



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2023 | TOM 8, № 4 | VOL. 8, № 4

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2023-8-4

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

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

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

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии: 650024,

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

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 28.12.2023 г.
Дата выхода в свет 30.12.2023 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.
Заказ № 1242.

Решением Высшей
аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования
и науки РФ научно-практический
рецензируемый журнал «Фунда-
ментальная и клиническая меди-
цина» включен в Перечень ве-
дущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в
которых рекомендована публи-
кация основных результатов дис-
сертационных исследований на
соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук по следу-
ющим специальностям:

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

3.2.1. Гигиена

3.2.2. Эпидемиология

3.3.3. Патологическая физиоло-
гия (медицинские науки).

Полная версия журнала в элек-
тронном виде доступна на сайте
Российской электронной биб-
лиотеки (www.elibrary.ru)
Распространяется по подписке.
Подписной индекс ПЗ593
в каталоге «Почта России»,
80843 в каталоге «Роспечать».
Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, 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», главный научный сотрудник, 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 им. Ф.Ф. Эрисмана, 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, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, заслуженный деятель науки РФ, 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 10.23946/2500-0764-2023-8-4

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 2023/12/28
Published on 2023/12/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 1242.

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 Dermatovenereology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasiliy G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Andrey V. Aleshkin**, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, 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
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Небышинец Л. М., Грудницкая Е. Н., Воскресенский С. Л., Волковец Э. Н. СЫВОРОТОЧНЫЙ МАГНИЙ У ЖЕНЩИН С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ (г. Минск, Беларусь)	с. 8
Кравченко Е. Н., Лаутеншлегер Е. В. ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ: КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН (г. Омск, Россия)	с. 16
Ордянец И. М., Новгин Д. С., Зюкина З. В., Хачатрян А. М., Титов С. Е. НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИОЗА НА ОСНОВЕ ПЛАЗМЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК (г. Москва, г. Новосибирск, Россия)	с. 24
Ханова М. Ю., Кутихин А. Г., Матвеева В. Г., Великанова Е. А., Кривкина Е. О., Антонова Л. В. КОЛОНИЕФОРМИРУЮЩИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ – КАНДИДАТНАЯ КУЛЬТУРА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ СОСУДИСТОЙ ИНЖЕНЕРИИ: ПАСПОРТ ГЕННОГО И ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ (г. Кемерово, Россия)	с. 37
Кудрявцева Ю. А., Каноникина А. Ю., Ефремова Н. А., Кошелев В. А. БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ДЕГРАДАЦИИ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ МЕМБРАН С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ (г. Кемерово, Россия)	с. 54
Чубарова А. Д., Турчанинова М. С., Гогодзе Н. В., Вильмс Е. А., Щерба Е. В. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОТРЕБЛЕНИЯ ТРАНС-ИЗОМЕРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НАСЕЛЕНИЕМ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ (г. Омск, г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 65
Садовников Е.Е., Поцелуев Н.Ю., Барбараш О.Л., Брусина Е.Б. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В КАРДИОХИРУРГИИ (г. Кемерово, Россия)	с. 73
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Игнатенко Г. А., Бондаренко Н. Н., Дубовая А. В., Игнатенко Т. С., Валигун Я. С., Беляева Е. А., Гавриляк В.Г. ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ: ДЕТАЛИ СОЗДАЮТ «КАРТИНУ». ЧАСТЬ II. HIF-2 (Донецкая Народная Республика, г. Донецк, г. Мариуполь, Россия)	с. 85
Хасанова Г. Р., Музаффарова М. Ш. ФАКТОРЫ РИСКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ (г. Казань, Россия)	с. 101
Акименко М. А., Воронова О. В., Алхусейн – Кулягинова М. С., Альникин А. Б., Корниенко Н. А., Додохова М. А., Гулян М. В., Котиева И. М. ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ. ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА (г. Ростов-на-Дону, Россия)	с. 115
Аргунова Ю. А., Ляпина И. Н., Зверева Т. Н., Барбараш О. Л. СОВРЕМЕННЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ МОБИЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) (г. Кемерово, Россия)	с. 124
Матошин С. В., Шрамко С. В. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ИХ РОЛЬ ПРИ РАННЕЙ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ (г. Новокузнецк, Россия)	с. 133
ПАМЯТИ БАРБАРАША ЛЕОНИДА СЕМЕНОВИЧА	с. 142
ПАМЯТИ НАЧЕВОЙ ЛЮБОВИ ВАСИЛЬЕВНЫ	с. 144

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Larysa M. Nebyshynets, Elena N. Grudnitskaya, Sergey L. Voskresensky, Eleonora N. Volkovets SERUM MAGNESIUM IN WOMEN WITH A HISTORY OF ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES (Minsk, Belarus)	p. 8
Elena N. Kravchenko, Elena V. Lautenschleger ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL POLYPS: CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF WOMEN (Omsk, Russian Federation)	p. 16
Irina M. Ordiyants, Dmitriy S. Novginov, Zoya V. Zyukina, Anna M. Khachatryan, Sergei E. Titov NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF ENDOMETRIOSIS BASED ON PLASMA MIRNA EXPRESSION (Moscow, Novosibirsk, Russian Federation)	p. 24
Mariam Yu. Khanova, Anton G. Kutikhin, Vera G. Matveeva, Elena A. Velikanova, Evgeniya O. Krivkina, Larisa V. Antonova COLONY-FORMING ENDOTHELIAL CELLS – CANDIDATE CULTURE FOR TISSUE VASCULAR ENGINEERING: THE GENE AND PROTEOMIC PROFILE (Kemerovo, Russian Federation)	p. 37
Yuliya A. Kudryavtseva, Anastasia Yu. Kanonykina, Natalia A. Efremova, Vladislav A. Koshelev BIOCOMPATIBILITY AND FEATURES OF DEGRADATION OF POLYMER ANTI-ADJECTION MEMBRANES WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 54
Arina D. Chubarova, Mariya S. Turchaninova, Natela V. Gogadze, Elena A. Vilms, Elena V. Shcherba HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONSUMPTION OF TRANS FATTY ACIDS BY THE POPULATION OF THE OMSK REGION (Omsk, Saint Petersburg, Russian Federation)	p. 65
Evgeny E. Sadovnikov, Nikolay Yu. Potseluev, Olga L. Barbarash, Elena B. Brusina HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN CARDIAC SURGERY: EPIDEMIOLOGICAL FEATURES (Kemerovo, Russian Federation)	p. 73
REVIEW ARTICLES	
Grigory A. Ignatenko, Nadezhda N. Bondarenko, Anna V. Dubovaya, Tatyana S. Ignatenko, Yanina S. Valigun, Elena A. Belyaeva, Valentina G. Gavriljak HYPOXIA-INDUCIBLE FACTORS: DETAILS CREATE A PICTURE. PART II. HIF-2 (Donetsk People's Republic, Donetsk, Mariupol, Russian Federation)	p. 85
Gulshat R. Khasanova, Milyausha Sh. Muzaffarova RISK FACTORS FOR THE ALZHEIMER'S DISEASE. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS (Kazan, Russian Federation)	p. 101
Marina A. Akimenko, Olga A. Voronova, Margarita S. Alkhuseyn-Kuliaginova, Alexander B. Alnikin, Natalia A. Kornienko, Margarita A. Dodokhova, Marina V. Gulyan, Inga M. Kotieva THE POSSIBILITIES OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR ASSESSING THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ACTION OF COMPOUNDS WITH A SUSPECTED ANTITUMOR EFFECT. PART I. GENERAL INDICATORS OF THE PROCESS ACTIVITY (Rostov-on-Don, Russian Federation)	p. 115
Yulia A. Argunova, Irina N. Lyapina, Tatiana N. Zvereva, Olga L. Barbarash MODERN INFORMATION TECHNOLOGY IN CARDIAC REHABILITATION. APPLICATIONS FOR MOBILE DEVICES (REVIEW) (Kemerovo, Russian Federation)	p. 124
Sergey V. Matoshin, Svetlana V. Shramko POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION ENZYME GENES AND THEIR ROLE IN EARLY PREGNANCY LOSS (Novokuznetsk, Russian Federation)	p. 133
IN MEMORY OF LEONID BARBARASH	p. 142
IN MEMORY OF LYUBOV NACHEVA	p. 144

Уважаемые коллеги!

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в мире, и ученые разных стран ведут поиск эффективных методов их профилактики и лечения. В этом номере нашего журнала рассматриваются фундаментальные аспекты разработки биоматериалов для операций на органах брюшной и грудной полости.

Одним из подходов в тканевой сосудистой инженерии является разработка сосудистых протезов с воссозданным эндотелиальным слоем *in vitro*. Для решения этой задачи авторы всесторонне рассматривают культуру колониеформирующих эндотелиальных клеток и показывают ее ценность для использования в регенеративной медицине, в том числе, при создании персонифицированных клеточнозаселенных сосудистых протезов. В другом исследовании изучается применение интраоперационно биodeградируемых противоспаечных мембран, обладающих собственной антибактериальной активностью.

Исследования в области репродуктивной медицины посвящены неинвазивной диагностике эндометриоза на основе плазменной экспрессии микроРНК, клинико-анамнестическим характеристикам пациенток с гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия, обзору полиморфизма генов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и их роли при ранней потере беременности, изучению фундаментальной роли магния у женщин с неблагоприятными исходами беременности.

В последние годы наблюдается тенденция к распространению хронических неинфекционных заболеваний, в связи с чем особое значение придается исследованию факторов риска их развития. Оценка содержания транс-изомеров жирных кислот в пищевых продуктах, потребляемых населением, и величин их фактического потребления – предмет одной из публикаций этого номера. Опубликованный мета-анализ проливает свет на роль потенциальных факторов риска болезни Альцгеймера.

В обзоре, посвященном факторам, индуцированным гипоксией, продолжен детальный анализ научных данных о структурно-функциональных особенностях субъединиц (HIF-2 α) транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией-2 (HIF-2).

Уважаемые коллеги, совсем скоро вступит в свои права новый, 2024 год. Всем вам, нашим авторам и читателям, мы желаем здоровья, успехов, созидания и успешной реализации планов!

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

УДК: [618.3:616.15]

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-8-15>

СЫВОРОТОЧНЫЙ МАГНИЙ У ЖЕНЩИН С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

НЕБЫШИНЕЦ Л. М.*, ГРУДНИЦКАЯ Е. Н., ВОСКРЕСЕНСКИЙ С. Л., ВОЛКОВЕЦ Э. Н.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель. Изучение сывороточного магния у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе.

Материалы и методы. 74 женщины детородного возраста при условии добровольного информированного согласия приняли участие в проспективном когортном исследовании. В основную группу ($n = 31$) вошли небеременные женщины, у которых в анамнезе были неблагоприятные исходы гестации. Группу сравнения ($n = 43$) составили небеременные женщины с двумя и более срочными родами в анамнезе. У всех женщин при подготовке к беременности определяли содержание сывороточного магния колориметрическим методом с ксилидиновым синим.

Результаты. У 77,6% женщин с отягощенным акушерским анамнезом по невынашиванию беременности (основная группа) присутствовали различные нарушения менструального цикла (FIGO, 2018). При анализе уровня магния в сыворотке крови обследованных женщин оказалось, что полученные показатели у женщин обеих групп соответствовали установленному референтному диапазону нормальных значений уровня сывороточного магния. Вместе с тем у женщин основной группы среднее содержание магния в сыворотке крови оказалось достоверно ниже и находилось ближе к нижней границе диапазона значений нормы, а в группе сравнения – в середине диапазона нормальных значений: 0,719 (0,672–0,767) ммоль/л и 0,844 (0,778–0,922) ммоль/л соответственно, $p < 0,001$.

Оптимальное пороговое значение показателя сывороточного магния в исследовании составило 0,796 ммоль/л с чувствительностью и специфичностью предложенной прогностической модели 80,6% и 81,4% соответственно.

Заключение. Определение уровня магния в сыворотке крови у женщин на этапе прегравидарного консультирования приобретает особое значение. Несмотря на то, что у всех обследованных женщин уровень магния в сыворотке крови находился в пределах диапазона его нормальных значений, были установлены достоверно более низкие показатели сывороточного магния у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе, что обуславливает необходимость назначения таким пациентам лекарственных средств, содержащих магний, на этапе планирования беременности. Для профилактики невынашивания беременности в рамках прегравидарной подготовки при показателях сывороточного магния $\leq 0,796$ ммоль/л рекомендован прием органических солей магния.

Ключевые слова: магний, прегравидарный период, отягощенный акушерский анамнез, невынашивание беременности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработать метод медицинской профилактики самопро-

Для цитирования:

Небышинец Л.М., Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Волковец Э.Н. Сывороточный магний у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023; 8(4): 8-15. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-8-15>

*Корреспонденцию адресовать:

Небышинец Лариса Михайловна, 220013, Беларусь, г. Минск, ул. Петруся Бровки, 3, E-mail: larisa_minsk08@mail.ru

© Небышинец Л. М. и др.

извольного аборта и преждевременных родов у беременных с дисплазией соединительной ткани» задания государственной программы научных исследований «Трансляционная ме-

дицина», подпрограмма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» № гос. регистрации 20220318 от 17.03.2022.

ORIGINAL RESEARCH

SERUM MAGNESIUM IN WOMEN WITH A HISTORY OF ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

LARYSA M. NEBYSHYNETS *, ELENA N. GRUDNITSKAYA, SERGEY L. VOSKRESENSKY, ELEONORA N. VOLKOVETS

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Abstract

Aim. To study of serum magnesium in women with a history of adverse pregnancy outcomes.

Materials and Methods. 74 women of child-bearing age, subject to voluntary informed consent, participated in a prospective cohort study. The main group (n = 31) included non-pregnant women who had a history of unfavorable gestation outcomes: premature birth, spontaneous miscarriage, habitual miscarriage, undeveloped pregnancy. The comparison group (n = 43) consisted of non-pregnant women with a history of two or more urgent deliveries. In all women, in preparation for pregnancy, the content of serum magnesium was determined by colorimetric method with xylydine blue.

Results. 77.6% of women with a burdened obstetric history of miscarriage (the main group) had various menstrual cycle disorders (FIGO, 2018). When analyzing the levels of magnesium in the blood serum of the examined women, it turned out that the obtained indicators in women of both groups corresponded to the established reference range of normal values of serum magnesium levels. At the same time, in the women of the main group, the average magnesium content in the blood serum was significantly lower and was closer to the lower limit of the range of normal values, and in the comparison group – in the middle of the range of normal values: 0.719 (0.672-0.767) mmol/l and 0.844 (0.778-0.922) mmol/l, respectively, $p < 0.001$.

The optimal threshold value of the serum mag-

nesium index in the study was 0.796 mmol/l with the sensitivity and specificity of the proposed prognostic model of 80.6% and 81.4%, respectively.

Conclusion. Determination of the level of magnesium in the blood serum of women at the stage of pre-pregnancy counseling is of particular importance. Despite the fact that all the examined women had serum magnesium levels within the range of its normal values, significantly lower serum magnesium levels were found in women with adverse pregnancy outcomes in the anamnesis, which necessitates prescribing magnesium-containing medications to such patients at the stage of pregnancy planning. For the prevention of miscarriage within the framework of preconception preparation with serum magnesium values ≤ 0.796 mmol/l, the intake of organic magnesium salts is recommended.

Keywords: magnesium, preconception, burdened obstetric history, miscarriage.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The analysis of the research materials and the preparation of the manuscript of the article were carried out within the framework of the research work "To develop a method of medical prevention of spontaneous abortion and premature birth in pregnant women with connective tissue dysplasia" tasks of the state research program "Translational medicine", subprogram 4.3 "Innovative technologies of clinical medicine" state registration No. 20220318 dated 03/17/2022.

◀ English

For citation:

Larysa M. Nebyshynets, Elena N. Grudnitskaya, Sergey L. Voskresensky, Eleonora N. Volkovets. Serum magnesium in women with a history of adverse pregnancy outcomes. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 8-15. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-8-15>

*Corresponding author:

Dr. Larysa M. Nebyshynets, 3 st. Petrusya Brovki, 220013, Minsk, Belarus, E-mail: larisa_minsk08@mail.ru

© Dr. Larisa M. Nebyshynets, et al.

Введение

В современном акушерстве термин «невынашивание беременности» объединяет в себе рубрики МКБ, включающие самопроизвольный аборт (O03 по МКБ-10, JA00 по МКБ-11), погибшее плодное яйцо (O02 по МКБ-10, JA04 по МКБ-11), привычный выкидыш (N96 по МКБ-10, GA33 по МКБ-11), преждевременные роды (O060 по МКБ-10, JB00 по МКБ-11). Невынашивание беременности является значимой медико-социальной проблемой, поскольку потеря беременности наряду с медицинскими аспектами является еще и весомым негативным психологическим событием для жизни всей семьи, а повторяющийся характер (привычное невынашивание) может значительно усилить испытываемые отрицательные эмоции, что впоследствии окажет неблагоприятное влияние на репродуктивное и соматическое здоровье женщины. Традиционно на этапе прегравидарной подготовки женщин с отягощенным акушерским анамнезом по невынашиванию беременности, имеющих в анамнезе самопроизвольный выкидыш, неразвивающуюся беременность, преждевременные роды или привычное невынашивание, большое внимание уделяется установлению различных причин потери беременности, а именно – гормональных, инфекционных, аутоиммунных. Рекомендации на этапе планирования беременности, как правило, заключаются в нормализации массы тела, снижении потребления кофе, отказе от курения и потребления алкоголя, а также в приеме добавок, содержащих фолиевую кислоту, витамин Д [1]. Вместе с тем, с позиций влияния на функционирование организма в целом, огромное значение для беременной женщины будет иметь достаточная обеспеченность организма магнием. Фундаментальная роль магния в организме человека заключается более чем в пяти сотнях ферментативных реакций, отвечающих за функционирование митохондрий, иммунные реакции, синтез белков, формирование костей, мышечную активность, нормализацию процессов в центральной нервной системе. Недостаточная обеспеченность организма женщины магнием во время беременности ассоциируется с развитием ряда патологических состояний, в том числе с повышенной возбудимостью матки, болью, угрозой аборт или преждевременными родами [2]. Известно, что большая часть магния находится

внутри клеток или в костях. В крови магний также присутствует. Его можно определить в плазме, сыворотке, эритроцитах. Концентрация магния в эритроцитах оптимально отражает запасы этого катиона в организме человека, однако в клинической практике это исследование не нашло широкого применения. Наиболее часто используемым и легкодоступным методом оценки статуса магния является измерение концентрации магния в сыворотке крови. Информация о диапазоне нормальных значений для содержания ионов магния в сыворотке крови имеет значительные разбежки: от 0,66–0,7 ммоль/л для нижней границы и 1,07–1,2 ммоль/л для верхней границы [2,3,4]. Низкий уровень магния в сыворотке крови (ниже референтных значений) является показателем значительного и длительного дефицита магния в организме. Уровень магния в крови является важным для обеспечения многих биохимических процессов в организме человека. Хроническое низкое содержание магния в сыворотке крови демонстрирует дисбаланс этого катиона, который в последующем проявляется выраженными клиническими симптомами недостатка магния в организме. Магний является кофактором для синтеза плаценты более 150 белков, поэтому в период беременности потребность в нем повышается [5]. Неблагоприятные исходы беременности зависят от многих причин. Дефицит магния (E 61.2 по МКБ-10) в период беременности относится к одной из них. Низкое содержание магния в сыворотке крови до беременности может усугубиться и стать причиной его дефицита в период беременности и способствовать невынашиванию и недонашиванию беременности.

Цель исследования

Изучение сывороточного магния у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе.

Материалы и методы

Программа исследования была одобрена на заседании Комитета по этике государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» в рамках выполнения темы НИР «Разработать метод медицинской профилактики самопроизвольного аборта и преждевременных родов у беременных с дисплазией соеди-

нительной ткани». Материалы исследования собраны в 2022–2023 гг.

Критерии включения пациентов в основную группу: репродуктивный возраст, наличие отягощенного акушерского анамнеза по невынашиванию беременности, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из основной группы: отказ от участия, роды в анамнезе, тяжелая соматическая патология, острые инфекционные заболевания.

Критерии включения в группу сравнения: репродуктивный возраст, двое и более самопроизвольных родов при доношенной беременности в анамнезе, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из группы сравнения: отказ от участия, наличие отягощенного акушерского анамнеза по невынашиванию беременности, тяжелая соматическая патология, острые инфекционные заболевания.

С учетом критериев включения и исключения в проспективном исследовании приняли участие 74 женщины детородного возраста, вошедшие в основную группу и группу сравнения. Основную группу ($n = 31$) составили небеременные женщины, у которых в анамнезе были неблагоприятные исходы гестации: преждевременные роды, самопроизвольный выкидыш, привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность. В группу сравнения ($n = 43$) вошли небеременные женщины с двумя и более родами в анамнезе, произошедшими в срок.

У всех женщин при подготовке к беременности определяли содержание сывороточного магния. Забор цельной крови в количестве 5 мл получали путем венепункции локтевой вены утром натощак в соответствии с положениями по взятию образцов венозной крови (приложение к Приказу МЗ РБ от 10.11.2015 №1123 «Об утверждении Инструкции о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований»). Из цельной крови выделяли сыворотку и сразу после ее получения исследовали содержание в ней магния. Применяли колориметрический метод с красителем ксилидиновым синим. Этот краситель окрашивается в красный цвет при образовании комплекса с ионами магния. Использовали биохимический анализатор «BA 400» «EXPRESS 550» (Англия) и набор реагентов

для определения магния в сыворотке крови BioSystems, (Испания). В соответствии с инструкцией производителя при определении сывороточного магния с помощью указанного набора реагентов интервал нормальных значений составляет 0,7–0,98 ммоль/л.

Менструальную функцию оценивали путем опроса на основании рекомендаций Международной федерации акушерства и гинекологии, 2018 [6]. Данные о наличии соматических заболеваний у обследуемых женщин получали из медицинской документации.

Для статистической обработки применялся пакет прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel» и «STATISTICA» (версия 10.0). При обработке данных использовали непараметрические методы статистического анализа. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25% и 75%). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проверяли с помощью U критерия Манна-Уитни. Определяли относительные показатели (доля, %), для оценки их различий использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2). Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$. Построение ROC-кривой проводилось для установления порогового значения показателя сывороточного магния, оценки специфичности и чувствительности предложенной прогностической модели.

