerary derivative 22 syndrome): Clinical features of 63 individuals. *Am. J. Med. Genet. A*. 2009;149A(8):1712-1721. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32957>
6. Dawson A.J., Mears A.J., Chudley A.E., Bech-Hansen T., McDermid H. Der(22)t(11;22) resulting from a paternal de novo translocation, adjacent 1 segregation, and maternal heterodisomy of chromosome 22. *J. Med. Genet.* 1996;33(11):952-956. <https://doi.org/10.1136/jmg.33.11.952>
7. Антоненко В.Г., Светличная Д.В., Журкова Н.В., Харитоновна Н.А., Шилова Н.В. Случай синдрома Эмануэль у новорожденной девочки с врожденным пороком сердца. *Медицинская генетика*. 2019;18(9):34-39. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.09.34-39>
8. Koshy B., Kamath V., Srivastava V. M., Chacko M., Yuvarani S. Phenotypic features and inheritance pattern of Emanuel syndrome: an Indian perspective. *Int. J. Infertil. Fetal Med.* 2021;12(3):60-65. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10016-1228>
9. Luo J., Yang H., Tan Z., Tu M., Luo H., Yang Y., Xie L. A clinical and molecular analysis of a patient with Emanuel syndrome. *Mol. Med. Rep.* 2017;15:1348-1352. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6107>
10. Hochstenbach R., Liehr T., Hastings R.J. 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>

## References:

1. 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). <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
2. Volkov AN, Rytenkova OI. Cytogenetic techniques in current biomedical research. PART III: numerical alterations of human karyotype. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(3):85-96. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>
3. Volkov AN, Rytenkova OI, Tsurkan EV, Babarykina TA, Surzhikova GS. Serum biochemical parameters in pregnant women with and without fetal chromosomal abnormalities. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(4):91-99. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-91-99>
4. Arsham Marilyn S, Barch Margaret J, Lawce Helen J, editors. *The AGT cytogenetics laboratory manual*. 4th ed. New Jersey: John Wiley Sons; 2016.
5. Carter MT, St Pierre SA, Zackai EH, Emanuel BS, Boycott KM. Phenotypic delineation of Emanuel syndrome (supernumerary derivative 22 syndrome): Clinical features of 63 individuals. *Am J*

- Med Genet* A. 2009;149A(8):1712-1721. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32957>
6. Dawson AJ, Mears AJ, Chudley AE, Bech-Hansen T, McDermid H. Der(22)t(11;22) resulting from a paternal de novo translocation, adjacent 1 segregation, and maternal heterodisomy of chromosome 22. *J Med Genet*. 1996;33(11):952-956. <https://doi.org/10.1136/jmg.33.11.952>
  7. Antonenko VG, Svetlychnaya DV, Djurcova NV, Haritonova NA, Shilova NV. A case of Emanuel syndrome on a newborn girl with congenital heart defect. *Medical genetics*. 2019;18(9):34-39 (In Russ). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.09.34-39>
  8. Koshy B, Kamath V, Srivastava VM, Chacko M, Yuvarani S. Phenotypic features and inheritance pattern of Emanuel syndrome: an Indian perspective. *Int J Infertil Fetal Med*. 2021;12(3):60-65. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10016-1228>
  9. Luo J, Yang H, Tan Z, Tu M, Luo H, Yang Y, Xie L. A clinical and molecular analysis of a patient with Emanuel syndrome. *Mol Med Rep*. 2017;15:1348-1352. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6107>
  10. 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>

## Сведения об авторах

**Оленникова Римма Витальевна**, врач-генетик, заведующая медико-генетической консультацией ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22).

**Вклад в статью:** клинический анализ и описание случая, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0001-6411-5112

**Рытенкова Оксана Ивановна**, врач-лабораторный генетик, заведующая медико-генетической лабораторией ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22).

**Вклад в статью:** цитогенетическое исследование, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-2171-702X

**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:** написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-1169-715X

Статья поступила: 26.01.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0. чс

## Authors

**Mrs. Rimma V. Olennikova**, geneticist, Head of Medical Genetics Counseling Unit, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospect, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

**Вклад в статью:** provided the medical care; collected and processed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0001-6411-5112

**Mrs. Oksana I. Rytenkova**, Geneticist, Head of Medical Genetics Laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospect, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

**Contribution:** performed the cytogenetic analysis, wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-2171-702X

**Dr. Alexey N. Volkov**, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-1169-715X

Received: 03.02.2023

Accepted: 28.02.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.