Результаты

Женщины, вошедшие в исследование, оказались сопоставимы по возрасту: средний возраст женщин в основной группе и группе сравнения составил 31 (27–36) год и 32 (29–36) года соответственно. По социальному статусу большинство обследованных женщин были служащими: $54,8 \pm 8,9\%$ ($n = 17$) в группе с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе и $46,5 \pm 7,6\%$ ($n = 20$) в группе сравнения. Женщин рабочих профессий и ведущих домашнее хозяйство в основной группе оказалось в равном количестве по $22,6 \pm 7,5\%$ ($n = 7$). В группе сравнения рабочими специальностями владели $23,3 \pm 6,5\%$ ($n = 10$) женщин, занимались домашним хозяйством $30,2 \pm 7,0\%$ ($n = 13$) обследованных. Таким образом, возрастные и социальные различия в сравниваемых группах обнаружены не были ($p > 0,05$), по этим параметрам группы были сопоставимы.

Оценка гинекологического статуса и соматических заболеваний женщин обследуемых групп позволила установить, что возраст менархе у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе достоверно не отличался от возраста менархе пациентов с двумя и более срочными родами в анамнезе: 13 (11–16) лет и 13 (11–15) лет соответственно ($p > 0,05$). На возраст начала половой жизни в 19 (17–24) лет указывали женщины основной группы и в 20 (17–25) лет – пациенты группы сравнения ($p > 0,05$). Не было установлено достоверных различий и при сравнении групп по количеству половых партнеров: так, у женщин основной группы среднее количество половых партнеров было 3 (1–5), а в группе сравнения – 4 (1–7) ($p > 0,05$).

При изучении характеристик менструальной функции было установлено, что среди женщин основной группы клинические признаки нарушений менструальной функции встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения: в $77,4 \pm 7,5\%$ ($n = 24$) и $14,0 \pm 5,3\%$ ($n = 6$) случаев соответственно, ($\chi^2 = 30,100$, $p < 0,001$). Наиболее часто у женщин с отягощенным анамнезом по невынашиванию беременности регистрировался гипоменструальный синдром (код по МКБ-10 N93.1) – в $41,7 \pm 10,3\%$ ($n = 10$) случаев; $33,3 \pm 9,8\%$ ($n = 8$) женщин основной группы обращали внимание на наличие у них альгодисменореи (код по МКБ-10 N94), а $25,0 \pm 9,0\%$ ($n = 6$) пациенток имели гиперменструальный синдром (код по МКБ-10 N92). У женщин без отягощенного анамнеза по невынашиванию беременности данные нарушения менструального цикла встречались статистически значимо реже: альгодисменорея выявлена в $2,3 \pm 2,3\%$ ($n = 1$) случаев ($\chi^2 = 9,297$, $p < 0,003$), в два раза чаще альгодисменореи встречался гипоменструальный синдром – $4,7 \pm 3,2\%$ ($n = 2$) ($\chi^2 = 10,105$, $p < 0,002$), и наиболее часто зарегистрированным нарушением менструального цикла в группе сравнения оказался гиперменструальный синдром – у $7,0 \pm 3,9\%$ ($n = 3$) женщин группы сравнения ($\chi^2 = 2,584$, $p = 0,108$). Исходя из полученных данных, менструальный цикл у большинства женщин без отягощенного анамнеза по невынашиванию беременности ($86,0 \pm 5,3\%$, $n = 37$) соответствовал критериям нормы. В то время как среди женщин основной группы нарушения менструального цикла отсутствовали у $22,6 \pm 7,5\%$ ($n = 7$) женщин, (χ^2

$= 30,100$, $p < 0,001$). У $64,5 \pm 8,6\%$ ($n = 20$) женщин с отягощенным анамнезом по невынашиванию беременности было выявлено наличие сопутствующей эндокринной патологии: гиперпролактинемии (E22.1 МКБ-10), синдрома поликистозных яичников (E28.2 МКБ-10) и гипотиреоза (E03 МКБ-10). Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин группы сравнения данная патология встречалась достоверно в 7 раз реже – $9,3 \pm 4,4\%$ ($n = 6$) случаев, ($\chi^2 = 20,207$, $p < 0,001$).

Статистически значимых различий при анализе соматической патологии у женщин обеих групп установлено не было: болезни системы кровообращения, относящиеся к рубрикам I00-I99 МКБ-10, были отмечены у $6,5 \pm 4,4\%$ пациенток с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе (основная группа) и у $4,7 \pm 3,2\%$ женщин группы сравнения. $12,9 \pm 6,0\%$ женщин основной группы и $9,3 \pm 4,4\%$ пациентов группы сравнения имели болезни органов пищеварения (рубрики K00-K93 МКБ-10). Болезни мочеполовой системы, обозначенные в рубриках N00-N99 МКБ-10, наблюдались у $9,7 \pm 5,3\%$ женщин с отягощенным акушерским анамнезом по невынашиванию беременности, и $19,4 \pm 7,1\%$ этих пациентов имели также болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99 МКБ-10). Аналогичные показатели в группе женщин с наличием срочных родов в анамнезе составили $7,0 \pm 3,9\%$ и $18,6 \pm 5,9\%$ соответственно. У $16,0 \pm 6,6\%$ женщин основной группы и $9,3 \pm 4,4\%$ женщин группы сравнения имели место болезни глаза и его придаточного аппарата (рубрики H00-H59 МКБ-10) ($p > 0,5$).

Как уже указывалось, у всех женщин при подготовке к беременности определяли содержание сывороточного магния. Анализ полученных результатов исследования сывороточного магния показал, что на этапе прегравидарного консультирования у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе (основная группа) уровень сывороточного магния оказался достоверно ниже и составил $0,719$ ($0,672$ – $0,767$) ммоль/л, в то время как у женщин, родивших двух и более детей в срок (группа сравнения), – $0,844$ ($0,778$ – $0,922$) ммоль/л ($p < 0,001$).

Для установления оптимального порогового значения уровня сывороточного магния у небеременных женщин, оценки специ-

фичности и чувствительности предложенной прогностической модели применялся метод ROC-анализа (рисунк 1).

В результате построения ROC-кривой было определено оптимальное пороговое значение показателя сывороточного магния, которое составило 0,796 ммоль/л с чувствительностью (Se%) и специфичностью (Sp%) предложенной прогностической модели соответственно 80,6% и 81,4%. Для получения численного значения клинической значимости теста применялся показатель AUC (Area Under Curve): согласно полученным данным, площадь под ROC-кривой составила 0,898 ($AUC = 0,898$), доверительный интервал 0,819–0,977, что характеризует качество теста как «очень хорошее», $p = 0,00000027$,

Обсуждение

Референтный диапазон нормальных значений уровня магния в сыворотке крови в различных источниках варьирует от 0,66–1,07 ммоль/л до 0,7–1,2 ммоль/л [2]. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что полученные показатели у женщин обеих групп соответствовали установленному референтному диапазону нормальных значений уровня сывороточного магния. Однако при более детальном рассмотрении оказалось, что у женщин с отягощенным анамнезом по невынашиванию беременности содержание магния в сыворотке крови находилось ближе к нижней границе референтного диапазона

нормальных значений, в то время как в группе сравнения – в середине диапазона нормальных значений. Кроме этого, оказалось, что уже на этапе прегравидарной подготовки у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе содержание магния в сыворотке крови оказалось статистически значимо ниже в сравнении с женщинами, имевшими не менее двух родов при доношенной беременности.

Известно, что период вынашивания беременности сопряжен как с многочисленными преобразованиями в организме женщины, так и с возрастающими потребностями развивающегося плода, вследствие чего повышаются требования к обеспеченности материнского организма всеми эссенциальными нутриентами, в том числе и магнием. В этой связи женщины, у которых уровень сывороточного магния до беременности находится ближе к нижней границе диапазона нормальных значений, попадают в группу риска по развитию недостаточности указанного минерала в период гестации. С одной стороны, повышенная потребность для обеспечения физиологического течения беременности, полноценного роста и развития плода, с другой – усиление выделения магния во время беременности почками приводят к тому, что у женщин с исходно невысоким уровнем сывороточного магния до беременности развивается его недостаточность в период гестации. При снижении содержания магния в организме беременной,

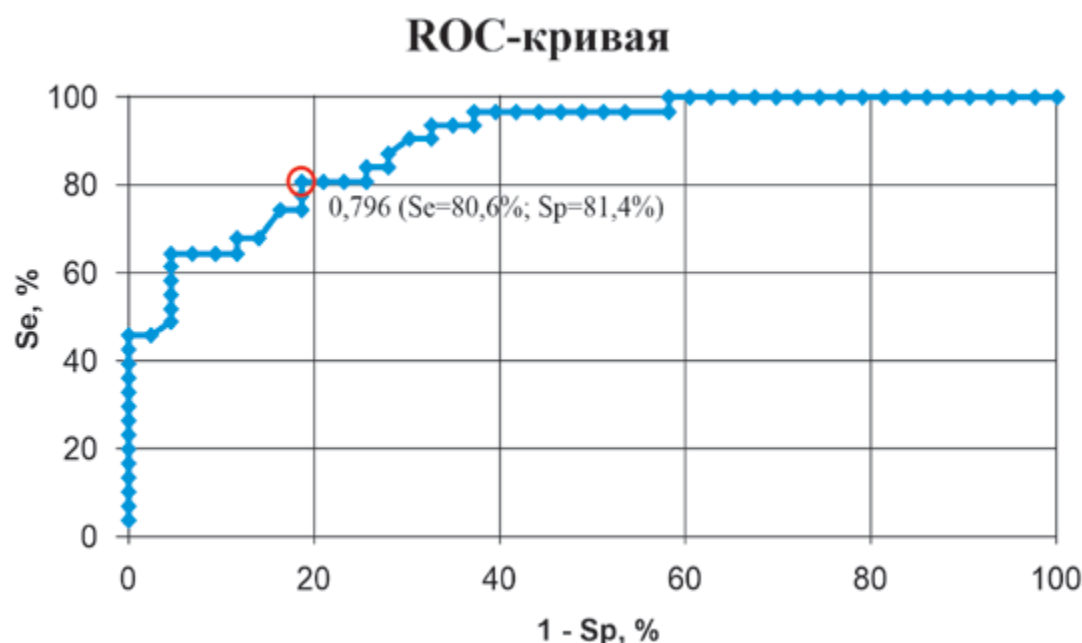


Рисунок 1. Оптимальное пороговое значение уровня магния в сыворотке крови обследованных женщин (ROC-анализ).

Figure 1. Optimal threshold value of the magnesium level in the blood serum of the examined women (ROC-analysis).

кроме всего прочего, происходит повышение сократительной активности гладкомышечных клеток миометрия вследствие патологической активации кальций-зависимых реакций, и, как результат, повышается риск самопроизвольного выкидыша и недонашивания беременности [5,7,8]. Таким образом, можно сделать заключение, что дефицит магния у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе имеет принципиальное значение в развитии у них невынашивания беременности.

Представляет интерес информация об установленном в исследовании оптимальном пороговом значении уровня магния в сыворотке крови, равном 0,796 ммоль/л, в связи с имеющимися на современном этапе данными о повышении риска развития ряда сопутствующей патологии при уровнях сывороточного магния меньше 0,8 ммоль/л. Так, в частности, установлено, что показатели уровня магния ниже 0,8 ммоль/л сопряжены с риском развития ожирения (Е66.3 МКБ-10), сахарного диабета (Е11 МКБ-10), эссенциальной гипертензии (I10 МКБ-10), нестабильной стенокардии (I20 МКБ-10), пролапса митрального клапана (I34.1 МКБ-10), пароксизмальной тахикардии (I47.9 МКБ-10), миопии (H52 МКБ-10). Нарушения сна (G47.8 МКБ-10), судороги (R56.8 МКБ-10), острая реакция на стресс (F43 МКБ-10) и предменструальный синдром (94.3 МКБ-10) также чаще встречаются при сывороточном магнии ниже 0,8 ммоль/л [2,9].

Заключение

Определение уровня магния в сыворотке крови женщин на этапе прегравидарного консультирования приобретает особое значение. Несмотря на то, что у всех обследованных женщин уровень магния в сыворотке крови находился в пределах диапазона его нормальных значений, было установлено: 1) у женщин с невынашиванием беременности определяются достоверно более низкие показатели сывороточного магния уже на этапе подготовки к беременности; 2) оптимальное пороговое значение сывороточного магния у небеременных женщин составило 0,796 ммоль/л.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает необходимость назначения на этапе прегравидарной подготовки женщинам с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе лекарственных средств, содержащих магний. Для профилактики невынашивания беременности женщинам без отягощенного акушерского анамнеза, имеющим уровень магния в сыворотке крови $\leq 0,796$ ммоль/л на этапе планирования беременности, также рекомендован прием лекарственных средств, содержащих магний в виде органических его солей – цитрата, лактата, аспартат дигидрата и т.д. [10].

Литература :

1. Recurrent Pregnancy Loss. *Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology*. 2022. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Носиков В.В. Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах. *Медицинский алфавит*. 2014;2(12):34-43.
3. Rosanoff A., West C., Elin R.J., Micke O., Baniyadi S., Barbagallo M., Campbell E., Cheng F.C., Costello R.B., Gamboa-Gomez C., Guerrero-Romero F., Gletsu-Miller N., von Ehrlich B., Iotti S., Kahe K., Kim D.J., Kisters K., Kolisek M., Kraus A., Maier J.A., Maj-Zurawska M., Merolle L., Nechifor M., Pourdowlat G., Shechter M., Song Y., Teoh Y.P., Touyz R.M., Wallace T.C., Yokota K., Wolf F., Ma G.G.M.P. Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *Eur. J. Nutr.* 2022;61(7):3697-3706. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02916-w/>
4. Назаренко Е.Г. Магний и женская репродуктивная система. *Медицинский Совет*. 2019;(7):119-125. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-119-125>
5. Daniela F., Gerosa C., Nurchi V.M., Manchia M., Saba L., Coghe F., Crisponi G., Gibo Y., Van Eyken P., Fanos V., Faa G. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol. Trace Elem. Res.* 2021;199(10):3647-3657. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02513-0>
6. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. 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;143:393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
7. Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Применение препаратов магния во время беременности. *Медицинский совет*. 2018;7:50-53.
8. Sairoz, Prabhu K., Poojari V.G., Shetty S., Rao M., Kamath A. Maternal Serum Zinc, Copper, Magnesium, and Iron in Spontaneous Abortions. *Indian. J. Clin. Biochem.* 2023;38(1):128-131. <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01043-x>
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., О.А., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Калачева А.Г., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимировна И.С., Чекмарева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силягин Т.Б., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6(259):116-129.
10. Спасов А.А., Косолапов В.А. Применение магния l-аспарагината и комбинаций солей магния с витамином В₆ в медицине. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(2):89-95. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-89-95>

References:

1. Recurrent Pregnancy Loss. *Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology*. 2022. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
2. Gromova OA, Torshin IYu, Volkov AYU, Nosikov VV. Standards for the diagnosis of magnesium deficiency in various biosubstrates. *Medical alphabet*. 2014;2(12):34-43. (in Russ).
3. Rosanoff A, West C, Elin RJ, Micke O, Baniasadi S, Barbagallo M, Campbell E, Cheng FC, Costello RB, Gamboa-Gomez C, Guerrero-Romero F, Gletsu-Miller N, von Ehrlich B, Iotti S, Kahe K, Kim DJ, Kisters K, Kolisek M, Kraus A, Maier JA, Maj-Zurawska M, Merolle L, Nechifor M, Pourdowlat G, Shechter M, Song Y, Teoh YP, Touyz RM, Wallace TC, Yokota K, Wolf F, Ma GGMP. Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *Eur J Nutr*. 2022;61(7):3697-3706. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02916-w/>
4. Nazarenko EG. Magnesium and female reproductive system. *Meditinskij sovet*. 2019;(7):119-125. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-119-125>
5. Daniela F, Gerosa C, Nurchi V M, Manchia M, Saba L, Coghe F, Crisponi G, Gibo Y, Van Eyken P, Fanos V, Faa G. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(10):3647-3657. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02513-0>
6. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. 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; 143:393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
7. Lisicyna OI, Xil'kevich EG. The use of magnesium preparations during pregnancy. *Medicinskij sovet*. 2018;7:50-53. (in Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-50-53>
8. Sairoz, Prabhu K, Poojari VG, Shetty S, Rao M, Kamath A. Maternal Serum Zinc, Copper, Magnesium, and Iron in Spontaneous Abortions. *Indian J Clin Biochem*. 2023;38(1):128-131. <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01043-x>
9. Gromova OA, Torshin IYu, OA, Rudakov KV, Grustlivaya UE, Kalacheva AG, Yudina NV, Egorova EYu, Limanova OA, Fedotova LE, Gracheva ON, Nikiforova NV, Satarina TE, Gogoleva IV, Grishina TR, Kuramshina DB, Novikova LB, Lisitsyna EYu, Kerimkulova NV, Vladimirova IS, Chekmareva MN, Lyalyakina EV, Shalaeva LA, Taleporovskaya SYu, Siling TB, Semenov VA, Semenova OV, Nazarova NA, Galustyan A.N., Sardaryans I.S. Nedostatochnost' magniya – dostovernyy faktor riska komorbidnykh sostoyaniy: rezul'taty krupnomasshtabnogo skrininga magnievogo statusa v regionakh Rossii. *Farmateka*. 2013;6(259):116-129. (in Russ).
10. Spasov A.A., Kosolapov V.A. The use of magnesium l-asparaginate and combinations of magnesium salts with vitamin B₆ in medicine. *Rossiyskij medicinskij zhurnal*. 2017;23(2):89-95. (in Russ). <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-89-95>

Сведения об авторах

Небышинец Лариса Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (220013, Беларусь, г. Минск, ул. Петруся Бровки, д. 3).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0009-0002-3966-4173

Грудницкая Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (220013, Беларусь, г. Минск, ул. Петруся Бровки, д. 3).

Вклад в статью: получение и анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0009-0003-5268-4029

Воскресенский Сергей Львович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (220013, Беларусь, г. Минск, ул. Петруся Бровки, д. 3).

Вклад в статью: научное руководство, участие в разработке концепции и дизайна исследования.

ORCID: 0009-0008-8513-3422

Волковец Элеонора Николаевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», (220013, Беларусь, г. Минск, ул. Петруся Бровки, д. 3).

Вклад в статью: интерпретация полученных данных, активное участие в написании первого варианта статьи.

ORCID: 0009-0001-9050-5664

Authors

Dr. Larysa M. Nebyshynets, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Belarus, 220013, Minsk, st. Petrusya Brovki, 3).

Contribution: conceived and designed the study, wrote the manuscript, approval of the final version for publication.

ORCID: 0009-0002-3966-4173

Dr. Elena N. Grudnitskaya, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Belarus, 220013, Minsk, st. Petrusya Brovki, 3).

Contribution: data acquisition and analysis, wrote the article.

ORCID: 0009-0003-5268-4029

Prof. Sergey L. Voskresensky, MD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Belarus, 220013, Minsk, st. Petrusya Brovki, 3).

Contribution: scientific leadership, participation in the development of the concept and design of the study.

ORCID: 0009-0008-8513-3422

Dr. Eleonora N. Volkovets, MD, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Belarus, 220013, Minsk, st. Petrusya Brovki, 3).

Contribution: interpretation of the obtained data, active participation in writing the first version of the article.

ORCID: 0009-0001-9050-5664

Статья поступила: 24.07.2023г.

Принята в печать: 30.11.2023г.

Контент доступен под лицензией

CC BY 4.0.

Received: 24.07.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

УДК [618.14-006.5-007.61]

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-16-23>

ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ И ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ: КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН

КРАВЧЕНКО Е. Н.^{1*}, ЛАУТЕНШЛЕГЕР Е. В.²¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия²ООО «МЦСМ «Евромед», г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Изучить клинико-анамнестические характеристики пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ) и полипами эндометрия (ПЭ).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое включены 267 больных женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, обратившихся за гинекологической помощью в ООО «Евромед» в 2022–2023 гг., которым до получения результатов обследования ставился диагноз N92 – обильные, частые и нерегулярные менструации. В зависимости от полученного результата патоморфологического исследования больных поделили на 3 группы: в группу А включены 89 пациенток с ГЭ; в группу Б – 99 женщин с ПЭ; в группу В (контрольную) – 79 пациенток, у которых была исключена патология эндометрия.

Результаты исследования. Среди всех обратившихся в клинику женщин с обильными менструальными кровотечениями 33,3% имели ГЭ, 37,1% – ПЭ, 29,6% – овуляторную дисфункцию АМК-О. ГЭ без атипии выявлена в 72 (80,9%) наблюдениях группы А, ГЭ с атипией – у 7 (19,1%), в группе Б ПЭ диагностирован в 91 (91,9%) наблюдении, ПЭ с атипией – в 28 (8,1%). В группе В в 22 (27,8%) случаях опре-

делен эндометрий в фазе пролиферации, в 57 (72,2%) – эндометрий в фазе неполноценной секреции.

Заключение. Для женщин с ГЭ характерны: раннее менархе, отсутствие беременностей и родов в течение жизни, связанное с выбором женщины, контрацепцией, эндокринные заболевания, ожирение, синдром поликистозных яичников, опухоли яичников, обильное кровотечение со сгустками во время менструации, менструация более 8 дней, хроническая железодефицитная анемия. Для женщин с полипами эндометрия характерны: артериальная гипертензия, миома матки, аденомиоз, бесплодие, дисменорея, хронический эндометрит, цервициты и вагиниты в анамнезе, из клинических проявлений – межменструальные кровотечения.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, овуляторная дисфункция, аномальные маточные кровотечения.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Кравченко Е.Н., Лаутеншлегер Е.В. Гиперплазия эндометрия и полипы эндометрия: клинико-анамнестическая характеристика женщин. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 16-23. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-16-23>

*Корреспонденцию адресовать:

Кравченко Елена Николаевна, 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, E-mail: kravchenko.en@mail.ru
© Кравченко Е.Н., Лаутеншлегер Е.В.

ORIGINAL RESEARCH

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL POLYPS:
CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF WOMENELENA N. KRAVCHENKO^{1*}, ELENA V. LAUTENSCHLEGER²¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²Multidisciplinary Center for Modern Medicine «Euromed», Omsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the clinical and anamnestic characteristics of patients with endometrial hyperplasia (EH) and endometrial polyps (PE).

Material and Methods. a retrospective study was conducted, which included 267 sick women of reproductive and perimenopausal age who sought gynecological care at «Euromed» in 2022-23, who, before receiving the examination results, were diagnosed with N92 - heavy, frequent and irregular menstruation. Depending on the results of the pathomorphological examination, the patients were divided into 3 groups: group A included 89 patients with GE; group B – 99 women with PE; Group B (control) included 79 patients in whom endometrial pathology was excluded.

Results. Among all women who came to the clinic with heavy menstrual bleeding, 33.3% had GE, 37.1% had PE, 29.6% had BUN-O ovulatory dysfunction. GE without atypia was detected in 72 (80.9%) cases of group A, GE with atypia – in 7 (19.1%), in group B PE was diagnosed in 91 (91.9%) cases, PE with atypia – in 28 (8.1%).

In group B, in 22 (27.8%) cases, the endometrium was identified in the proliferation phase, in 57 (72.2%) cases, the endometrium was identified in the phase of incomplete secretion.

Conclusion. Women with GE are characterized by early menarche, absence of pregnancies and childbirth during life associated with the woman's choice, contraception, endocrine diseases, obesity, polycystic ovary syndrome, ovarian tumors, heavy bleeding with clots during menstruation, menstruation for more than 8 days, chronic iron deficiency anemia. Women with endometrial polyps are characterized by arterial hypertension, uterine fibroids, adenomyosis, infertility, dysmenorrhea, chronic endometritis, a history of cervicitis and vaginitis; clinical manifestations include intermenstrual bleeding.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial polyps, ovulatory dysfunction, abnormal uterine bleeding.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Elena N. Kravchenko, Elena V. Lautenschleger. Endometrial hyperplasia and endometrial polyps: clinical and anamnestic characteristics of women. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 16-23. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-16-23>

***Corresponding author:**

Prof. Elena N. Kravchenko, 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russian Federation E-mail: kravchenko.en@mail.ru
© Elena N. Kravchenko, Elena V. Lautenschleger

Введение

Причинами обильных маточных кровотечений у женщин в репродуктивном возрасте и переходном периоде менопаузы являются гиперпластические процессы эндометрия. Аномальные маточные и перименопаузальные кровотечения остаются отличительной чертой патологии эндометрия, и до 10–20% постменопаузальных кровотечений связаны либо с гиперплазией, либо с раком [1].

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний в мире [2]. Наиболее значимо то, что ГЭ является предшественником эндометриоидной аденокарциномы эндометрия, представляющей наиболее распространенное злокачественное новообразование женских половых путей в промышленно развитых странах [3]. Причиной формирования ГЭ считают состояние хронической ановуляции. Раз-

личные исследования указывают на дисбаланс эстрогенов и прогестагенов в этиологии этого заболевания. Наиболее важным фактором риска формирования ГЭ является хроническое воздействие эстрогена [3].

Причинами развития гиперплазии эндометрия считают абсолютную или относительную гиперэстрогению. Кроме того, определенную роль в формировании ГЭ отдают нарушениям процессов апоптоза, связанных с неадекватным соотношением инактивирующей системы генов Bcl-2 (снижающей апоптоз) и системы генов Fas/FasL (активирующей апоптоз) [4]. Мутация гена супрессора опухолей PTEN также способствует развитию ГЭ [5].

Среди причин формирования ГЭ выделяют группу факторов, связанную с состоянием хронической ановуляции: раннее начало менструальной функции у девочек, поздняя менопауза, бесплодие, ановуляция, обусловленная переходным периодом менопаузы или синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Другая группа причин ГЭ связана с ятрогенным воздействием – лекарственной терапией эстрогенами или тамоксифеном. Еще одна группа факторов формирования ГЭ, заметно увеличивающих риски, – экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ): ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников [6,7], тогда как использование оральных противозачаточных таблеток или внутриматочных спиралей, содержащих прогестерон, снижает риск ГЭ [1].

ГЭ связана с морфологическими изменениями в эндометрии, заключающимися в увеличении соотношения эндометриальной железы к строме нормального пролиферативного эндометрия. Клинически ГЭ проявляется аномальными маточными кровотечениями (АМК) в виде обильных или межменструальных маточных кровотечений при регулярном цикле или олигоменореи. Клиническое значение ГЭ заключается в ассоциированном риске прогрессирования эндометриоидного рака эндометрия (РЭ), а «атипичные» формы ГЭ рассматриваются как предраковые поражения [8].

Кроме того, причиной обильных маточных кровотечений может быть субмукозная миома матки или полип эндометрия. Распространенность полипов значительно различается (от 7,8 до 34,9%) в зависимости от дефиниции, методов диагностики и возраста женщин [9].

Этиология и патогенез полипов эндометрия (ПЭ) точно не известны. В то же время доказаны нарушения экспрессии эстрогеновых и про-

гестероновых рецепторов в эндометрии, усиление активности сигнальных путей, индуцирующих пролиферацию и ангиогенез в сочетании с уменьшением процессов апоптоза [10]. Полипы эндометрия (ПЭ) могут оказывать отрицательное влияние на фертильность и вынашивание беременности [1]. Патогенетические моменты негативного влияния на эти осложнения связывают с механическим воздействием на движение сперматозоидов, имплантацию эмбриона, хроническим эндометритом, нарушением выработки факторов эндометриальной восприимчивости [11,12]. ПЭ могут быть выявлены при обследовании по поводу аномальных маточных кровотечений (АМК), бесплодия, чаще встречаются у женщин от 40 до 50 лет, в постменопаузе треть полипов являются бессимптомными [13].

Среди факторов риска, способствующих формированию ПЭ, выделяют хроническую артериальную гипертензию, ожирение, гормонотерапию, лечение тамоксифеном [14]. Определить, какую роль они играют в генезе ПЭ, до конца не представляется возможным, в то же время большая роль отводится воспалительному процессу (эндометриту) [15].

Учитывая отсутствие единой концепции этиологии и патогенеза формирования ПЭ, затрудняющее превентивные мероприятия по заболеванию, логично опираться на известные имеющиеся, доказанные с помощью исследований факторы риска, способствующие их развитию [16]. Вышеизложенное обуславливает необходимость тщательного подхода к изучению анамнестических и клинических факторов, способствующих развитию гиперпластических процессов эндометрия.

Цель исследования

Изучить клинико-анамнестические характеристики женщин с гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 267 больных женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, обратившихся за гинекологической помощью в ООО «Евромед» с 2022 по 2023 гг., которым до получения результатов обследования ставился диагноз N92 – обильные, частые и нерегулярные менструации: N92.0 – обильные и частые менструации при регулярном цикле, N92.1 – при нерегулярном цикле. Другими словами, все женщины, об-

ратившиеся за медицинской помощью, имели продолжительные или обильные менструальные кровотечения (ОМК). Критерии включения: кровянистые выделения из половых путей, репродуктивный период и переход к менопаузе по STRAW+10, увеличение М-эхо при эхографическом исследовании, добровольное информированное согласие. Критерии не включения: рак эндометрия, субмукозный миоматозный узел.

Изучению подвергались жалобы и анамнез заболевания, в первую очередь учитывались особенности менструальной функции и репродуктивного анамнеза, экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, высчитывали индекс массы тела (ИМТ). Инструментальное исследование включало УЗИ органов малого таза и раздельное диагностическое выскабливание с гистероскопией и дальнейшим гистологическим исследованием полученного материала.

Далее, в зависимости от полученных результатов, пациенток разделили на 3 исследовательские группы: в группу А были включены 89 пациенток с ГЭ по классификации FIGO (PALM-COEIN, 2011 г.) причин АМК у небеременных женщин репродуктивного периода – АМК-М; в группу Б – 99 женщин с ПЭ – АМК-Р; в группу В (контрольную) – 79 пациенток, у которых исключена патология эндометрия – АМК-О.

Статистическую обработку проводили сравнением совокупностей по качественным признакам с помощью анализа четырехпольных таблиц сопряженности (сравнение процентных долей в двух группах). Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска проводили с помощью критерия Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди всех обратившихся в клинику женщин с ОМК 33,3% имели ГЭ, 37,1% – ПЭ, 29,6% – овуляторную дисфункцию. Изучение социально-биологических факторов показало, что в группе женщин с ГЭ (группа А) чаще встречались женщины в возрасте старше 35 лет (75,3% против 49,5% женщин группы Б; $p1 < 0,001$; **(таблица 1)**). Раннее менархе статистически достоверно чаще наблюдалось в группе А (21,3% против 10,1% в группе Б и В; $p2 = 0,034$). Отсутствие беременностей и родов в течение жизни, связанное с выбором женщины и контрацепцией, также чаще отмечено в группе А (19,1%; в

группе Б – 9,1%, $p1 = 0,048$). Достоверных различий по параметрам «никотиновая интоксикация» и «семейный анамнез злокачественных заболеваний яичников, толстой кишки или матки» в группах выявлено не было.

В структуре экстрагенитальных заболеваний хроническая железодефицитная анемия чаще наблюдалась в группе А (70,8%), чем в группе Б (37,4%; $p1 < 0,001$) и в группе В (36,7%; $p2 < 0,001$). Эндокринные заболевания (сахарный диабет, болезни щитовидной железы) диагностировались чаще в группе А (22,5%), чем в группе Б (10,1%; $p1 = 0,021$), и в группе В (7,6%; $p2 = 0,008$). Ожирение и избыточная масса тела отмечены в 1,4 раза чаще в группе А, чем в группе Б ($p1 = 0,050$), и в 1,8 раза чаще, чем в группе В ($p2 = 0,003$). Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия, чаще наблюдались в группе Б (29,3%), чем в группе А (16,6%; $p1 = 0,045$) и в группе В (10,1%; $p2 = 0,002$). Достоверных различий в исследовательских группах по диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта, нервной системы, тромбозам в анамнезе, варикозной болезни нижних конечностей не наблюдалось.

При изучении гинекологического анамнеза выяснилось, что миома матки чаще наблюдалась в группе Б (19,2%), чем в группе А (9,0%; $p1 = 0,047$) и в группе В (6,3%; $p3 = 0,013$). Бесплодие в анамнезе имели чаще женщины группы А (18,0%; $p2 = 0,020$) и группы Б (14,1%; $p3 = 0,046$), чем группы В (5,1%). Аденомиоз сочетался у женщин с полипом эндометрия в 4 раза чаще (9,1%), чем у пациенток с гиперплазией эндометрия (2,1%; $p1 = 0,020$), у женщин группы В аденомиоз не отмечен. Дисменорея наблюдалась в 2,2 раза чаще в группе Б (25,3%), чем в группе А (11,2%; $p1 = 0,014$) и в группе В (9,0%; $p3 = 0,014$). Синдром поликистозных яичников был диагностирован в группе А (35,9%) в 2 раза чаще, чем в группе Б (17,2%; $p1 = 0,004$), и в 5,7 раза чаще, чем в группе В (6,3%; $p3 = 0,029$).

Воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе хронический эндометрит, чаще наблюдались в группе Б (32,3%), чем в группе А (19,1%; $p1 = 0,040$) и в группе В (9,0%; $p3 < 0,001$). Опухоли яичников диагностированы чаще в группе А (5,6%), чем в группе Б (2,0%; $p1 = 0,033$), в группе В опухолей яичников не наблюдалось. Цервициты и бактериальные вагиниты чаще наблюдались в группе Б (43,4%), чем в группе А (23,6%; $p1 = 0,005$) и в группе В (13,9%; $p3 < 0,001$). Статистически достоверных разли-

чий в исследовательских группах по диагностике цервикальной интраэпителиальной дисплазии не наблюдалось. Рецидивы гиперплазии эндометрия в группе А наблюдались в 10,1% случаев, полипов эндометрия в группе Б – в 12,1%. Полип цервикального канала наблюдался лишь в группе Б (7,1%).

ОМК со сгустками чаще наблюдалось в группе А (75,3%), чем в группе Б (43,4%; $p1 < 0,001$) и в группе В (38,0%; $p2 < 0,001$). Продолжительность менструации более 8 суток (как правило после ее задержки) чаще наблюдалась в группе А (57,3%), чем в группе Б (24,2%; $p1 < 0,001$) и в группе В (40,5%; $p2 = 0,030$).

Короткие циклы (менее 21 суток с 1-го дня менструального цикла до 1-го дня последую-

щего цикла) выявлены лишь в группе А (4,5%) и в группе Б (9,1%), коротких менструальных циклов в группе В отмечено не было.

Подтверждение ГЭ по эхографическим признакам, по данным гистероскопии и результатам гистологического исследования наблюдалось в 95,5% случаев. Диагноз ПЭ правильно был установлен по эхографическим признакам в 91,9% случаев.

ГЭ без атипии выявлена в 72 (80,9%) наблюдениях группы А, ГЭ с атипией – у 7 (19,1%), в группе Б ПЭ диагностирован в 91 (91,9%) наблюдении, ПЭ с атипией – в 28 (8,1%). В группе В в 22 (27,8%) случаях определен эндометрий в фазе пролиферации, в 57 (72,2%) – эндометрий в фазе неполноценной секреции.

Таблица 1.

Характеристика групп, анамнестические и клинические проявления у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия

Table 1.
Characteristics of groups, anamnestic and clinical manifestations in women with endometrial hyperplastic processes

Жалобы, клинические и лабораторные проявления/ Complaints, clinical and laboratory manifestations	Группа А/ Group A n = 89 n – %	Группа Б/ Group B n = 99 n – %	Группа В/ Group C n = 79 n – %	p1	p2	p3
<i>Социально-биологические факторы / Socio-biological factors</i>						
Возраст старше 35 лет/ Age over 35	67 – 75,3	49 – 49,5	56 – 70,8	<0,001	0,646	0,004
Раннее менархе (до 12 лет)/Early menarche (up to 12 years old)	19 – 21,3	10 – 10,1	8 – 10,1	0,034	0,049	0,996
Отсутствие беременностей и родов в течение жизни (выбор женщины)/ Absence of pregnancy and childbirth during life (woman's choice)	17 – 19,1	9 – 9,1	7 – 8,9	0,048	0,059	0,958
Никотиновая интоксикация/ Nicotine intoxication	25 – 28,1	29 – 29,3	19 – 24,1	0,856	0,854	0,434
Семейный анамнез рака яичников, толстой кишки или матки/ Family history of ovarian, colon, or uterine cancer	7 – 7,9	3 – 3,0	1 – 1,3	0,260	0,064	0,266
<i>Экстрагенитальная патология и другие факторы / Extragenital pathology and other factors</i>						
Анемия/ Anemia	63 – 70,8	37 – 37,4	29 – 36,7	<0,001	<0,001	0,928
Эндокринные заболевания/ Endocrine diseases	20 – 22,5	10 – 10,1	6 – 7,6	0,021	0,008	0,562
Ожирение и избыточная масса тела/ Obesity and overweight	45 – 50,6	36 – 36,4	22 – 27,8	0,050	0,003	0,229
Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension	15 – 16,6	29 – 29,3	8 – 10,1	0,045	0,206	0,002
Заболевания желудочно-кишечного тракта/ Diseases of the gastrointestinal tract	11 – 12,4	14 – 14,1	7 – 8,9	0,720	0,621	0,278
Болезни нервной системы/ Diseases of the nervous system	9 – 10,1	10 – 10,1	7 – 8,9	0,998	0,783	0,611
Тромбозы в анамнезе/ History of thrombosis	2 – 2,2	4 – 4,0	1 – 1,3	0,485	0,632	0,266

Варикозная болезнь нижних конечностей/ Varicose veins of the lower extremities	17 – 19,1	25 – 25,3	18 – 22,8	0,313	0,851	0,413
<i>Гинекологические заболевания/ Gynecological diseases</i>						
Миома матки/ Uterine fibroids	8 – 9,0	19 – 19,2	5 – 6,3	0,047	0,520	0,013
Бесплодие/ Infertility	16 – 18,0	14 – 14,1	4 – 5,1	0,472	0,020	0,046
Аденомиоз/ Adenomyosis	2 – 2,2	9 – 9,1	0 – 0	0,046	0,181	0,006
Дисменорея/ Dysmenorrhea	10 – 11,2	25 – 25,3	8 – 9,0	0,014	0,817	0,010
СПКЯ/ POS	32 – 35,9	17 – 17,2	5 – 6,3	0,004	<0,001	0,029
ВЗОМТ, хронический эндометрит/ IDPO, chronic endometritis	17 – 19,1	32 – 32,3	8 – 9,0	0,040	0,179	<0,001
Опухоли яичников/ Ovarian tumors	5 – 5,6	2 – 2,0	0 – 0	0,191	0,033	0,204
Цервициты, вагиниты/ Cervicitis, vaginitis	21 – 23,6	43 – 43,4	11 – 13,9	0,005	0,112	<0,001
ЦИН/CIN	2 – 2,2	7 – 7,1	1 – 1,3	0,122	0,632	0,064
ГЭ в анамнезе/ A history of EH	9 – 10,1	2 – 2,0	0 – 0	0,019	0,004	0,178
ПЭ в анамнезе/ A history of EP	1 – 1,1	12 – 12,1	0 – 0	0,004	0,348	0,002
Полип цервикального канала/ Cervical canal polyp	0 – 0	7 – 7,1	0 – 0	0,011	0,288	0,016
<i>Клинические проявления заболеваний и эхографические данные/ Clinical manifestations of diseases and echographic data</i>						
Обильные менструальные кровотечения со сгустками/ Copious menstrual bleeding with clots	67 – 75,3	43 – 43,4	30 – 38,0	<0,001	<0,001	0,462
Продолжительность менструации более 8 суток/ The duration of menstruation is more than 8 days	51 – 57,3	24 – 24,2	32 – 40,5	<0,001	0,030	0,021
Короткие циклы менее 21 суток/ Short cycles of less than 21 days	4 – 4,5	9 – 9,1	0 – 0	0,215	0,057	0,006
Межменструальные кровянистые выделения/ Intermenstrual spotting	5 – 5,6	19 – 19,2	1 – 1,3	0,006	0,130	<0,001
Подтверждение гиперплазии эндометрия по УЗИ/ Confirmation of endometrial hyperplasia by ultrasound	85 – 95,5	12 – 12,1	8 – 9,0	<0,001	<0,001	0,676
Подтверждение полипа эндометрия по УЗИ/ Confirmation of endometrial polyp by ultrasound	5 – 5,6	91 – 91,9	6 – 7,6	<0,001	0,606	<0,001

Примечание: p^1 – уровень значимости между группами А и Б; p^2 – уровень значимости между группами Б и В, p^3 – уровень значимости между группами А и В. Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

Note: p^1 – level of significance between groups A and B; p^2 – level of significance between groups B and C, p^3 – level of significance between groups A and B. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Обсуждение

Изучение причин и факторов риска гиперпластических процессов эндометрия имеет значение для выбора тактики ведения и лечения пациенток. Такой фактор риска гиперплазии и рака эндометрия, как возраст, может обеспечить важную стратификацию риска по сравнению с оценкой рецидивирующего кровотечения [17]. Другие авторы показали, что риск формирования гиперпластических процессов эндометрия коррелирует не столько с возрастом наступления менархе, сколько с недостатком выработки прогестерона, то есть с относительной или абсолютной гиперэстрогенией [18]. Другие исследова-

ния показали воспаление в качестве ключевой роли в прогрессировании гиперплазии эндометрия [2]. Результаты нашего исследования также не исключают, а напротив, подчеркивают роль хронического эндометрита в возникновении гиперпластических процессов эндометрия. Что касается группы В, то овulatoryная дисфункция, наблюдаемая у пациенток репродуктивного возраста, обусловлена периодической или хронической дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [19,20]. Эти нарушения, сопровождающиеся нарушением менструальной функции, бесплодием, способствуют снижению качества жизни [21]. У женщин возраста пере-

ходного периода менопаузы ановуляторные циклы были обусловлены собственно фазой менопаузального перехода.

Заключение

Таким образом, среди обратившихся за медицинской помощью женщин с обильными менструальными кровотечениями 33,3% обследованных имели гиперплазию эндометрия, 37,1% – полипы эндометрия, 29,6% – овуляторную дисфункцию.

Для женщин с гиперплазией эндометрия характерны: раннее менархе, отсутствие беременностей и родов, связанное с выбором женщины, контрацепцией, эндокринные заболевания, ожирение, синдром поликистозных яичников, опухоли яичников, обильное кровотечение со сгустками во время менструации, менструация более 8 дней, хроническая железодефицитная анемия. Характерные признаки связаны с недостатком прогестерона (при хронической ановуляции у женщин с СПКЯ, в переходном периоде менопаузы; при ожирении и др.), т. е. с относительной или

абсолютной гиперэстрогенией.

Для женщин с полипами эндометрия характерны: сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь артериальная гипертензия, из гинекологических заболеваний – миома матки, аденомиоз, бесплодие, дисменорея, воспалительные заболевания органов малого таза, в первую очередь, хронический эндометрит, цервициты и вагиниты в анамнезе, из клинических проявлений более характерны межменструальные кровотечения.

Важным моментом является владение информацией о причинах и факторах риска развития гиперплазии и полипов эндометрия, так как подходы к лечению, кроме лекарственной и хирургической терапии, связаны с изменением образа жизни, своевременной и адекватной терапией экстрагенитальных заболеваний. Риск-ориентированный подход к оценке диагностических тестов и алгоритмов клинического ведения женщин с аномальным кровотечением может профилировать гиперпластические процессы эндометрия, их рецидивы и значительно улучшить качество жизни женщины.

Литература:

1. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial Hyperplasia. *Obstet. Gynecol.* 2022;140(6):1061-1075. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
2. Kubyshekin A.V., Aliev L.L., Fomochkina I.I., Kovalenko Y.P., Litvinova S.V., Filonenko T.G., Lomakin N.V., Kubyshekin V.A., Karapetian O.V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm. Res.* 2016;65(10):785-794. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>
3. Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S., Juhasz-Böss I., Brucker S., Tempfer C.B., Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol. Obstet.* 2022;306(2):407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
4. Hutt S., Tailor A., Ellis P., Michael A., Butler-Manuel S., Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019;58(3):342-352. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1540886>
5. Russo M., Newell J.M., Budurlean L., Houser K.R., Sheldon K., Kesterson J., Phaeton R., Hossler C., Rosenberg J., DeGraff D., Shuman J., Broach J.R., Warrick J.I. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer.* 2020;126(12):2775-2783. <https://doi.org/10.1002/cncr.32822>
6. Габидулина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В., Орлова Ю.И., Шакиров А.А. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. *Гинекология.* 2019;21(6):53-58. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190472>
7. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016;27(1):e8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>
8. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update.* 2017;23(2):232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
9. Yang J.H., Chen C.D., Chen S.U., Yang Y.S., Chen M.J. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144857>
10. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J., Abi Raad E., Stavroulis A., Sleiman Z., Campo R., Gordts S. The management of polyps in female reproductive organs. *Int. J. Surg.* 2017;43:7-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.05.012>
11. Al Chami A., Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2017;67(1):9-14. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0929-4>
12. Pereira A.K., Garcia M.T., Pinheiro W., Ejzenberg D., Soares Jr.J.M., Baracat E.C. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? *Climacteric.* 2015;18(4):498-502. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966240>
13. Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M., Corona G., Greco P., Indraccolo S.R. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2013;34(1):5-22.
14. Cicinelli E., Bettocchi S., de Ziegler D., Loizzi V., Cormio G., Marinaccio M., Trojano G., Crupano F.M., Francescato R., Vitagliano A., Resta L. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1346-1350. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.01.012>
15. Topcu H.O., Erkaya S., Guzel A.I., Kokanali M.K., Sarikaya E., Muftuoglu K.H., Doganay M. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps in pre- and post-menopausal women. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2014;15(13):5423-5425. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.13.5423>
16. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Пойманова О.Ф., Муллина И.А. Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы. *Гинекология.* 2022;24(4):246-250. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201807>
17. Clarke M.A., Long B.J., Sherman M.E., Lemens M.A., Podratz K.C., Hopkins M.R., Ahlberg L.J., McGuire L.J., Laughlin-Tommaso S.K., Bakkum-Gamez J.N., Wentzensen N. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(4):549.e1-549.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.032>
18. Саламова К.К., Сапрыкина Л.В., Рамазанова А.М., Мильдзихова З.Т., Столярова Е.В. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(2):124-129. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129>
19. Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum. Reprod. Update.* 2003;9(5):493-504. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg038>
20. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L.,

Piltonen T., Norman R.J.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):364-379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>

21. 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. Gynecol. Obst.* 2018;143(3):393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>

References:

1. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2022;140(6):1061-1075. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000049892>
2. Kubyshkin AV, Aliev LL, Fomochkina II, Kovalenko YP, Litvinova SV, Filonenko TG, Lomakin NV, Kubyshkin VA, Karapetian OV. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res.* 2016;65(10):785-794. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>
3. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
4. Hutt S, Taylor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019;58(3):342-352. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1540886>
5. Russo M, Newell JM, Budurlean L, Houser KR, Sheldon K, Kesterson J, Phaeton R, Hossler C, Rosenberg J, DeGraff D, Shuman L, Broach JR, Warrick JJ. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer.* 2020;126(12):2775-2783. <https://doi.org/10.1002/cncr.32822>
6. Gabidullina RI, Smirnova GA, Nuhbala FR, Valeeva EV, Orlova YuI, Shakirov AA. Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management. *Gynecology.* 2019;21(6):53-58. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190472>
7. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>
8. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
9. Yang JH, Chen CD, Chen SU, Yang YS, Chen MJ. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144857>
10. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, Campo R, Gordts S. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg.* 2017;43:7-16. <https://doi.org/10.1016/j.ij-su.2017.05.012>
11. Al Chami A, Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J Obstet Gynaecol India.* 2017;67(1):9-14. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0929-4>
12. Pereira AK, Garcia MT, Pinhiero W, Ejzenberg D, Soares Jr JM, Baracat EC. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? *Climacteric.* 2015;18(4):498-502. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966240>
13. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):5-22.
14. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, Trojano G, Crupano FM, Francescato R, Vitagliano A, Resta L. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1346-1350. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.01.012>
15. Topcu HO, Erkaya S, Guzel AI, Kokanali MK, Sarikaya E, Muftuoglu KH, Doganay M. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps in pre- and post-menopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(13):5423-5425. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.13.5423>
16. Orazov MR, Mikhaleva LM, Poymanova OF, Mullina IA. Pathogenesis mechanisms of endometrial polyps in women of reproductive age: a literature review. *Gynecology.* 2022;24(4):246-250. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201807>
17. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, Lemens MA, Podratz KC, Hopkins MR, Ahlberg LJ, Mc Guire LJ, Laughlin-Tommaso SK, Bakkum-Gomez JN, Wentzensen N. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):549.e1-549.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.032>
18. Salamova KK, Saprykina LV, Ramazanova AM, Mil'dzhihova ZT, Stolyarova EV. Clinical characteristic of women with endometrial hyperplasia. *Russian journal of woman and child health rmzh.* 2021;4(2):124-129. (In Russ). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129>
19. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update.* 2003;9(5):493-504. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg038>
20. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
21. 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 Gynecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>

Сведения об авторах

Кравченко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: написание статьи, коррективная статьи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0001-9481-8812

Лаутеншлегер Елена Викторовна, акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, врач клиники ООО «Многопрофильный центр современной медицины «Евромед» (644119, Россия, г. Омск, ул. Лукашевича, д. 21Б).

Вклад в статью: сбор материала, написание статьи
ORCID: 0009-0003-5414-4535

Authors

Prof. Elena N. Kravchenko, MD, DSc, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Omsk State Medical University, (12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, editing, approval of the final version.
ORCID: 0000-0001-9481-8812

Dr. Elena V. Lautenschlager, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category, doctor at Multidisciplinary center for modern medicine «Euromed» (21B, Lukashevicha Street, Omsk, 644119, Russian Federation).

Contribution: to the article: collecting material, writing the article.
ORCID: 0009-0003-5414-4535

Статья поступила: 29.06.2023 г.

Received: 29.06.2023

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Accepted: 30.11.2023

Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC
BY 4.0.

УДК 618.145

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-24-36>

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИОЗА НА ОСНОВЕ ПЛАЗМЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК

ОРДИЯНЦ И. М.¹, НОВГИНОВ Д. С.¹, ЗЮКИНА З. В.¹, ХАЧАТРЯН А. М.^{2*}, ТИТОВ С. Е.³¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, г. Москва, Россия²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева», г. Москва, Россия³ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН», г. Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Разработать метод неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза на основе плазменных концентраций микроРНК.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 80 женщин репродуктивного возраста, поступивших в гинекологическое отделение для плановой лапароскопии, по результату которой и гистологического исследования пациентки разделены на 2 группы: основную — 54 пациентки с лапароскопически и гистологически подтвержденным наружным генитальным эндометриозом (НГЭ); контрольную — 26 пациенток без НГЭ. Перед лапароскопией у всех пациенток взят образец крови для молекулярно-биологического исследования экспрессии 10 микроРНК: miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 и miR-29b. Выявление исследуемых и нормирующих РНК (РНК U6 и микроРНК 103a) выполнено по методике Chen и соавт. (2011). Представленные значения экспрессии изученных микроРНК даны в виде $2^{-\Delta Ct}$. Соотношение экспрессий дано в виде $2^{-\Delta Ct}$ (осн.)/ $2^{-\Delta Ct}$ (контроль), если экспрессия в группе пациенток с эндометриозом превышала таковую в контрольной группе, и в виде $2^{-\Delta Ct}$ (контроль)/ $2^{-\Delta Ct}$ (осн.), если наоборот.

Результаты. Сравнение экспрессии 10 микроРНК между двумя группами выявило статистически значимые отличия только по miR-183: её экспрессия у пациенток с НГЭ статистически значимо в 1,5 раза превышала таковую у женщин контрольной группы ($p=0,017$).

Нами не выявлена разница в экспрессии miR-200a, в то время как, по данным других исследователей, представители семейства miR-200 — одни из наиболее частых, чья экспрессия изменяется при эндометриозе. Экспрессия miR-16 также статистически не различалась среди обследованных нами пациенток, тогда как группой американских коллег выявлено её повышение у пациенток с эндометриозом и с эндометриоз-ассоциированными опухолями яичников. Нами не обнаружено разницы в экспрессии miR-21. Результаты других исследователей противоречивы: одними исследованиями обнаружено её повышение в эндометриоидных кистах по сравнению с эутопическим эндометрием, повышение в эпителии маточных труб при их эндометриозе в сравнении с непораженными; другими не выявлено разницы между эутопическим эндометрием больных эндометриозом и здоровых женщин, но показано снижение экспрессии в перитонеальных очагах и очагах глубокого инфильтративного эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием.

Экспрессия miR-222 была снижена у обследуемых нами пациенток с эндометриозом, что идёт в разрез с существующими представлениями о проонкогенной роли данной микроРНК. Описано повышение её экспрессии при раке желудка, мочевого пузыря, печени, лёгких, молочной железы, эндометрия, яичников. В то же время известно и онкосупрессивное действие miR-222 при раке простаты, плоскоклеточном раке ротовой полости.

Для цитирования:

Орديанц И.М., Новгин Д.С., Зюкина З.В., Хачатрян А.М., Титов С.Е. Неинвазивная диагностика эндометриоза на основе плазменной экспрессии микроРНК. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 24-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-24-36>

*Корреспонденцию адресовать:

Хачатрян Анна Мартовна, 125824, Россия, г. Москва, 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15, E-mail: danna.khach@mail.ru

© Ордианц И.М. и др.

Заключение. С учетом выявленной статистически значимой разницы экспрессии микроРНК путем ROC-анализа мы определили их эффективность и специфичность в диагностике НГЭ. Безусловно, для подтверждения диагностической ценности указанных биомаркеров необходимы дальнейшие исследования с большим контингентом пациенток. Кроме того, наше исследование не позволило установить статистической разницы в экспрессии микроРНК у пациенток с нарушенной фертильностью. Но именно тест, позволяющий дифференцировать женское бесплодие — ассоциированное с эндометриозом и без такового, как правило, трубно-перитонеального генеза, — станет ключевым инструментом в персонифицированном ведении пациенток с бесплодием.

В нашей работе оказалось неравномерным распределение пациенток по стадиям НГЭ (женщин с I стадией не было вообще) и статистической разницы в экспрессии микроРНК в зависимости от «стажа» болезни установить не удалось.

Ключевые слова: неинвазивная диагностика, наружный генитальный эндометриоз, экспрессия микроРНК.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF ENDOMETRIOSIS BASED ON PLASMA MIRNA EXPRESSION

IRINA M. ORDIYANTS¹, DMITRIY S. NOVGINOV¹, ZOYA V. ZYUKINA¹, ANNA M. KHACHATRYAN^{2*}, SERGEI E. TITOV³

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantseva, Moscow, Russian Federation

³Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To develop a method for noninvasive diagnosis of external genital endometriosis based on plasma microRNA concentrations.

Materials and Methods. 80 women of reproductive age who were admitted to the gynecological department for routine laparoscopy were retrospectively examined, according to the results of which and histological examination, the patients were divided into 2 groups: the main group — 54 patients with laparoscopically and histologically confirmed external genital endometriosis (EGE); the control group — 26 patients without EGE. Before laparoscopy, a blood sample was taken from all patients for a molecular-biological study of the

expression of 10 microRNAs: miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 and miR-29b. Identification of the studied and normalizing RNAs (U6 RNA and 103a microRNA) was performed according to the method of Chen et al. The presented values of the expression of the studied microRNAs are given in the form of $2^{-\Delta Ct}$. The expression ratio is given in the form of $2^{-\Delta Ct (main)}/2^{-\Delta Ct (control)}$, if the expression in the group of patients with endometriosis exceeded that in the control group, and in the form of $2^{-\Delta Ct (control)}/2^{-\Delta Ct (main)}$, if vice versa.

Results. Comparison of the expression of 10 microRNAs between the two groups revealed statis-

◀ English

For citation:

Irina M. Ordiyants, Dmitry S. Novginov, Zoya V. Zyukina, Anna M. Khachatryan, Sergei E. Titov. Non-invasive diagnostics of endometriosis based on plasma miRNA expression. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 24-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-24-36>

*Corresponding author:

Dr. Anna M. Khachatryan, 15, Lenskaya st., Moscow, 129327, Russian Federation. E-mail: danna.khach@mail.ru

tically significant differences only in miR-183: its expression in patients with EGE was statistically 1.5 times higher than that in women of the control group ($p=0.017$).

We have not detected a difference in the expression of mir-200a, while according to other researchers, representatives of the mir-200 family are among the most frequent whose expression changes with endometriosis. MIR-16 expression also did not differ statistically among the patients we examined, whereas a group of American colleagues revealed its increase in patients with endometriosis and with endometriosis-associated ovarian tumors. We found no difference in mir-21 expression. The results of other researchers are contradictory: some found its increase in endometrioid cysts compared with eutopic endometrium, an increase in the epithelium of the fallopian tubes with their endometriosis compared with unaffected; others did not reveal a difference between the eutopic endometrium of endometriosis patients and healthy women, but showed a decrease in expression in peritoneal foci and foci of deep infiltrative endometriosis compared with eutopic endometrium.

The expression of mir-222 was reduced in the patients we examined with endometriosis, which goes against the existing ideas about the pro-oncogenic role of this microRNA. An increase in its expression in cancer of the stomach, bladder, liver,

lungs, breast, endometrium, ovaries is described. At the same time, the oncosuppressive effect of mir-222 is also known in prostate cancer, squamous cell carcinoma of the oral cavity.

Conclusion. Taking into account the revealed statistically significant difference in microRNA expression by ROC analysis, we determined their effectiveness and specificity in the diagnosis of EGE. Of course, further studies with a large contingent of patients are needed to confirm the diagnostic value of these biomarkers. In addition, our study did not allow us to establish a statistical difference in microRNA expression in patients with impaired fertility. But it is the test that makes it possible to differentiate female infertility — associated with endometriosis and without it, as a rule, tubal-peritoneal genesis — that will become a key tool in the personalized management of patients with infertility.

In our work, the distribution of patients by stages of EGE turned out to be uneven (there were no women with stage I at all) and it was not possible to establish a statistical difference in microRNA expression depending on the "length of service" of the disease.

Keywords: noninvasive diagnostics, external genital endometriosis, microRNA expression.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

По-прежнему одной из важнейших задач в проблеме эндометриоза остается его диагностика, задержка которой составляет 6–12 лет [1]. Несмотря на годы хронической тазовой боли, дискомфорта, ухудшения качества жизни, многим женщинам впервые правильный диагноз устанавливают лишь во время диагностического поиска причин бесплодия. Отныне лапароскопия не является «золотым стандартом» диагностики эндометриоза и рекомендована только при безуспешности неинвазивной диагностики или неэффективности эмпирического лечения [2]. Перечисленное выше подчеркивает актуальность разработки эффективного неинвазивного теста, который обеспечит своевременность диагностики и адекватность тактики ведения женщин с эндометриозом. В качестве его перспективных биомаркеров все чаще рассматривают некодирующие малые РНК — микроРНК — ключевых игроков посттранскрипционной регуляции сигнала «ДНК–белок».

Цель исследования

Разработать метод неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза на основе плазменных концентраций микроРНК.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное обследование 80 женщин репродуктивного возраста, поступивших в гинекологическое отделение для плановой лапароскопии, по результату которой и гистологического исследования пациентки разделены на 2 группы: основную — 54 пациентки с лапароскопически и гистологически подтвержденным наружным генитальным эндометриозом (НГЭ); контрольную — 26 пациенток без НГЭ. Перед лапароскопией у всех пациенток взят образец крови для молекулярно-биологического исследования экспрессии 10 микроРНК: miR-183, miR-125b, miR-126, miR-16, miR-15a, miR-200a, miR-20a, miR-21, miR-222 и miR-29b. Выявление исследуемых и нормирующих РНК (РНК U6 и микроРНК 103a) выполнено по ме-

тодике Chen и соавт. [3]. Представленные значения экспрессии изученных микроРНК даны в виде $2^{-\Delta Ct}$. Соотношение экспрессий дано в виде $2^{-\Delta Ct (осн.)}/2^{-\Delta Ct (контроль)}$, если экспрессия в группе пациенток с эндометриозом превышала таковую в контрольной группе, и в виде $2^{-\Delta Ct (контроль)}/2^{-\Delta Ct (осн.)}$, если наоборот [4].

Критерии включения женщин в основную группу: репродуктивный возраст, лапароскопически и гистологически подтвержденный НГЭ; в группу контроля: репродуктивный возраст, лапароскопически и морфологически не верифицированный НГЭ. Критерии исключения: злокачественные опухоли, острые воспали-

тельные заболевания, в том числе органов малого таза; аденомиоз; опухоли яичников; беременность и период лактации; отказ от участия в исследовании.

Результаты

Все обследованные были в возрасте от 20 до 48 лет. Средний возраст (33,2 года) пациенток обеих групп статистически не различался ($p=0,204$). Распределение пациенток основной группы по стадиям НГЭ, определенным во время лапароскопии, представлено в **таблице 1**.

	Абс. / Abs	%
Всего/Total	54	100
II стадия /Stage II	16	29,6
III стадия/ Stage III	29	53,7
IV стадия/ Stage IV	9	16,7

Таблица 1.
Распределение пациенток по стадиям наружного генитального эндометриоза

Table 1.
Distribution of patients by stage of external genital endometriosis

Как видно из таблицы, более чем у половины пациенток (70,4%) обнаружены поздние стадии заболевания (III–IV), а у каждой шестой (16,7%) — IV стадия. Пациенток с I стадией в исследова-

нии не оказалось, что может быть объяснено запоздалой диагностикой эндометриоза.

Результаты исследования экспрессии микроРНК отражены в **таблице 2**.

	Эндометриоз/ endometriosis				Контрольная группа/Control group				2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (контроль)	p
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI		
miR-125b	54	0,064	0,047	0,082	26	0,055	0,035	0,075	1,16	0,501
miR-126	54	3,060	2,528	3,592	26	3,031	2,275	3,788	1,01	0,873
miR-16	54	26,869	20,310	33,427	26	30,222	17,961	42,484	0,89	0,809
miR-15a	54	2,107	1,740	2,475	26	2,369	1,605	3,132	0,89	0,778
miR-183	51	0,009	0,006	0,013	26	0,006	0,003	0,010	1,50	0,017
miR-200a	51	0,008	0,006	0,009	25	0,007	0,005	0,009	1,14	0,658
miR-20a	54	12,657	10,555	14,758	26	15,227	10,726	19,729	0,83	0,723
miR-21	54	18,275	15,470	21,079	26	18,423	13,928	22,917	0,99	0,971
miR-222	54	0,350	0,305	0,394	26	0,410	0,297	0,524	0,85	0,731
miR-29b	54	0,427	0,371	0,483	26	0,437	0,323	0,550	0,98	0,865

Таблица 2.
Экспрессия микроРНК у пациенток обеих групп

Table 2.
MicroRNA expression in patients of both groups

Среди 10 изучаемых микроРНК только экспрессия miR-183 у пациенток с НГЭ в 1,5 раза статистически значимо превышала таковую у пациенток контрольной группы ($p=0,017$).

Затем мы провели попарное сравнение экспрессии микроРНК между пациентками с различными стадиями эндометриоза и контрольной группой (**таблица 3**).

Таблица 3.
Сравнение экспрес-
сии микроРНК при
различных стадиях
НГЭ с контрольной
группой

Table 3.
Comparison of
microRNA expression
at various stages of
NGE with the control
group

	II стадия и контроль Stage II of NGE and control group		III стадия и контроль Stage III of NGE and control group		IV стадия и контроль Stage IV of NGE and control group	
	2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (кон- троль)	P	2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (кон- троль)	P	2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (кон- троль)	P
miR-125b	1,27	0,386	1,16	0,655	1,02	0,865
miR-126	0,86	0,358	1,11	0,550	0,96	0,559
miR-16	0,79	0,948	1,03	0,453	0,62	0,509
miR-15a	0,84	0,990	0,97	0,463	0,71	0,584
miR-183	1,33	0,044	1,83	0,008	0,83	0,985
miR-200a	1,00	0,735	1,14	0,425	0,86	0,507
miR-20a	0,77	0,806	0,91	0,926	0,70	0,485
miR-21	0,87	0,560	1,02	0,820	1,12	0,865
miR-222	0,81	0,560	0,92	0,859	0,72	0,417
miR-29b	0,97	0,990	1,05	0,527	0,73	0,417

Как видно из таблицы 3, статистически значимое различие выявлено только в экспрессии miR-183 и лишь при сравнении II и III стадии НГЭ с контрольной группой ($p < 0,05$). К тому же экспрессия miR-183 при III стадии относительно контрольной группы выше, чем при II. Отсутствие статистической разницы в экспрессии микроРНК при IV стадии, вероятно, обу-

словлено малым (9) количеством пациенток.

В таблице 4 приведено сравнение экспрессии микроРНК у всех пациенток с НГЭ и пациенток контрольной группы с бесплодием. Экспрессия miR-183 у женщин с НГЭ статистически значимо в 1,8 раза превышала таковую у пациенток контрольной группы с бесплодием ($p = 0,012$).

Таблица 4.
Сравнение экспрес-
сии микроРНК при
эндометриозе и
бесплодии без эндо-
метриоза

Table 4.
Comparison of
microRNA expression
in endometriosis and
infertility without
endometriosis

	Эндометриоз/ endometriosis				Контрольная группа/Control group				2-ΔCt (осн.)/ 2-ΔCt (кон- троль)	p
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ		
miR-125b	54	0,064	0,047	0,082	18	0,042	0,022	0,062	1,52	0,085
miR-126	54	3,060	2,528	3,592	18	2,771	1,780	3,762	1,10	0,563
miR-16	54	26,869	20,310	33,427	18	27,153	10,460	43,846	0,99	0,187
miR-15a	54	2,107	1,740	2,475	18	2,288	1,209	3,368	0,92	0,250
miR-183	51	0,009	0,006	0,013	18	0,005	0,001	0,010	1,80	0,012
miR-200a	51	0,008	0,006	0,009	18	0,006	0,003	0,008	1,33	0,271
miR-20a	54	12,657	10,555	14,758	18	11,637	6,701	16,572	1,09	0,191
miR-21	54	18,275	15,470	21,079	18	16,766	10,733	22,800	1,09	0,394
miR-222	54	0,350	0,305	0,394	18	0,324	0,208	0,441	1,08	0,333
miR-29b	54	0,427	0,371	0,483	18	0,337	0,237	0,437	1,27	0,092

Поскольку одна из основных задач перспективного неинвазивного теста — выявить среди пациенток с нарушенной фертильностью женщин с эндометриозом, мы сравнили экспрес-

сию микроРНК у женщин с бесплодием обеих групп (**таблица 5**), но статистически значимых различий не обнаружили ($p < 0,05$).

	Эндометриоз/ endometriosis				Контроль с бесплодием/ Control group with infertility				2-ΔCt (осн.)/ 2-Ct (контроль)	p
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI		
miR-125b	13	0,076	0,022	0,129	18	0,042	0,022	0,062	1,81	0,193
miR-126	13	3,482	2,078	4,887	18	2,771	1,780	3,762	1,26	0,289
miR-16	13	23,903	16,460	31,345	18	27,153	10,460	43,846	0,88	0,271
miR-15a	13	1,927	1,531	2,323	18	2,288	1,209	3,368	0,84	0,347
miR-183	13	0,007	0,004	0,011	18	0,005	0,001	0,010	1,40	0,075
miR-200a	12	0,007	0,004	0,010	18	0,006	0,003	0,008	1,17	0,300
miR-20a	13	14,435	10,482	18,387	18	11,637	6,701	16,572	1,24	0,097
miR-21	13	20,136	13,041	27,232	18	16,766	10,733	22,800	1,20	0,347
miR-222	13	0,381	0,269	0,494	18	0,324	0,208	0,441	1,18	0,347
miR-29b	13	0,466	0,326	0,606	18	0,337	0,237	0,437	1,38	0,155

Таблица 5.
Экспрессия микроРНК у пациенток обеих групп

Table 5.
MicroRNA expression in patients of both groups

В **таблице 6** представлено сравнение экспрессии микроРНК у женщин обеих групп без бесплодия. Выявлено, что у женщин без бес-

плодия и НГЭ статистически значимо в 1,93; 1,77 и 1,59 раза выше экспрессия miR-20a, miR-222 и miR-29b соответственно ($p < 0,05$).

	Эндометриоз/ Endometriosis				Контроль/ Control group				2-ΔCt (осн.)/ 2-Ct (контроль)	p
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI		
miR-125b	41	0,061	0,044	0,078	8	0,084	0,037	0,132	1,38	0,148
miR-126	41	2,926	2,349	3,503	8	3,617	2,342	4,892	1,24	0,164
miR-16	41	27,809	19,364	36,253	8	37,129	18,888	55,370	1,34	0,140
miR-15a	41	2,164	1,690	2,639	8	2,549	1,613	3,485	1,18	0,239
miR-183	38	0,010	0,005	0,014	8	0,008	-0,001	0,018	0,80	0,393
miR-200a	39	0,008	0,006	0,010	7	0,009	0,004	0,014	1,13	0,328
miR-20a	41	12,093	9,561	14,625	8	23,306	15,088	31,524	1,93	0,004
miR-21	41	17,684	14,575	20,794	8	22,149	15,575	28,724	1,25	0,096
miR-222	41	0,340	0,291	0,389	8	0,603	0,356	0,851	1,77	0,022
miR-29b	41	0,415	0,352	0,477	8	0,661	0,396	0,926	1,59	0,014

Таблица 6.
Экспрессия микроРНК у женщин без бесплодия обеих групп

Table 6.
MicroRNA expression in women without infertility of both groups

Экспрессию микроРНК у пациенток с тремя разными стадиями НГЭ (II-IV) мы сравнили при помощи непараметрического кри-

терия Краскела-Уоллиса (таблица 7). Статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 7.
Экспрессия микроРНК в зависимости от стадии наружного генитального эндометриоза

Table 7.
MicroRNA expression depending on the stage of external genital endometriosis

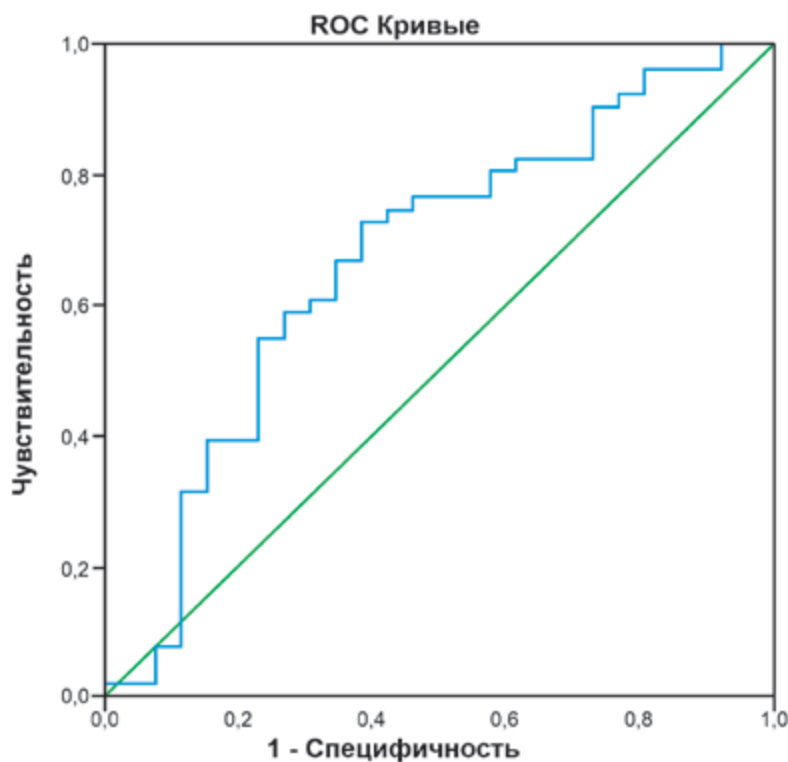
	Стадия эндометриоза/ Stage of endometriosis												p
	II				III				IV				
	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	n	mean 2-ΔCt	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	
miR-125b	16	0,070	0,029	0,112	29	0,064	0,041	0,087	9	0,056	0,018	0,094	0,800
miR-126	16	2,606	1,773	3,439	29	3,355	2,564	4,147	9	2,915	1,244	4,587	0,425
miR-16	16	23,886	15,756	32,016	29	31,075	19,679	42,472	9	18,615	11,381	25,849	0,561
miR-15a	16	1,991	1,522	2,460	29	2,301	1,675	2,926	9	1,691	1,028	2,354	0,654
miR-183	15	0,008	0,005	0,010	27	0,011	0,005	0,018	9	0,005	0,002	0,008	0,053
miR-200a	13	0,007	0,004	0,010	29	0,008	0,006	0,011	9	0,006	0,001	0,012	0,521
miR-20a	16	11,686	8,217	15,156	29	13,792	10,541	17,043	9	10,722	5,469	15,976	0,801
miR-21	16	16,052	11,151	20,953	29	18,753	15,167	22,340	9	20,684	9,479	31,888	0,842
miR-222	16	0,332	0,243	0,420	29	0,376	0,314	0,439	9	0,297	0,181	0,412	0,605
miR-29b	16	0,426	0,307	0,546	29	0,461	0,383	0,538	9	0,320	0,203	0,436	0,318

Поскольку среди 10 изученных микроРНК только экспрессия miR-183 статистически значимо отличалась между пациентками двух

групп, при помощи ROC-анализа мы определили её диагностическую ценность в выявлении НГЭ (рисунок 1).

Рисунок 1.
ROC-кривая классификации женщин с наружным генитальным эндометриозом на основе экспрессии miR-183. AUC=0,668, 95% ДИ [0,535; 0,801]

Figure 1.
ROC curve for classifying women with external genital endometriosis based on miR-183 expression. AUC=0,668, 95% ДИ [0,535; 0,801]



При помощи критерия Юдена выбрана точка отсечения значения экспрессии miR-183: $2\text{-}\Delta\text{Ct} = 0,0042$. При этом значении чувствительность метода 73%, специфичность — 62%, диагностическая точность — 69%.

Поскольку экспрессия miR-20a, miR-222 и miR-29b статистически значимо отличалась между пациентками без бесплодия из двух групп, при помощи ROC-анализа мы определи-

ли их диагностическую ценность в выявлении НГЭ среди женщин без бесплодия (рисунок 2).

При помощи критерия Юдена выбраны точки отсечения значений экспрессии и рассчитаны соответствующие значения чувствительности, специфичности и диагностической точности в выявлении женщин с НГЭ среди пациенток без бесплодия (таблица 8).

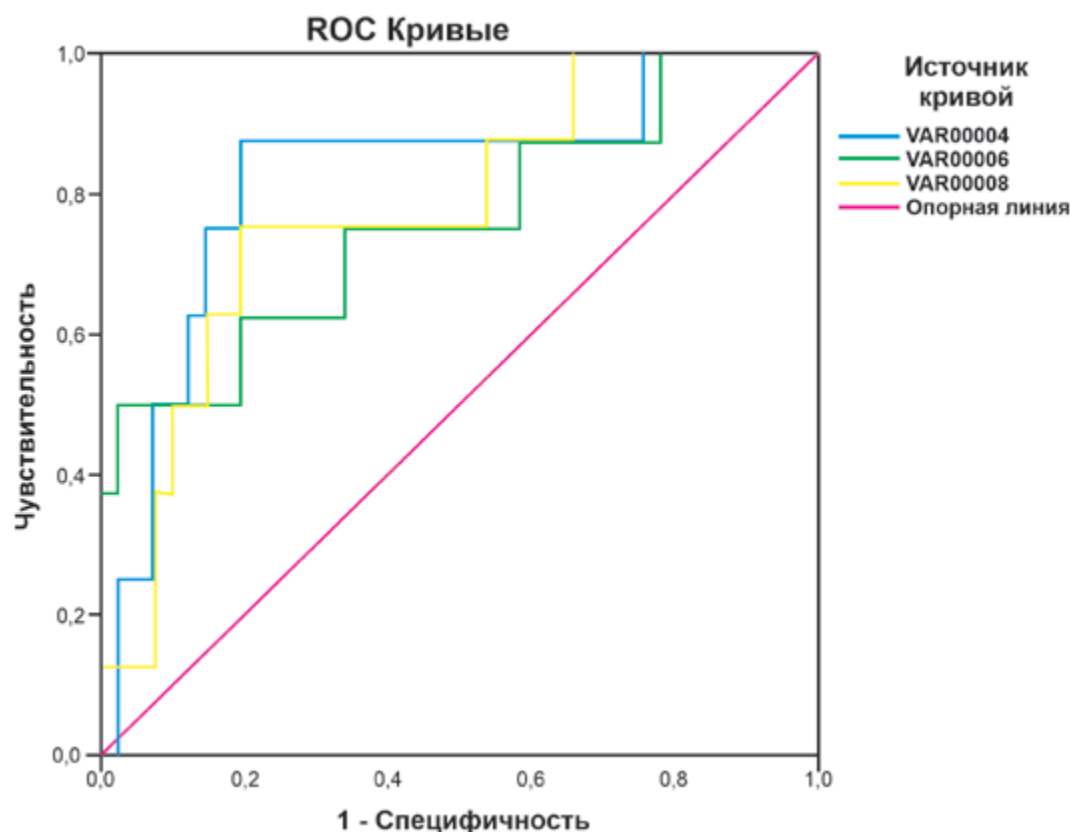


Рисунок 2. ROC-кривые классификации женщин с эндометриозом среди пациенток без бесплодия на основе экспрессии miR-20a, miR-222 и miR-29b

Figure 2. ROC curves for classifying women with endometriosis among patients without infertility based on the expressions of miR-20a, miR-222 and miR-29b

	AUC	-95% ДИ -95% CI	+95% ДИ +95% CI	Точка отсечения $2\text{-}\Delta\text{Ct}$	Чувствительность Sensitivity, %	Специфичность Specificity, %	Диагностическая точность Diagnostic accuracy, %
miR-20a	0,823	0,651	0,995	16,06	88	80	82
miR-222	0,759	0,553	0,965	0,68	50	98	90
miR-29b	0,777	0,603	0,952	0,53	75	80	78

Таблица 8. Диагностическая ценность микроРНК в диагностике наружного генитального эндометриоза у женщин без бесплодия

Table 8. Diagnostic value of microRNAs in the diagnosis of external genital endometriosis in women without infertility

Наилучший диагностический потенциал из трех представленных у miR-20a: бо́льшая площадь под кривой и чувствительность.

Обсуждение

Сравнение экспрессии 10 микроРНК между двумя группами выявило статистически значимые отличия только по miR-183: её экспрессия

у пациенток с НГЭ статистически значимо в 1,5 раза превышала таковую у женщин контрольной группы ($p=0,017$).

В противовес нашим результатам, в литературе описано снижение экспрессии miR-183 в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим, снижение одновременно в эуто- и эктопическом эндометрии у женщин с эндо-

метриозом по сравнению со здоровыми [5, 6]. MiR-183 стимулирует апоптоз эндометриальных стромальных клеток, подавляет их инвазивную способность, но не влияет на клеточную пролиферацию. 17 β -эстрадиол, прогестерон и провоспалительные цитокины TNF- α и IL-6 подавляют экспрессию miR-183. На основании этих данных авторы пришли к выводу: снижение экспрессии miR-183 способствует пролиферации и инвазии эндометриальных стромальных клеток, а значит, прогрессии эндометриоза. Но эти выводы не однозначны: множество исследований обнаружило изменения экспрессии miR-183 при различных видах опухолей, и они были прямо противоположны даже при одних и тех же заболеваниях. miR-183 регулирует клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию и эпителиально-мезенхимальный переход (изменение эпителиальными клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный — один из механизмов канцерогенеза), но очевидно, в различных тканях совершенно по-разному, поскольку мишень данной микроРНК — сотни генов [7].

Нами не выявлена разница в экспрессии miR-200a, в то время как, по данным других исследователей, представители семейства miR-200 — одни из наиболее частых, чья экспрессия изменяется при эндометриозе. Эктопическому эндометрию присущи такие свойства злокачественной ткани, как инвазивность, высокая пролиферативная активность и метастазирование, а вместе с тем обнаружено, что снижение экспрессии представителей семейства miR-200 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход — предположительно, один из ключевых этапов патогенеза эндометриоза [8].

В отличие от нашей работы, Cosar E. et al. обнаружили повышение экспрессии miR-125b в сыворотке крови у пациенток с эндометриозом и более высокую экспрессию miR-125b у женщин с эндометриозом, чем у пациенток с другими до-

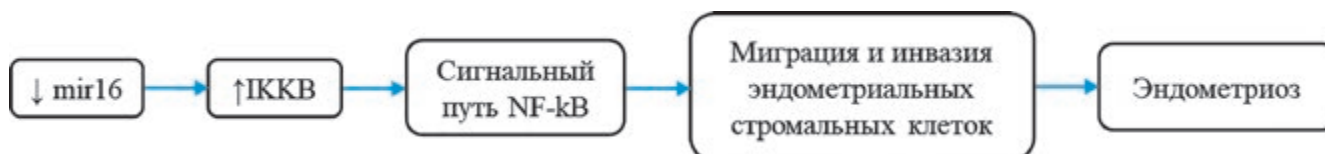
брокачественными образованиями (в основном, миомой матки) [9]. Одна из мишеней miR-125b — регулятор клеточного цикла и апоптоза TP53 — опухолесупрессорный белок, угнетающий клеточную миграцию, пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов и стимулирующий апоптоз. Вероятно, гиперэкспрессия miR-125b приводит к подавлению указанного белка [10].

Нами не обнаружено разницы в плазменной экспрессии miR-126 у женщин с эндометриозом и без него. В литературе описано снижение её экспрессии в эктопическом по сравнению с эутопическим эндометрием у пациенток с эндометриозом и по сравнению с эндометрием здоровых женщин. Данное изменение коррелировало с повышением экспрессии онкогена Crk, ответственного за клеточную миграцию, инвазию, фагоцитоз и выживаемость. Эти наблюдения позволили ученым из Китая предположить, что следующее за снижением miR-126 повышение Crk облегчает миграцию из полости матки клеток эутопического эндометрия и их выживаемость в эктопических участках — начальные этапы патогенеза эндометриоза [11].

Экспрессия miR-16 также статистически не различалась среди обследованных нами пациенток, тогда как группой американских коллег выявлено её повышение у пациенток с эндометриозом и с эндометриоз-ассоциированными опухолями яичников [12]. В то же время описано снижение экспрессии miR-16 одновременно в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе; снижение в эктопическом по сравнению с эутопическим. Предполагают, что данная микроРНК препятствует инвазии эндометриальных клеток, блокируя внутриклеточный сигнальный путь IKK β /NF- κ B, гиперактивация которого характерна для некоторых типов злокачественных опухолей (рисунки 3). Обнаружено также, что гиперэкспрессия miR-16 замедляла *in vitro* адгезию, миграцию и инвазию эндометриальных стромальных клеток [13, 14].

Рисунок 3.
miR16 в патогенезе
эндометриоза

Figure 3.
miR16 in the
pathogenesis of
endometriosis



Экспрессия miR-15a в нашей работе также не различалась между группами, тогда как сообщают о значимом её снижении в эктопическом эндометрии параллельно с повышением про-

ангиогенного белка VEGF [15]. Известно, что miR-15a ингибирует пролиферацию, инвазию и миграцию клеток (механизмы, характерные для эндометриальной карциномы,

блокируя VEGF и сигнальный путь Wnt/ β -катенин — один из основных регуляторов жизни клеток: пролиферации, дифференцировки, миграции, генетической стабильности, апоптоза и самообновления. Роль данного механизма описана в развитии многих пролиферативных заболеваний, а перспективные ингибиторы этого сигнального пути рассматривают в качестве их потенциальной терапии [16].

Также нами не обнаружено разницы в экспрессии miR-21. Результаты других исследователей противоречивы: одними обнаружено её повышение в эндометриодных кистах по сравнению с эутопическим эндометрием, повышение в эпителии маточных труб при их эндометриозе в сравнении с непораженными; другими не выявлено разницы между эутопическим эндометрием больных эндометриозом и здоровых женщин, но показано снижение экспрессии в перитонеальных очагах и очагах глубокого инфильтративного эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием [17, 18]. Снижение плазменной концентрации miR-20a и miR-21 у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми показано в работе иранских исследователей [19]. Haikal M.E. et al. (2018) обнаружена зависимость уровня экспрессии от расположения гетеротопий: экспрессия в перитонеальных очагах оказалась ниже, чем в эндометриодных кистах. Mir-21 в патогенезе эндометриоза объясняют ее влиянием на опухолевый супрессор PTEN, регулятор клеточной гибели Bcl-2 и гликопротеин RECK — ингибитор матричных протеиназ, обеспечивающих инвазию и метастазирование опухолевых клеток [20].

Поскольку одна из главных задач будущего неинвазивного теста — выявлять среди пациенток с нарушенной фертильностью женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, мы оценили экспрессию 10 микроРНК у бесплодных пациенток обеих групп и не обнаружили статистически значимой разницы. Вероятно, схожие патологические процессы в малом тазу при ассоциированном и неассоциирован-

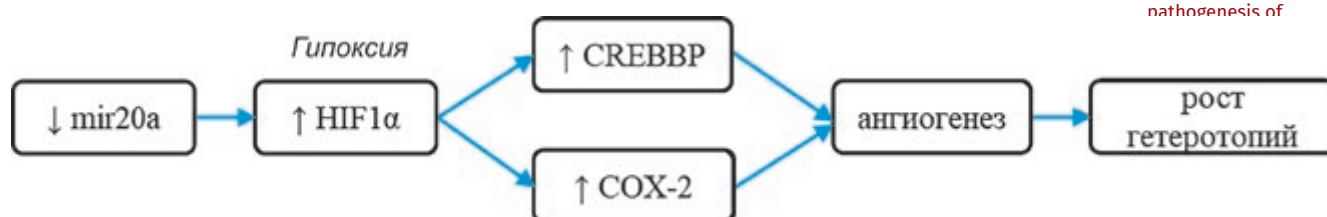
ном с НГЭ бесплодии одинаково влияют на экспрессию изученных микроРНК.

Сравнение экспрессии 10 микроРНК у пациенток обеих групп с ненарушенной фертильностью выявило три микроРНК (miR-20a, miR-222 и miR-29b), экспрессия которых при НГЭ была статистически значимо снижена. Результаты других исследователей чрезвычайно противоречивы. Zhao M. и соавт. (2014) обнаружили повышенную экспрессию miR-20a в тканях ЭКЯ в сравнении с доброкачественными опухолями, причем ассоциированную с более тяжелыми стадиями (III–IV). Они также показали снижение при ЭКЯ экспрессии одного из многих генов-мишеней указанной микроРНК — NTN4, подавляющего ангиогенез. Напротив, итальянскими учеными выявлена более низкая экспрессия miR-20a в эктопических очагах по сравнению с эутопическими, и с этим связали повышение экспрессии одних её генов-мишеней (CAV1/2, FZD7, KCNMA1, LMO3) и снижение — других (PLS1, RPS6KA5). Перечисленные гены кодируют белки, участвующие в жизненных циклах клетки, межклеточных взаимодействиях и пр. Так, кавеолин 1 и 2 (продукты генов CAV1/2) входят в состав плазматической мембраны преимущественно эпителиальных, эндотелиальных клеток, адипоцитов, фибробластов и пневмоцитов. Изменённое функционирование кавеолинов связывают с формированием трансформированного и метастатического фенотипов клеток, опухолепрототирующих и супрессирующих путей [21]. Teague E. и соавт., суммируя имеющиеся представления о влиянии miR-20a на гены-мишени, представили следующую патогенетическую цепочку (**рисунк 4**) [22].

Выявленное нами снижение экспрессии miR-29b не описано в литературе при эндометриозе, но обнаружено при многих эпителиальных опухолях (гепатоцеллюлярная карцинома, мелкоклеточный рак легкого, желудка, простаты и другие). Предполагают роль miR-29b в подавлении пролиферации, усилении апоптоза и клеточной дифференцировки

Рисунок 4.
miR20a в патогенезе
эндометриоза

Figure 4.
miR20a in the
pathogenesis of



[23, 24, 25, 26]. Как известно, нарушения указанных механизмов также лежат в основе развития эндометриоза.

Экспрессия miR-222 была снижена у обследуемых нами пациенток с эндометриозом, что идёт вразрез с существующими представлениями о проонкогенной роли данной микроРНК. Описано повышение ее экспрессии при раке желудка, мочевого пузыря, печени, лёгких, молочной железы, эндометрия, яичников. В то же время известно и онкосупрессивное действие miR-222 при раке простаты, плоскоклеточном раке ротовой полости [27]. В очередной раз множество генов-мишеней для одной и той же микроРНК определяет прямо противоположные эффекты эпигенетических регуляторов.

Заключение

С учетом выявленной статистически значимой разницы экспрессий микроРНК путем ROC-анализа мы определили их эффективность и специфичность в диагностике НГЭ. Безусловно, для подтверждения диагностической ценности указанных биомаркеров необ-

ходимы дальнейшие исследования с большим контингентом пациенток. Кроме того, наше исследование не позволило установить статистической разницы в экспрессии микроРНК у пациенток с нарушенной фертильностью. Но именно тест, позволяющий дифференцировать женское бесплодие — ассоциированное с эндометриозом и без такового, как правило, трубно-перитонеального генеза, — станет ключевым инструментом в персонифицированном ведении пациенток с бесплодием. В нашей работе оказалось неравномерным распределение пациенток по стадиям НГЭ (женщин с I стадией не было вообще) и статистической разницы в экспрессии микроРНК в зависимости от «стажа» болезни установить не удалось, а ведь как раз разработка неинвазивного теста, дифференцирующего стадию НГЭ, чрезвычайно актуальна. Верификация стадии принципиально важна для выбора тактики ведения и позволит избежать ненужных оперативных вмешательств, а у неперспективных для хирургического лечения пациенток использовать иные пути оздоровления и реализации репродуктивной функции.

Литература :

- Hudelist G., Fritzer N., Thomas A., Niehues C., Oppelt P., Haas D., Tammaa A., Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum. Reprod.* 2012;27(12):3412-3416. <https://doi.org/10.1093/humrep/des316>
- 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., van Hanegem N., Vulliamos N., Vermeulen N.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open.* 2022;2022(2): hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
- Chen C., Tan R., Wong L., Fekete R., Halsey J. Quantitation of microRNAs by real-time RT-qPCR. *Methods Mol. Biol.* 2011; 687:113-134. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-944-4_8
- Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻(Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- Filigheddu N., Gregnanin I., Porporato P.E., Surico D., Perego B., Galli L., Patrignani C., Graziani A., Surico N. Differential expression of microRNAs between eutopic and ectopic endometrium in ovarian endometriosis. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 369549. <https://doi.org/10.1155/2010/369549>
- Zhao M., Tang Q., Wu W., Xia Y., Chen D., Wang X. miR-20a contributes to endometriosis by regulating NTN4 expression. *Mol. Biol. Rep.* 2014;41(9):5793-5797. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3452-7>
- Nezhat C., Li A., Abed S., Balassiano E., Solimannjad R., Nezhat A., Nezhat C.H., Nezhat F. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. *JSLs.* 2016;20(3):e2016.00053. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2016.00053>
- Agrawal S., Tapmeier T., Rahmioglu N., Kirtley S., Zondervan K., Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2):599. <https://doi.org/10.3390/ijms19020599>
- Cosar E., Mamillapalli R., Ersoy G.S., Cho S., Seifer B., Taylor H.S. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil. Steril.* 2016;106(2):402-409. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.013>
- Hajimaqsoodi E., Darbehesti F., Kalantar S.M., Javaheri A., Mirabutalebi S.H., Sheikhha M.H. Investigating the expressions of miRNA-125b and TP53 in endometriosis. Does it underlie cancer-like features of endometriosis? A case-control study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2020;18(10):825-836. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i10.7767>
- Liu S., Gao S., Wang X.Y., Wang D.B. Expression of miR-126 and Crk in endometriosis: miR-126 may affect the progression of endometriosis by regulating Crk expression. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;285(4):1065-1072. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2112-6>
- Monnaka V.U., Hernandez C., Heller D., Podgaec S. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2021;19: eRW5704. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5704
- Филиппова Е.С., Межлумова Н.А., Гамисония А.М., Эльдаров Ч.М., Кузнецова М.В., Трофимов Д.Ю., Павлович С.В., Козаченко И.Ф., Бобров М.Ю., Адамян Л.В. Профилирование микроРНК и мРНК в тканях эутопического и эктопического эндометрия при эндометриозных кистах яичников. *Проблемы репродукции.* 2019;25(2):27-45. <https://doi.org/10.17116/repro20192502127>
- Wang X., Ren R., Shao M., Lan J. MicroRNA-16 inhibits endometrial stromal cell migration and invasion through suppression of the inhibitor of nuclear factor-κB kinase subunit β/nuclear factor-κB pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2020;46(2):740-750. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4620>
- Yang R.Q., Teng H., Xu X.H., Liu S.Y., Wang Y.H., Guo F.J., Liu X.J. Microarray analysis of microRNA deregulation and angiogenesis-related proteins in endometriosis. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15027826>
- Wang H., Yang Q., Li J., Chen W., Jin X., Wang Y. MicroRNA-15a-5p inhibits endometrial carcinoma proliferation, invasion and migration

- via downregulation of VEGFA and inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol. Lett.* 2021;21(4):310. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12570>
17. Qi H., Liang G., Yu J., Wang X., Liang Y., He X., Feng T., Zhang J. Genome-wide profiling of miRNA expression patterns in tubal endometriosis. *Reproduction.* 2019;157(6):525-534. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0631>
 18. Ramón L.A., Braza-Boils A., Gilabert-Estellés J., Gilabert J., España F., Chirivella M., Estellés A. microRNAs expression in endometriosis and their relation to angiogenic factors. *Hum. Reprod.* 2011;26(5):1082-1090. <https://doi.org/10.1093/humrep/der025>
 19. Papari E., Noruzinia M., Kashani L., Foster W.G. Identification of candidate microRNA markers of endometriosis with the use of next-generation sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Fertil. Steril.* 2020;113(6):1232-1241. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.026>
 20. Haikalis M.E., Wessels J.M., Leyland N.A., Agarwal S.K., Foster W.G. MicroRNA expression pattern differs depending on endometriosis lesion type. *Biol. Reprod.* 2018;98(5):623-633. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy019>
 21. Зборовская И.Б., Галецкий С.А., Комельков А.В. Белки мембранных микродоменов и их участие в онкогенезе. *Успехи молекулярной онкологии.* 2016;3(3):16-29. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-3-16-29>
 22. Teague E.M., Print C.G., Hull M.L. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum. Reprod. Update.* 2010;16(2):142-165. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp034>
 23. Ivanovic R.F., Viana N.I., Morais D.R., Silva I.A., Leite K.R., Pontes-Junior J., Inoue G., Nahas W.C., Srougi M., Reis S.T. miR-29b enhances prostate cancer cell invasion independently of MMP-2 expression. *Cancer Cell. Int.* 2018; 18:18. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0516-0>
 24. Wang T., Hou J., Jian S., Luo Q., Wei J., Li Z., Wang X., Bai P., Duan B., Xing J., Cai J. miR-29b negatively regulates MMP2 to impact gastric cancer development by suppress gastric cancer cell migration and tumor growth. *J. Cancer.* 2018;9(20):3776-3786. <https://doi.org/10.7150/jca.26263>
 25. Xie Y., Zhao F., Zhang P., Duan P., Shen Y. miR-29b inhibits non-small cell lung cancer progression by targeting STRN4. *Hum. Cell.* 2020;33(1):220-231. <https://doi.org/10.1007/s13577-019-00305-w>
 26. Yan B., Guo Q., Fu F.J., Wang Z., Yin Z., Wei Y.B., Yang J.R. The role of miR-29b in cancer: regulation, function, and signaling. *Oncotargets Ther.* 2015; 8:539-548. <https://doi.org/10.2147/OTT.S75899>
 27. Song Q., An Q., Niu B., Lu X., Zhang N., Cao X. Role of miR-221/222 in Tumor Development and the Underlying Mechanism. *J. Oncol.* 2019; 2019:7252013. <https://doi.org/10.1155/2019/7252013>

References:

1. Hudelist G., Fritzer N., Thomas A., Niehues C., Oppelt P., Haas D., Tammaa A., Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3412-3416. <https://doi.org/10.1093/humrep/des316>
2. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
3. Chen C, Tan R, Wong L, Fekete R, Halsey J. Quantitation of microRNAs by real-time RT-qPCR. *Methods Mol Biol.* 2011;687:113-134. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-944-4_8
4. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
5. Filigheddu N, Gregnanin I, Porporato PE, Surico D, Perego B, Galli L, Patrignani C, Graziani A, Surico N. Differential expression of microRNAs between eutopic and ectopic endometrium in ovarian endometriosis. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:369549. <https://doi.org/10.1155/2010/369549>
6. Zhao M, Tang Q, Wu W, Xia Y, Chen D, Wang X. miR-20a contributes to endometriosis by regulating NTN4 expression. *Mol Biol Rep.* 2014;41(9):5793-5797. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3452-7>
7. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Solimannjad R, Nezhat A, Nezhat CH, Nezhat F. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. *JSLs.* 2016;20(3): e2016.00053. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2016.00053>
8. Agrawal S, Tapmeier T, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan K, Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):599. <https://doi.org/10.3390/ijms19020599>
9. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(2):402-409. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.013>
10. Hajimaqsoodi E, Darbeheshti F, Kalantar SM, Javaheri A, Mirabutalebi SH, Sheikha MH. Investigating the expressions of miRNA-125b and TP53 in endometriosis. Does it underlie cancer-like features of endometriosis? A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2020;18(10):825-836. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v13i10.7767>
11. Liu S, Gao S, Wang XY, Wang DB. Expression of miR-126 and Crk in endometriosis: miR-126 may affect the progression of endometriosis by regulating Crk expression. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(4):1065-1072. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2112-6>
12. Monnaka VU, Hernandez C, Heller D, Podgaec S. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review. *Einstein (Sao Paulo).* 2021;19:eRW5704. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5704
13. Filippova ES, Mezhlumova NA, Gamisoniya AM, El'darov ChM, Kuznetsova MV, Trofimov DYU, Pavlovich SV, Kozachenko IP, Bobrov MYU, Adamyan LV. Profiling of miRNA and mRNA in eutopic and ectopic endometrial tissues in endometrioma. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2019;25(2):27-45. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro20192502127>
14. Wang X, Ren R, Shao M, Lan J. MicroRNA-16 inhibits endometrial stromal cell migration and invasion through suppression of the inhibitor of nuclear factor- κ B kinase subunit β /nuclear factor- κ B pathway. *Int J Mol Med.* 2020;46(2):740-750. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4620>
15. Yang RQ, Teng H, Xu XH, Liu SY, Wang YH, Guo FJ, Liu XJ. Microarray analysis of microRNA deregulation and angiogenesis-related proteins in endometriosis. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). <https://doi.org/10.4238/gmr.15027826>
16. Wang H, Yang Q, Li J, Chen W, Jin X, Wang Y. MicroRNA-15a-5p inhibits endometrial carcinoma proliferation, invasion and migration via downregulation of VEGFA and inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol Lett.* 2021;21(4):310. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12570>
17. Qi H, Liang G, Yu J, Wang X, Liang Y, He X, Feng T, Zhang J. Genome-wide profiling of miRNA expression patterns in tubal endometriosis. *Reproduction.* 2019;157(6):525-534. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0631>
18. Ramón LA, Braza-Boils A, Gilabert-Estellés J, Gilabert J, España F, Chirivella, Estellés A. microRNAs expression in endometriosis and their relation to angiogenic factors. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1082-1090. <https://doi.org/10.1093/humrep/der025>
19. Papari E, Noruzinia M, Kashani L, Foster WG. Identification of candidate microRNA markers of endometriosis with the use of next-generation sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1232-1241. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.026>
20. Haikalis ME, Wessels JM, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WG. MicroRNA expression pattern differs depending on endometriosis lesion type. *Biol Reprod.* 2018;98(5):623-633. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy019>
21. Zborovskaya IB, Galetskiy SA, Komel'kov AV. Microdomain forming proteins in oncogenesis. *Advances in molecular oncology.* <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2016-3-3-16-29>

22. Teague EM, Print CG, Hull ML. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update*. 2010;16(2):142-165. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp034>
23. Ivanovic RF, Viana NI, Moraes DR, Silva IA, Leite KR, Pontes-Junior J, Inoue G, Nahas WC, Srougi M, Reis ST. miR-29b enhances prostate cancer cell invasion independently of MMP-2 expression. *Cancer Cell Int*. 2018; 18:18. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0516-0>
24. Wang T, Hou J, Jian S, Luo Q, Wei J, Li Z, Wang X, Bai P, Duan B, Xing J, Cai J. miR-29b negatively regulates MMP2 to impact gastric cancer development by suppress gastric cancer cell migration and tumor growth. *J Cancer*. 2018;9(20):3776-3786. <https://doi.org/10.7150/jca.26263>
25. Xie Y, Zhao F, Zhang P, Duan P, Shen Y. miR-29b inhibits non-small cell lung cancer progression by targeting STRN4. *Hum Cell*. 2020;33(1):220-231. <https://doi.org/10.1007/s13577-019-00305-w>
26. Yan B, Guo Q, Fu FJ, Wang Z, Yin Z, Wei YB, Yang JR. The role of miR-29b in cancer: regulation, function, and signaling. *Onco Targets Ther*. 2015; 8:539-548. <https://doi.org/10.2147/OTT.S75899>
27. Song Q, An Q, Niu B, Lu X, Zhang N, Cao X. Role of miR-221/222 in Tumor Development and the Underlying Mechanism. *J Oncol*. 2019; 2019:7252013. <https://doi.org/10.1155/2019/7252013>

Сведения об авторах

Ордианц Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Россия, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Новгинов Дмитрий Сергеевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Россия, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).
Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0002-7184-8469

Зюкина Зоя Викторовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, Россия, г. Москва, Миклухо-Маклая, д. 6).
Вклад в статью: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.
ORCID: 0000-0002-2756-1962

Хачатрян Анна Мартуновна, врач-ординатор ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» (129327, Россия, г. Москва, ул. Ленская, д. 15).
Вклад в статью: редактирование текста статьи в соответствии с требованиями.
ORCID: 0009-0005-5357-8898

Титов Сергей Евгеньевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН», (630090, Россия, г. Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, д. 8, корп. 2).
Вклад в статью: проведение исследований для статьи.
ORCID: 0000-0001-9401-5737

Authors

Prof. Irina M. Ordianants, MD, DSc, Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course. Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute (6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation).
Contribution: checking and editing the text, approving text of the review.
ORCID: 0000-0001-5882-9995

Dr. Dmitry S. Novginov, MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute (6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation).
Contribution: checking and editing the text, approving text of the review.
ORCID: 0000-0002-7184-8469

Dr. Zoya V. Zyukina, MD, PhD student, the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute (6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation).
Contribution: thematic publications reviewing, text of the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2756-1962

Dr. Anna M. Khachatryan, MD, resident doctor, City Clinical Hospital named after. A.K. Eramishantseva (15, Lenskaya st., Moscow, 129327, Russian Federation).
Contribution: editing the text of the review in accordance with the requirements.
ORCID: 0009-0005-5357-8898

Mr. Titov E. Sergei, PhD (Biology), Senior Researcher, Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS (8/2, ave. acad. Lavrentieva, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).
Contribution: conducting research for the article.
ORCID: 0000-0001-9401-5737

Статья поступила: 17.02.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 17.02.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616-006.32:575

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-37-53>

КОЛОНИЕФОРМИРУЮЩИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ – КАНДИДАТНАЯ КУЛЬТУРА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ СОСУДИСТОЙ ИНЖЕНЕРИИ: ПАСПОРТ ГЕННОГО И ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ

ХАНОВА М. Ю.*, КУТИХИН А. Г., МАТВЕЕВА В. Г., ВЕЛИКАНОВА Е. А., КРИВКИНА Е. О., АНТОНОВА Л. В.

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

Резюме

Цель. Валидация культуры колониеформирующих эндотелиальных клеток (КФЭК) в качестве кандидатной культуры для тканевой сосудистой инженерии на основе сравнительного анализа протеомного профиля и профиля генной экспрессии с сравнением культурами эндотелиальных клеток пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells HUVEC) и эндотелиальных клеток коронарной артерии человека (human coronary artery endothelial cells, HCAEC).

Материалы и методы. Культура КФЭК получена культивированием мононуклеаров периферической крови от пациентов с ишемической болезнью сердца. В качестве контроля взята коммерческая культура HCAEC, произведённая фирмой Cell Applications и культура HUVEC, полученная по адаптированному протоколу Jaffe.

Для выделения тотальной РНК клетки лизировали тризолом и обрабатывали ДНКазой. ДНК-библиотеки количественно определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции. Библиотеки ДНК эквимолярно смешивали и секвенировали на HiSeq 2000 (Illumina) с длиной парно-концевых прочтений 2×125 нуклеотидов.

Традиционный иммуноблоттинг с применением панэндотелиальных маркеров CD31, vWF, VEGFR2/KDR, маркера эндотелиальных клеток-предшественников CD34, маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода Snail+Slug,

маркеров спецификации эндотелиальной дифференцировки: артериальной HEY2, венозной COUP-TFII и лимфатической LYVE1, VEGFR2. Дот-блоттинг 55 секретируемых белков, связанных с ангиогенезом, выполняли с использованием набора (Human Angiogenesis Array Kit, R&D Systems), в соответствии с протоколом производителя.

Результаты. КФЭК сверхэкспрессирует маркеры всех трех линий эндотелиальной дифференцировки (KDR, VWF, CD34, NRP2, FLT4 и LYVE1 по сравнению с HCAEC; NOTCH4, DLL2) и LYVE1 по сравнению с HUVEC). Протеомное профилирование подтверждает промежуточную эндотелиальную спецификацию КФЭК по сравнению с HCAEC и HUVEC в отношении экспрессии HEY2, LYVE1, VEGFR3, Snail и Slug. Выявлено 261 дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) между КФЭК и HUVEC, и 470 ДЭГ между КФЭК и HCAEC.

Заключение. Базовый профиль генной экспрессии колониеформирующих эндотелиальных клеток соответствует зрелым эндотелиальным клеткам и свидетельствует о промежуточной эндотелиальной спецификации КФЭК, может быть рекомендована для тканевой сосудистой инженерии.

Ключевые слова: колониеформирующие эндотелиальные клетки, генный профиль, протеомный профиль, полнотранскриптомное секвенирование

Для цитирования:

Ханова М. Ю., Кутихин А. Г., Матвеева В. Г., Великанова Е. А., Кривкина Е. О., Антонова Л. В. Колониеформирующие эндотелиальные клетки – кандидатная культура для тканевой сосудистой инженерии: паспорт генного и протеомного профиля. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 37-53. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-37-53>

*Корреспонденцию адресовать:

Ханова Марьям Юрисовна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, E-mail: khanovam@gmail.com

© Ханова М. Ю. и др.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомехани-

ческие механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов», № госрегистрации 122011900095-2 от 19.01.2022.

ORIGINAL RESEARCH

COLONY-FORMING ENDOTHELIAL CELLS – CANDIDATE CULTURE FOR TISSUE VASCULAR ENGINEERING: THE GENE AND PROTEOMIC PROFILE

MARIAM YU. KHANOVA*, ANTON G. KUTIKHIN, VERA G. MATVEEVA, ELENA A. VELIKANOVA, EVGENIYA O. KRIVKINA, LARISA V. ANTONOVA

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

English ►**Abstract**

Aim. To validate ECFC culture as a candidate culture for vascular tissue engineering using comparative analysis of the proteomic and gene expression profiles in comparison with cultures of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and human coronary artery endothelial cells (HCAEC).

Materials and Methods. ECFC culture was obtained by cultivating peripheral blood mononuclear cells of patients with coronary artery disease. Commercial HCAECs produced by Cell Applications, and HUVECs cultured according to the modified protocol of Jaffe were used as controls.

The cells were lysed with TRIzol, and total RNA was isolated using a Purelink RNA Micro Scale Kit with concomitant DNase treatment. Next, rRNA depletion was carried out, followed by the creation of DNA libraries. DNA libraries were quantified using quantitative polymerase chain reaction on a CFX96 Touch Bio-Rad amplifier. DNA libraries were equimolarly mixed and sequenced on HiSeq 2000 (Illumina) with a paired-end reads of 2×125 nucleotides.

Conventional western blotting was performed

using pan-endothelial markers CD31, vWF, VEGFR2/KDR, marker of endothelial progenitor cells CD34, markers of epithelial-mesenchymal transition Snail and Slug, and markers of endothelial specification: arterial HEY2, venous COUP-TFII and lymphatic LYVE1, VEGFR2. Dot blotting against 55 angiogenesis-related proteins was performed using Proteome Profiler Human Angiogenesis Array Kit in accordance with the manufacturer's protocol.

Results. ECFC overexpresses markers of all three endothelial lineages (KDR, VWF, CD34, NRP2, FLT4 and LYVE1 compared to HCAEC; NOTCH4, DLL2) and LYVE1 compared to HUVEC. Proteomic profiling indicated ECFC as an intermediate population between HCAEC and HUVEC in term of the expression of HEY2, LYVE1, VEGFR3, Snail and Slug. 261 DEGs were detected between ECFC and HUVEC, and 470 DEGs between ECFC and HCAEC.

Conclusion. The gene expression profile of endothelial colony-forming cells corresponds to mature endothelial cells and indicates ECFC as an intermediate population between HCAEC and HU-

For citation:

Mariam Yu. Khanova, Anton G. Kutikhin, Vera G. Matveeva, Elena A. Velikanova, Evgeniya O. Krivkina, Larisa V. Antonova. Colony-forming endothelial cells – candidate culture for tissue vascular engineering: the gene and proteomic profile. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 37-53. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-37-53>

***Corresponding author:**

Dr. Mariam Yu. Khanova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: khanovam@gmail.com

© Mariam Yu. Khanova, et al

VEC. ECFC culture can be recommended for tissue vascular engineering.

Keywords: endothelial colony-forming cells, gene profile, proteomic profile, transcriptome profiling, RNA-seq

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 № 0419-2022-0001 «Discovering molecular, cellular and biomechanical mechanisms of cardiovascular diseases to develop novel approaches for their treatment, including personalised pharmacotherapy, minimally invasive surgery, composite biomaterials, and tissue-engineered cardiovascular implants».

Введение

Одним из подходов тканевой сосудистой инженерии является создание сосудистых протезов с воссозданным эндотелиальным слоем *in vitro*. Эндотелиальные клетки (ЭК) выстилают сосуды и органы, и формируют цельную динамическую границу раздела ткань – кровь, и участвуют в физиологической регуляции барьерной функции сосудов, гемостазе и контроле сосудистого тонуса [1]. Непрерывная и функционально активная эндотелиальная выстилка является критичным фактором, формирующим долгосрочную проходимость протезируемого сосудистого протеза [2, 3].

Тканевая сосудистая инженерия находится в поиске перспективной эндотелиальной культуры, обладающей высоким пролиферативным потенциалом. Для применения рассматривается культура колониеформирующих эндотелиальных клеток (КФЭК), так как выявлено прямое участие данных клеток в процессе неоваскуляризации путем включения в сосудистую сеть [4, 5, 6, 7]. Эта культура формируется из эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), которые могут быть получены из мононуклеарной фракции периферической и пуповинной крови при культивировании в селективных эндотелиальных средах [8]. Возросший интерес к ЭПК привел к тому, что результаты различных исследований не сопоставимы из-за гетерогенности ЭПК. Первоначально выделяли 2 субпопуляции – ранние и поздние ЭПК, в зависимости от времени их появления в культуре: ранние ЭПК появляются через 3–5 дней в культуре, тогда как поздние ЭПК появляются через 2–3 недели культивирования [9]. Консенсус в отношении гипотезы происхождения, фенотипа, единообразия маркеров идентификации не достигнут, что затрудняет интерпретацию множества исследований. Тем не менее научное со-

общество попыталось преодолеть путаницу и развести субпопуляции [10]. Ранние ЭПК являются миелоидными ангиогенными клетками, определяются как культивируемые клетки, полученные из мононуклеарных клеток периферической крови, выращенных в условиях культивирования эндотелиальных клеток, и характеризуются иммунофенотипом: CD45+, CD14+, CD31+, CD146–, CD133–, Tie2–. Эти клетки не дифференцируются в эндотелиальные клетки, но способствуют ангиогенезу, оказывая паракринный эффект [11]. Поздние ЭПК в настоящее время более известны как эндотелиальные колониеобразующие клетки (КФЭК) и представляют собой тип эндотелиальных клеток с высокой ангиогенной способностью, характеризуются иммунофенотипом CD34+, CD31+, CD133+ CD45–, CD14–, CD115– и способностью вносить вклад в восстановление сосудов поврежденного эндотелия, а также в образование кровеносных сосудов *de novo* [7, 10].

Эндотелиальная гетерогенность тесно связана со специфическими функциями органов и тканей. Выделяют 4 типа спецификации эндотелиальных клеток: артериальные, венозные, микрососудистые и лимфатические. В свою очередь, микрососудистый эндотелий детерминирован при органоспецифической дифференцировке [12, 13]. Маркерами артериальной спецификации являются экспрессия EphA2, нейропилина-1 (NRP1), маркеров семейства Notch, таких как Notch1-4 и их рецепторов, тогда как венозный эндотелий характеризуется присутствием EphrinB4, NRP2 и фактора транскрипции COUP-TFII (также известный, как NR2F2) [14].

Анализ единичных клеток RNA-seq сердца человека также выявила несколько подтипов ЭК, включая артериальные ЭК (экспрессирующие HEY1, DKK2 и EFNB2), венозные

ЭК (экспрессирующие ACKR1 и NR2F2), капиллярные ЭК (экспрессирующие BTNL9 и CD36), лимфатические ЭК (экспрессирующие CCL21 и PROX1) и эндокардиальные ЭК (экспрессирующие NRG3 и PCDH15) [15]. С помощью секвенирования одноклеточной РНК (scRNA-seq) была совершена попытка выявить специфические маркеры КФЭК. Были выявлены высокие уровни экспрессии костного морфогенетического белка 2 и 4 (BMP2 и BMP4) и EphrinB2 (EFNB2) по сравнению с HUVEC [16]. Эти молекулы важны для эмбрионального ангиогенеза, клеточной адгезии и миграции [17]. КФЭК и HUVEC обладают высокой экспрессией нейропиллина 1 (NRP1) и сосудистого эндотелиального фактора роста C (VEGF-C), важных факторов для дифференцировки эндотелиальных предшественников [16, 18]. Было продемонстрировано, что как BMP2, так и BMP4 экспрессируются исключительно КФЭК, и они необходимы для ангиогенного потенциала КФЭК [19]. Под влиянием напряжения сдвига у ЭПК выявлена активация экспрессии мРНК маркеров артериальных эндотелиальных клеток NOTCH1, NOTCH3, HEY1 и EphA2 и снижение экспрессии мРНК маркеров венозных эндотелиальных клеток EphA2 и NRP2 [20].

Несоответствие применения фенотипически и функционально различных клеток при разработке биомедицинских изделий подтипа может повлиять на клиническую эффективность. Такое предположение основывается на результатах реконструкции артериального русла венозным трансплантатом. Несмотря на то, что трансплантаты подкожной вены являются аутологичными и иммунологически совместимыми, они претерпевают аномальное ремоделирование, что отражается в развитии чрезмерной гиперплазии неоинтимы, которая приводит к ухудшению клинической эффективности. Предположительно это связано с ограниченной способностью адаптации терминально дифференцированных венозных ЭК в артериальной среде [21, 22].

Помимо общих требований (возможность получения достаточной клеточной массы, неиммуногенность) применения аутологичной культуры ЭК для заселения, необходимо поддерживать соблюдение соответствия имплантируемых ЭК и сосудистым руслом, в которое выполняется протезирование. Так как правильный выбор идеального источника кле-

ток для посева считается ключевым фактором успешного процесса презэндоотелизации сосудистого протеза [23].

В нашем предыдущем исследовании культура КФЭК, полученная при культивировании мононуклеаров периферической крови, характеризовалась эндотелиальным фенотипом, способностью формировать тубулярные структуры и высокой пролиферативной активностью. Тем не менее, существует необходимость проведения полной валидации культуры КФЭК [24, 25].

Цель исследования

Валидация культуры КФЭК в качестве кандидатной культуры для тканевой сосудистой инженерии на основе сравнительного анализа протеомного профиля и профиля генной экспрессии в сравнении с культурами эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) и эндотелиальных клеток коронарной артерии человека (HCAEC).

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Все пациенты подписали протокол информированного согласия на участие в исследовании.

Культура колониеформирующих эндотелиальных клеток (КФЭК) была получена путем культивирования мононуклеарной фракции, выделенной из периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца в питательной среде EGM-2 MV (Lonza, Швейцария) с 5 % эмбриональной бычьей сывороткой (Hyclone, США) по адаптированному протоколу [9].

Эндотелиальные клетки из пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) были выделены с использованием коллагеназы (Thermo Scientific, США) и высеваны на культуральные флаконы, покрытые коллагеном по адаптированному протоколу Jaffe E.A. et al. [10]. Клетки культивировали в полной питательной среде EGM-2 (Lonza, Швеция) с 10 % содержанием эмбриональной бычьей сыворотки (Hyclone, США).

Культура первичных эндотелиальных клеток коронарной артерии человека (human coronary artery endothelial cells, HCAEC) является коммерческим продуктом (Cell Applications, США). Согласно информации производителя, первичные эндотелиальные

клетки человека были получены из артерий здоровых доноров с криоконсервацией на втором пассаже. Клетки размораживали и культивировали согласно рекомендациям производителя в среде для роста клеток MesoEndo Cell Growth Medium (Cell Applications, США).

Протеомное профилирование эндотелиальных клеток

Культуры КФЭК, НСАЕС и HUVEC (по 2 планшета 75 см² на группу) отмывали от питательной среды ледяным фосфатно-солевым буфером, клетки лизировали RIPA-буфером (89901, Thermo Scientific, США) и измеряли общую концентрацию белка с помощью набора Pierce BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Scientific, США). Образцы белка (15 мкг на образец) смешивали с буфером для образцов NuPAGE LDS (NP0008, Invitrogen, США) и восстанавливающим агентом для образцов NuPAGE (NP0004, Invitrogen, США), денатурировали при 99°C в течение 5 минут, загружали в 10-луночный гель NuPAGE 4–12 % Bis-Tris толщиной 1,5 мм (NP0335, Invitrogen, США). Разделение белков проводили электрофорезом в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия в буфере NuPAGE MES SDS (NP000202, Invitrogen, США), содержащем антиоксидант NuPAGE (NP0005, Invitrogen, США), при 150 В в течение 1,5 часа. Смесь 1:1 предварительно окрашенного белкового стандарта Novex Sharp (LC5800, Invitrogen, США), смешанного с MagicMark XP Western Protein Standard (LC5602, Invitrogen, США), использовали в качестве маркера размера молекулярной массы.

Перенос сухого белка проводили по стандартному 7-минутному протоколу с использованием поливинилиденфторида iBlot 2 Transfer Stacks (IB24001, Invitrogen, США) и устройства для переноса геля iBlot 2 (Invitrogen, США). Затем мембраны инкубировали в блокирующем растворе iBind Flex (SLF2020×4, Invitrogen, США) в течение 2 часов, а затем обрабатывали в iBind Western Device (Invitrogen, США) в течение ночи с рекомендованными первичными и вторичными разведениями антител (раствор iBind Flex). Были использованы следующие первичные антитела: мышинные анти-CD31 (ab9498, Abcam), кроличьи анти-VE-кадгерина (36-1900, Invitrogen), кроличьи анти- α WF (ab6994, Abcam), кроличьи анти-VEGFR2/KDR (ab39256, Abcam), кроли-

чий анти-CD34 (ab81289, Abcam), кроличьи анти-нейропипин 1 (ab81321, Abcam), кроличьи антитела-HEY2 (ab221931, Abcam), мышинное антитело против NR2F2/COUP-TFII (ab41859, Abcam), кроличьи анти-LYVE1 (ab14917, Abcam), кроличьи анти-VEGFR3 (ab27278, Abcam), кроличьи антитела против Snail+Slug (ab180714, Abcam), мышинные антитела против N-кадгерина (MA5-15633, Invitrogen) и козий анти- β -тубулин (контроль нагрузки, ab21057, Abcam). Конъюгированные с пероксидазой хрена козы антимышинные (AP130P, Sigma-Aldrich), козы антикроличьи (7074S, Cell Signaling Technology) или ослиные антимышинные (ab205723, Abcam) были использованы в качестве вторичных антител. Детектирование хемилюминесценции проводили путем инкубации мембраны в хемилюминесцентном субстрате SuperSignal West Pico PLUS (34580, Thermo Scientific, США) в течение 1 мин с последующей 12-минутной экспозицией в сканере блотов C-DiGit (LI-COR Biosciences). Денситометрию полученных данных проводили в программе ImageJ (National Institutes of Health).

Для дот-блоттинга выделяли белок аналогично с помощью RIPA-буфера (89901, Thermo Scientific, США). Анализ 55 секретируемых белков, связанных с ангиогенезом, выполняли с использованием профилей протеомных массивов ангиогенеза человека (ARY007, R&D Systems, США), поставляемым с набором для анализа (Human Angiogenesis Array Kit, ARY007, R&D Systems, США), в соответствии с протоколом производителя.

Полнотранскриптомное секвенирование РНК культур КФЭК, НСАЕС и HUVEC

Для полнотранскриптомного секвенирования (RNA-seq) использовали образцы культур КФЭК, НСАЕС и HUVEC в количестве приблизительно 10 млн клеток для каждой культуры.

Исследование было проведено на базе ЦКП «Геномика» (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск).

Клетки были отмыты холодным фосфатно-солевым буфером от среды и лизированы тризолом (15596018, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США) с последующим выделением тотальной РНК при помощи набора Purelink RNA Micro Scale Kit (12183016, Invitrogen,

США) с сопутствующей обработкой ДНКазой (DNASE70, Sigma-Aldrich, США). Качество РНК контролировалось с помощью набора RNA 6000 Pico Kit (5067–1513, Agilent, США) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent, США) по индексу целостности РНК (RIN). Оценка количества выделенной РНК проводилась на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США) и флуорометре Qubit 4 (Invitrogen, США).

Для 1 мкг выделенной РНК проводилась деплеция рРНК посредством набора RiboCop rRNA Depletion Kit V1.2 (037.96, Lexogen, США) с дальнейшим подготовкой ДНК-библиотек при помощи набора SENSE Total RNA-Seq Library Prep Kit (042.96, Lexogen, США). Каждому образцу РНК был присвоен уникальный штрих-код. Качество полученных ДНК-библиотек анализировалось с помощью набора High Sensitivity DNA Kit (5067–4626, Agilent, США) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent, США). Концентрация ДНК-библиотек определялась с помощью количественной полимеразной цепной реакции (КПЦР) с детекцией результата в реальном времени на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Далее ДНК-библиотеки смешивались эквимлярно и секвенировались на платформе HiSeq

2000 (Illumina, США) с длиной парно-концевых прочтений 2×125 нуклеотидов.

Значение индекса целостности РНК (RIN), выделенной из исследуемых эндотелиальных культур, во всех случаях было не менее 8 (**таблица 1**), что свидетельствовало о ее высоком качестве и возможности использования для RNA-seq (рекомендуемое $RIN \geq 7$). Количество полученной тотальной РНК во всех образцах составляло не менее 29 мкг, что было более чем достаточным для проведения деплеции рРНК (рекомендуется ≥ 1 мкг). В результате секвенирования ДНК-библиотек были получены парные прочтения длиной 125 нуклеотидов, общий объем которых варьировал в диапазоне 1–4 млрд пар оснований, а покрытие составило 9,5–42,7 млн прочтений. После фильтрации прочтений по качеству и длине, а также удаления адаптеров их количество практически не изменилось. Картирование прочтений библиотек на геном человека показало, что не менее 97,2 % ридов во всех образцах соответствовали геному человека (hg38). При этом большая часть (82,2–93,2 %) прочтений приходилась на экзоны, т. е. белок-кодирующую часть генов.

Полученные прочтения фильтровались по качеству ($QV > 20$), длине (> 20), также удаля-

Таблица 1.
Характеристика ДНК-библиотек, приготовленных из РНК КФЭК, HUVEC и HCAEC и результаты их секвенирования.

Table 1.
Characteristics of DNA libraries prepared from RNA of CFEC, HUVEC and HCAEC and the results of their sequencing.

Образец / Sample ID	РНК, мкг / RNA, µg	Индекс целостности РНК / RNA Integrity Number	Средняя длина ДНК-библиотеки, нуклеотидов / DNA-library average length, nucleotides	Покровие, млн ридов / Coverage, million reads	Процент прочтений (hg38) / Percent of reads mapped to hg 38	Процент прочтений (экзоны) / Percent of reads mapped to exons
КФЭК / CFEC						
P1	48.8	9.7	356	15.7	98.2	84.9
P2	34.0	9.2	354	14.5	98.4	84.5
P3	37.2	9.0	389	42.7	98.2	82.2
P4	31.8	9.4	360	9.5	98.2	84.1
HCAEC						
K1	41.4	9.4	392	25.7	98.3	93.2
K2	32.4	9.5	359	18.5	98.4	88.7
K3	37.8	9.0	360	18.7	98.1	82.5
K4	31.2	9.4	396	10.6	97.2	86.3
HUVEC						
B1	42.0	9.3	483	19.4	98.2	84.7
B2	33.2	9.9	357	13.3	98.4	93.0
B3	33.6	8.7	356	13.3	98.4	91.4
B4	29.0	9.5	358	9.8	98.2	89.0

лись адаптерные последовательности с помощью программы TrimGalore v.0.4.4 (Babraham Bioinformatics, Babraham Institute, Великобритания). После фильтрации среднее количество ридов превышало 10 млн. Их картирование на геном человека (hg38) с аннотацией Ensembl (v.38.93) проводилось с использованием программы CLC GW 11.0 (Qiagen) со следующими параметрами: доля сходства=0.8, доля длины=0.8, стоимость несоответствия=2, стоимость вставки=3, стоимость удаления=3.

Для оценки дифференциальной экспрессии генов (ДЭГ) использовался мультифакторный статистический анализ в программе CLC GW 11.0, основанный на отрицательной биномиальной модели, используемой в программах EdgeR и DESeq2. Статистически значимые ДЭГ были выбраны на основе следующих критериев отсеки: абсолютное кратное изменение ≥ 2 и FDR (частота ложных открытий), значение $p < 0,05$.

Анализ обогащения набора генов на основе «Gene Ontology» проводился в категориях молекулярных функций (Molecular function), биологических процессов (Biological process) и клеточных компонентов (Cellular component) с использованием Gene Set Test в CLC GW. При сравнении групп клеток в рассмотрении принимались категории с поддержкой $p < 0,05$ (FDR) и отношением ДЭГ к общему количеству генов более 50 %.

Результаты

Оценка базового профиля генной экспрессии КФЭК в сравнении с НСАЕС и HUVES

Для полной и объективной оценки базового профиля генной экспрессии КФЭК по сравнению НСАЕС и HUVES было проведено полнотранскриптомное секвенирование (RNA-seq) вышеуказанных культур. НСАЕС дополнительно введена в протокол данного исследования как сертифицированная производителем культура в отличие от культур КФЭК и HUVES, которые мы получали самостоятельно.

Дифференциально экспрессируемые гены

Анализ ДЭГ в отношении их функции в эндотелии показал, что КФЭК в сравнении с НСАЕС обладали более высокой базовой экспрессией генов, кодирующих панэндотелиальные маркеры, такие как рецептор 2 к

сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGFR2 (кодируется геном KDR) и фактор фон Виллебранда vWF (кодируется одноименным геном vWF) в 2,2 и 3,9 раза соответственно. КФЭК в сравнении с НСАЕС характеризовались гиперэкспрессией генов COL1A1 и COL1A2 (в 926 и 43,5 раза соответственно), кодирующих α и β цепи коллагена I типа основного белка ВКМ, а также генов COL4A1 и COL4A2 (в 2,5 и 3 раза соответственно), кодирующих α и β цепи основного белка базальной мембраны эндотелия коллагена IV типа. Также КФЭК от НСАЕС отличала ожидаемо более высокая экспрессия в 23,9 раза гена CD34, который является маркером эндотелиальных прогениторных клеток. Интересно, что у КФЭК относительно НСАЕС выявлена более высокая экспрессия маркеров венозной эндотелиальной спецификации (в 7,9 раза, ген NRP2) и лимфатической спецификации, представленными маркерами FLT4 (в 11,6 раза) и LYVE1 (в 45,7 раза), которые кодируются одноименными генами FLT4 и LYVE1. В свою очередь, НСАЕС от КФЭК отличала повышенная экспрессия в 523 раза маркера артериальной эндотелиальной спецификации HEY2, (кодирует транскрипционный фактор Notch-пути), а также гена NOS3 в 4,9 раза (кодирует эндотелиальную синтазу азота 3 типа) и гена FLT1 в 3,9 раза (кодирует VEGFR1).

Сравнение профиля генной экспрессии КФЭК и HUVES выявило у КФЭК повышенную экспрессию артериальных маркеров, таких как ген NOTCH4 в 3,1 раза и ген DLL2 в 4,1 раза, которые кодируют рецептор и лиганд Notch-пути, а также гиперэкспрессию в 18,7 раза маркера лимфатической спецификации LYVE1 и гена COL1A1 в 914 раз. HUVES от КФЭК отличала повышенная экспрессия генов KLF4 в 45 раз (кодирует одноименный эндотелиальный транскрипционный фактор механотрансдукции), CDH2 – в 7,6 раза (кодирует маркер мезенхимальных клеток N-кадгерин) и VEGF – в 5 раз (таблица 2).

Анализ обогащения терминов Gene

Ontology дифференциально экспрессируемых генов

Анализ полученных данных при помощи биоинформатического инструмента Gene Ontology в категории Молекулярные функции

Таблица 2.

Дифференциальная экспрессия генов, идентифицированных в КФЭК, по сравнению с HCAEC и HUVEC, после применения порогового значения критерий (значение FDR $p < 0,05$, fold change – кратность изменения уровня экспрессии гена ≥ 2).

Table 2.

The differential expression of genes identified in CFEC compared to HCAEC and HUVEC, after applying a cut-off criterion (FDR p value < 0.05 , fold change in gene expression level ≥ 2).

Обозначение гена / Gene symbole	Кодируемый геном белок / Description	Хромосома / Chromosome	Степень количественного изменения / Log ₂ fold change	Кратность изменения / Fold change	Уровень значимости p-value / Significance level p-value	Значение частоты ложных обнаружений / FDR p-value	Идентификатор гена / ENSEMBL gene ID
КФЭК в сравнении с HCAEC / CFEC versus HUVEC							
COL1A1	Субъединица A1 основного коллагена I типа ВКМ / subunit A1 of collagen type I of major component of the extracellular matrix	17	9,855	926,144	2,586x10 ⁻⁵	0,004	ENSG00000108821
LYVE1	Маркер лимфатической дифференцировки / lymphatic endothelial lineage markers	11	5,515	45,740	7,398x10 ⁻¹⁰	3,400x10 ⁻⁷	ENSG00000133800
COL1A2	Субъединица A2 основного коллагена I типа ВКМ / subunit A2 of collagen type I of major component of the extracellular matrix	7	5,443	43,504	1,231x10 ⁻⁶	0,001	ENSG00000164692
CD34	Маркер эндотелиальных прогениторных клеток / endothelial progenitor cell marker	1	4,581	23,936	0	0	ENSG00000174059
FLT4	Маркер лимфатической дифференцировки, кодирует VEGFR3 / lymphatic endothelial lineage markers, encodes VEGFR3	5	3,538	11,616	0	0	ENSG00000037280
NRP2	Маркер венозной дифференцировки / venous endothelial specification marker	2	2,985	7,920	0	0	ENSG00000118257
VWF	Панэндотелиальный маркер / pan-endothelial markers	12	1,981	3,946	1,912x10 ⁻¹⁰	1,002x10 ⁻⁷	ENSG00000110799
BMP4	Костный морфогенетический белок 4, характерен для ЭПК / bone morphogenetic protein 4/ marker EPC	14	1,773	3,417	9,338x10 ⁻⁸	2,755x10 ⁻⁵	ENSG00000125378

COL4A2	Субъединица A2 основного белка базальной мембраны эндотелия коллагена I типа / subunit A2 of collagen type IV endothelial basement membrane	13	1,562	2,952	7,739x10 ⁻¹³	5,727x10 ⁻¹⁰	ENSG00000134871
COL4A1	Субъединица A1 основного белка базальной мембраны эндотелия коллагена I типа / subunit A1 of collagen type IV endothelial basement membrane	13	1,293	2,450	7,958x10 ⁻¹⁰	3,619x10 ⁻⁷	ENSG00000187498
KDR	Панэндотелиальный маркер, кодирует VEGFR2 / pan-endothelial markers, encodes VEGFR2	4	1,158	2,232	4,885x10 ⁻⁸	1,568x10 ⁻⁵	ENSG00000128052
NOTCH2	Маркер артериальной дифференцировки / arterial endothelial specification marker	1	-1,283	-2,43	1,867x10 ⁻⁶	0,0004	ENSG00000134250
FLT1	Рецептор 1 фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR1) / receptor 1 of vascular endothelial growth factor	13	-1,959	-3,89	3,517x10 ⁻⁸	1,155x10 ⁻⁵	ENSG00000102755
NOS3	Эндотелиальная синтаза азота 3 типа / Endothelial nitric oxide synthase 3	7	-2,305	-4,95	6,462x10 ⁻¹⁴	5,642x10 ⁻¹¹	ENSG00000164867
HEY2	Маркер артериальной дифференцировки / arterial endothelial specification marker	6	-9,030	-522,91	4,521x10 ⁻¹⁰	2,169x10 ⁻⁷	ENSG00000135547
КФЭК в сравнении с HUVEC / CFEC versus HUVEC							
COL1A1	Субъединица A1 основного коллагена I типа ВКМ / subunit A1 of collagen type I of major component of the extracellular matrix	17	9,837	914,625	0,0001	0,028	ENSG00000108821
LYVE1	Маркер лимфатической дифференцировки / lymphatic endothelial lineage markers	11	4,220	18,636	1,971x10 ⁻⁶	0,001	ENSG00000133800

DLL2	Эндотелиальный маркер, является лигандом NOTCH-пути / endothelial marker, ligand of the NOTCH-pathway	15	2,048	4,135	5,053x10 ⁻⁹	3,678x10 ⁻⁶	ENSG00000128917
NOTCH4	Маркер артериальной дифференцировки / arterial endothelial specification marker	6	1,630	3,095	8,118x10 ⁻¹¹	9,58x10 ⁻⁸	ENSG00000204301
VEGFA	Фактор роста эндотелия сосудов A / vascular endothelial growth factor A	6	-2,308	-4,952	1,289x10 ⁻⁵	0,004	ENSG00000112715
CDH2	Маркер мезенхимальных клеток N-кадгерин / Mesenchymal cell marker, encodes N-cadherin	18	-2,933	-7,639	1,138x10 ⁻⁵	0,004	ENSG00000170558
KLF4	Транскрипционный фактор механотрансдукции / transcription factor of mechanotransduction	9	-5,501	-45,286	2,500x10 ⁻⁹	1,864x10 ⁻⁶	ENSG00000136826

(Molecular function) выявил повышенную экспрессию ДЭГ у КФЭК в сравнении с НСАЕС, которые кодируют активность рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста (4 ДЭГ из 6 относящихся к термину). При сравнении КФЭК с НСАЕС не обнаружено статистически значимых различий среди категорий генов, кодирующих клеточные компоненты (Cellular component) и отвечающих за биологические процессы (Biological process).

Кроме того, в дополнении к автоматизированному анализу было проведено мануальное аннотирование дифференциально экспрессированных генов в отношении их функций с позиции биологии эндотелия, которое показало, что КФЭК отличала гиперэкспрессия генов, кодирующих белки, задействованных в процессах развития кровеносных сосудов (5 ДЭГ против 0 у НСАЕС), однако в отношении белков, обеспечивающих целостность эндотелиального барьера, у НСАЕС выявлена гиперэкспрессия у большего количества ДЭГ в сравнении с КФЭК (15 ДЭГ против 8).

В то же время сравнение набора генов КФЭК и HUVEC при проведении мануальной аннотации показало у КФЭК гиперэкспрес-

сию в отношении 19 дифференциально экспрессируемых генов, кодирующих проангиогенные белки, в то время у HUVEC выявлено 6 ДЭГов. Также у КФЭК идентифицировано 4 ДЭГов, способствующих миграции ЭК, в сравнении с 0 повышенных у HUVEC.

Базовый профиль дифференциально экспрессированных генов КФЭК, HUVEC и НСАЕС показывает, что культуре КФЭК свойственен усиленный синтез белков базальной мембраны (коллагена IV типа) и внеклеточного матрикса (коллагена I типа). При этом КФЭК экспрессируют маркеры трех направлений эндотелиальной дифференцировки (артериальной, венозной и лимфатической). Вероятно, КФЭК ближе к HUVEC (261 ДЭГ), чем к НСАЕС (470 ДЭГ) (**рисунок 1**). Однако базовый профиль экспрессии КФЭК минимально отличался от НСАЕС и HUVEC, что делает КФЭК подходящей популяцией для создания тканеинженерных сосудистых протезов.

Результаты протеомного профилирования КФЭК в сравнении с НСАЕС и HUVEC

Выборочный анализ панэндотелиальных маркеров методом традиционного иммуноблоттинга подтвердил эндотелиальный фе-

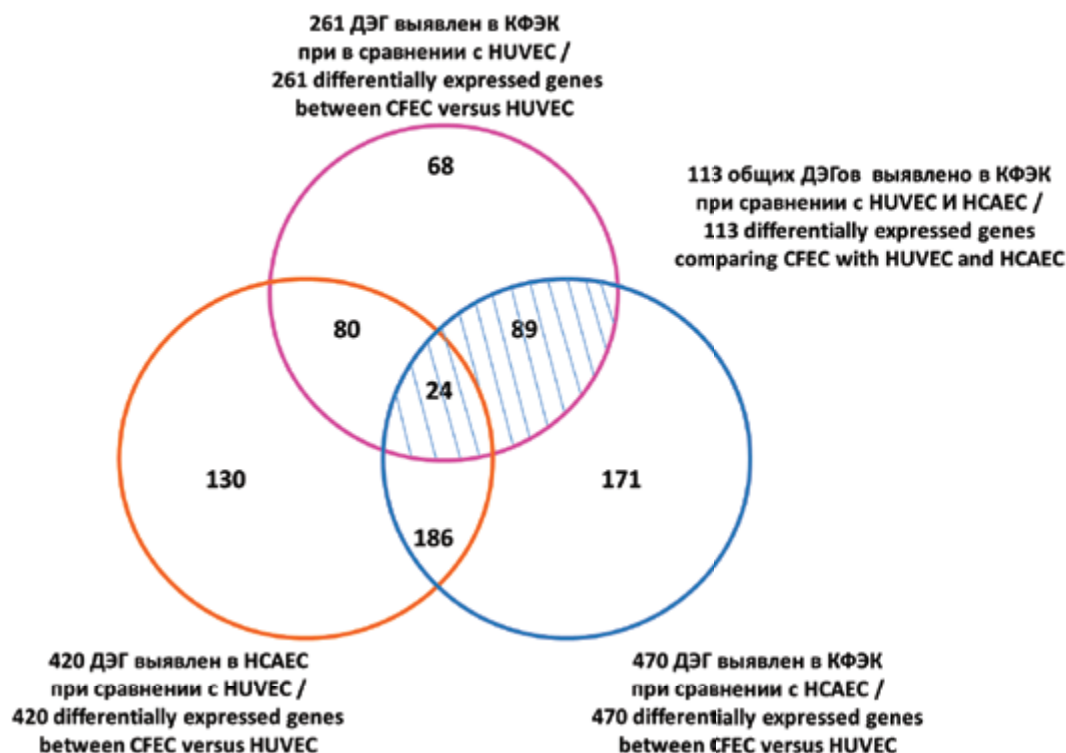


Рисунок 1. Диаграмма Венна дифференциально экспрессируемых генов в популяциях КФЭК, HUVEC и HCAEC.

Figure 1. Venn diagram differentially expressed genes in CFEC, HUVEC and HCAEC.

Панэндотелиальные маркеры / Pan-endothelial markers **Маркеры эндотелиальной спецификации и эндотелиально-мезенхимального перехода / Endothelial lineage and EndoMT markers**

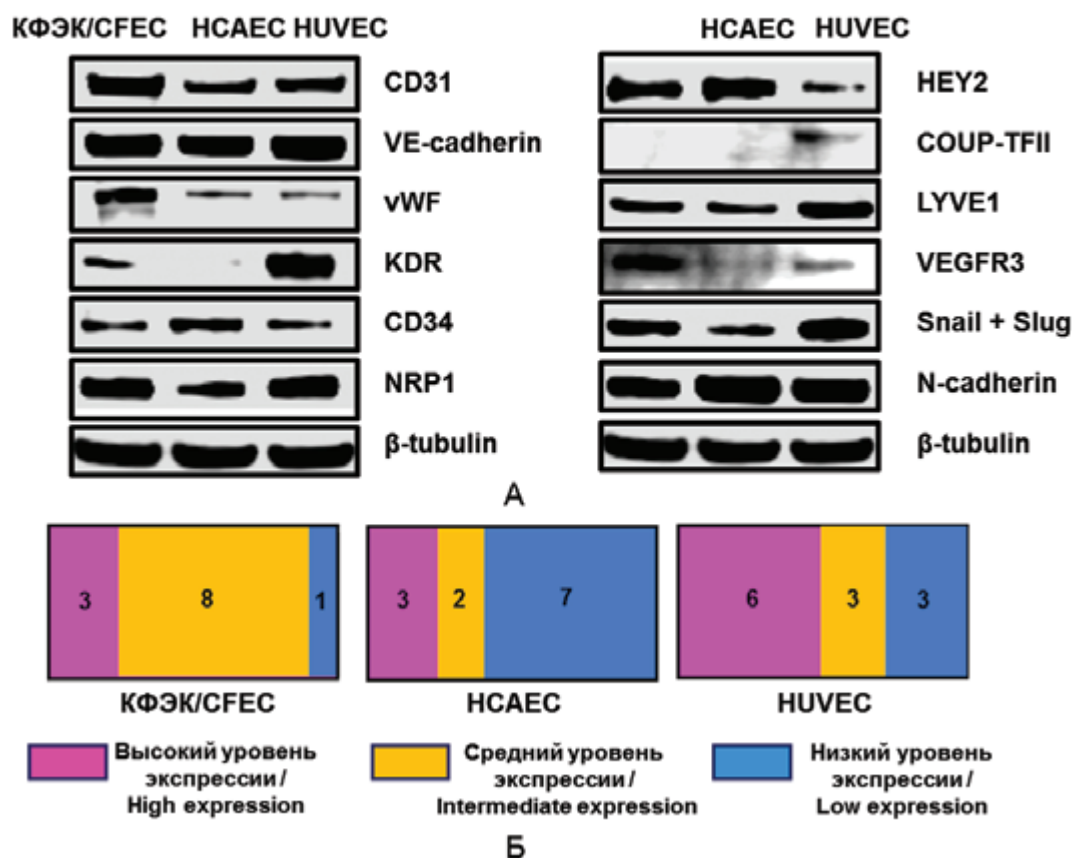


Рисунок 2. Анализ экспрессии панэндотелиальных маркеров, маркеров эндотелиальной спецификации и эндотелиально-мезенхимального перехода в КФЭК в сравнении с HCAEC и HUVEC. А – иммуноблоттинг; Б – количественный подсчет измеренных маркеров эндотелиального фенотипа в отношении их относительной экспрессии в КФЭК, HCAEC и HUVEC.

Figure 2. Analysis of the expression of pan-endothelial markers, markers of endothelial specification and endothelial-mesenchymal transition CFEC in comparison with HCAEC and HUVEC. A – immunoblotting; B – quantification of measured endothelial phenotype markers in terms of their relative expression in CFEC, HCAEC, and HUVEC.

нотип КФЭК, характеризующийся высоким уровнем CD31, VE-кадгерина, KDR/CD309, CD34 и нейропилина-1 (NRP1) (**рисунок 2**). Профиль экспрессии маркеров эндотелиальной спецификации и эндотелиально-мезенхимального перехода свидетельствовал о переходном фенотипе КФЭК с точки зрения промежуточного уровня маркера артериальной эндотелиальной дифференцировки HEY2, маркеров лимфатической эндотелиальной дифференцировки LYVE1 и VEGFR3 и маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода Snail и Slug по сравнению с HCAEC, которые гиперэкспрессировали HEY2 и по сравнению с HUVEC, которые гиперэкспрессировали маркер венозной эндотелиальной дифференцировки COUP-TFII соответственно.

Для валидации результатов полнотранскриптомного секвенирования РНК, выделенной из КФЭК, HCAEC, HUVEC при помощи дот-блоттинга были измерены уровни 55 ангиогенных белков (**рисунок 3**). Для КФЭК была характерна выраженная экспрессия 4 проангиогенных факторов: фактора свертывания крови 3 (TF), гепарин-связывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF), интерлейкина-8

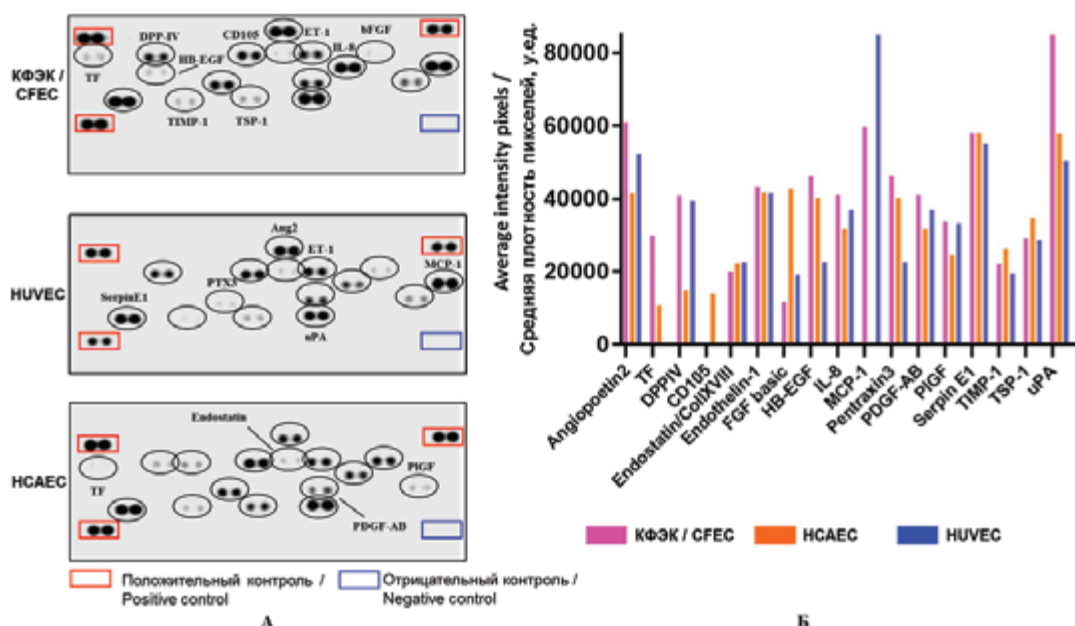
(IL-8), урокиназного активатора плазминогена (uPA), и антиангиогенной молекулы ангиопоэтина-2 (Ang-2), относительно аналогичных белков в других культурах. Уровень экспрессии 10 белков был характерен для всех трех исследуемых эндотелиальных культур и не имел выраженных отличий среди проангиогенных белков таких как: дипептидилпептидаза-4 (DPPIV), эндоглин (CD105), эндотелин-1 (ET-1), интерлейкин-8 (IL-8), тромбоцитарный фактор роста AA/BB (PDGF-AB/PDGF-BB), плацентарный фактор роста (PIGF), ингибитор-1 активатора плазминогена (Sepine E1), так и среди антиангиогенных: эндостатин/коллаген 18 (Endostatin/CollXVIII), тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1), тромбоспондин-1 (TSP-1). HCAEC отличала высокая экспрессия основного фактора роста фибробластов 2 (FGF basic) в 2 раза относительно других культур, а также экспрессия эпидермального фактора роста (EGF), которая выявлена исключительно у HCAEC. Уровень экспрессии моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) варьировал среди исследуемых культур, так наибольший уровень экспрессии выявлен у HUVEC, который превы-

Рисунок 3.

Оценка экспрессии 55 белков, связанных с ангиогенезом человека, в различных эндотелиальных культурах: КФЭК, HCAEC и HUVEC. А – репрезентативные изображения дот-блоттинга; Б – денситометрический анализ измеренных маркеров эндотелиального фенотипа.

Figure 3.

Evaluation of the expression of 55 human angiogenesis-associated proteins in various endothelial cultures: CFEC, HCAEC and HUVEC. A – Representative images of the dot blot; B – Densitometric analysis of measured endothelial phenotype markers.



Примечания: Ang-2 – ангиопоэтин-2; TF – фактор свертывания крови 3; DPPIV – дипептидилпептидаза-4; EGF – эпидермальный фактор роста; CD105 – эндоглин; Endostatin/CollXVIII – эндостатин/коллаген 18; ET-1 – эндотелин-1; bFGF (FGF basic) – фактор роста фибробластов 2; HB-EGF – гепарин-связывающий EGF-подобный фактор роста; IL-8 – интерлейкин-8; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1; PTX3 – пентраксин 3; PDGF-AB/PDGF-BB – фактор роста тромбоцитов AA/BB; PIGF – плацентарный фактор роста; Sepine E1 – ингибитор-1 активатора плазминогена; TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; TSP-1 – тромбоспондин-1; uPA – урокиназный активатор плазминогена.

Note: Ang-2 – Angiopoietin 2; TF – Coagulation factor III; DPPIV – Dipeptidyl peptidase IV; EGF – Epidermal growth factor; CD105 – endoglin; Endostatin/CollXVIII – Endostatin/Collagen XVIII; ET-1 – Endothelin-1; bFGF (FGF basic) – basic fibroblast growth factor; HB-EGF – Heparin-binding EGF-like growth factor; IL-8 – interleukin-8; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1; PTX3 – pentraxin 3; PDGF-AB/PDGF-BB – platelet-derived growth factor AA/BB; PIGF – Placental growth factor; Sepine E1 – plasminogen activator inhibitor-1; TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinase 1; TSP-1 – thrombospondin 1; uPA – urokinase plasminogen activator.

шал данный показатель в 1,5 раза у КФЭК и полностью отсутствовал у НСАЕС.

Обсуждение

Ангиогенез является сложным многоэтапным процессом, обеспечивающим рост и развитие системы кровообращения за счет пролиферации, миграции и проницаемости ЭК, требующим последовательной активации стимулирующих и ингибирующих сигналов [27]. Ангиогенная способность ЭК является основой формирования неоплазмы. Несмотря на сложность, основным путем, регулирующим ангиогенез, являются факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) – ключевой митогенный и хемотаксический фактор и их тирозинкиназные рецепторы. [28] Фактор роста эндотелия сосудов А кодируется одноименным геном VEGFA, индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует миграции клеток, ингибирует апоптоз и индуцирует проницаемость кровеносных сосудов.

Гены, кодирующие рецепторы к различным формам VEGF, опосредуют его функцию в ЭК. Ген KDR кодирует рецептор VEGFR/CD309 для VEGFA, VEGFC и VEGFD. Играет важную роль в регуляции ангиогенеза, развития сосудов, способствует пролиферации, выживанию, миграции и дифференцировке эндотелиальных клеток [29]. Ген FLT1 кодирует рецептор для VEGFA, VEGFB и к плацентарному фактору роста (PGF) необходим для организации кровеносных сосудов [30, 31]. Ген FLT4 кодирует рецептор к VEGFC и VEGFD, а также участвует в лимфангиогенезе и поддержании лимфатического эндотелия. Способствует пролиферации, выживанию и миграции эндотелиальных клеток и регулирует ангиогенное прорастание [32]. Ген NRP2 кодирует нейропептин-2, член семейства рецепторных белков нейропептинов, рецептор к изоформе VEGF-165, участвует в прорастающем ангиогенезе [33, 34]. Гены NOTCH2 и NOTCH4 кодируют рецептор для лигандов Jagged-1, Jagged-2 и Delta-1, DLL4 представляет собой кодирующий дельта-подобный канонический лиганд 4, является лигандом в сигнальном Notch-пути. Активация Notch-пути приводит к отрицательной регуляции пролиферации и миграции ЭК [35].

Ген KLF4 кодирует транскрипционный фактор. Регулирует экспрессию ключевых факторов транскрипции во время эмбрионального

развития. KLF4 является положительным регулятором сигнального пути VEGF и, таким образом, способствует образованию трубчатых структур через активацию передачи сигналов VEGF [36]. Секретируемый белок BMP4 (костный морфогенетический белок 4), кодируемый геном BMP4, член суперсемейства белков TGF- β (трансформирующий фактор роста- β), который активирует как канонический SMAD-зависимый путь, так и альтернативный путь c-Src путем связывания с рецепторным комплексом BMPR1/BMPR2, фосфорилирование SRC, в свою очередь, активирует VEGFR2, что приводит к ангиогенному ответу [37].

В нашем предыдущем исследовании были получены колониеформирующие эндотелиальные клетки (КФЭК), иммунофенотипированы и исследованы их функциональные свойства [24]. Нами была получена культура КФЭК с наибольшей эффективностью при заборе периферической крови во время или сразу после введения катетера при чрескожном коронарном вмешательстве, в сравнении со стандартным забором крови у пациентов с ИБС. Предположительно эффективность получения объясняется механическим повреждением сосудистой стенки и ишемией, вызванной данной процедурой. Источником, вероятно, являются резидентные эндотелиальные прогениторные клетки из прилегающей сосудистой стенки, что подтверждается фенотипом полученной культуры CD31+vWF+CD144+CD146+CD34+/-CD133-CD45-.

В данном исследовании проведена всесторонняя валидация колониеформирующих эндотелиальных клеток на предмет соответствия эндотелиальным клеткам. Выявлено, что КФЭК в зависимости от условий могут быть дифференцированы в артериальный, венозный или лимфатический эндотелий. Интересно, что КФЭК характеризовались более высокой экспрессией гена венозного эндотелиального маркера NRP2 в сравнении с НСАЕС и более высокой экспрессией гена маркера артериальной дифференцировки NOTCH4 в сравнении с HUVEC. Сочетание результатов анализа протеомного профиля ангиогенных молекул методом дот-блоттинга и преимущественно промежуточный уровень маркеров эндотелиальной спецификации и эндотелиально-мезенхимального перехода больше свидетельствуют о промежуточной спецификации КФЭК (между ар-

териальными и венозными эндотелиальными клетками). Можно предположить, что обнаруженная нами гиперэкспрессия у КФЭК генов, кодирующих белки ВКМ, в частности белки базальной мембраны, могут свидетельствовать об усиленном синтезе ВКМ и, как следствие способствовать формированию устойчивой адгезии ЭК, формированию неоинтимы и способствовать эффективной репарации. Гены COL1A1 и COL1A2 кодируют $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепи коллагена I типа, который принадлежит к семейству фибриллярного коллагена и является главным компонентом ВКМ. В свою очередь гены COL4A1 и COL4A2 кодируют $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепи коллагена IV типа, который является основным структурным компонентом базальных мембран и взаимодействует с другими компонентами ВКМ, такими как перлеканы, протеогликаны и ламинины. Коллаген IV типа, посредством взаимодействия с интегринами, индуцирует внутриклеточную передачу сигналов, тем самым способствуя пролиферации эндотелиальных клеток и ингибируя апоптоз [38].

Можно говорить о согласованности данных RNA-seq и протеомного профилирования в отношении переходной эндотелиальной спецификации КФЭК, полученных из мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца. Мануаль-

ное аннотирование ДЭГ показало, что КФЭК сверхэкспрессируют маркеры всех трех спецификаций эндотелиальной дифференцировки (KDR, VWF, CD34, NRP2, FLT4 и LYVE1 по сравнению с HCAEC; NOTCH4, DLL2, и LYVE1 по сравнению с HUVEC).

В целом неоднородность между артериальной и венозной спецификацией эндотелиальных клеток (на уровне транскрипции ниже, чем гетерогенность микрососудистых эндотелиальных клеток в тканях), вероятно, в значительной степени может быть обусловлена органоспецифичностью микроокружения [39, 40].

Заключение

Полученная культура КФЭК характеризуется стабильным эндотелиальным фенотипом, сохранностью ангиогенных свойств, а также характеризуется промежуточной спецификацией между артериальными и венозными эндотелиальными клетками. Таким образом, уникальные свойства КФЭК и возможность их получения из периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца делает КФЭК ценным кандидатом для использования в регенеративной медицине, в том числе при создании персонифицированных клеточнозаселенных сосудистых протезов.

Литература:

1. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S., Wick T.M., Konkle B.A., Schwartz B.S., Barnathan E.S., McCrae K.R., Hug B.A., Schmidt A.M., Stern D.M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527-3561.
2. Niklason L.E., Lawson J.H. Bioengineered human blood vessels. *Science*. 2020;370(6513):eaaw8682. <https://doi.org/10.1126/science.aaw8682>
3. Ardila D.C., Liou J.J., Maestas D., Slepian M.J., Badowski M., Wagner W.R., Harris D., Vande Geest J.P. Surface Modification of Electrospun Scaffolds for Endothelialization of Tissue-Engineered Vascular Grafts Using Human Cord Blood-Derived Endothelial Cells. *J. Clin. Med.* 2019;8(2):185. <https://doi.org/10.3390/jcm8020185>
4. Yoder M.C. Human endothelial progenitor cells. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012;2(7):a006692. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006692>
5. Keighron C., Lyons C.J., Creane M., O'Brien T., Liew A. Recent Advances in Endothelial Progenitor Cells Toward Their Use in Clinical Translation. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018;5:354. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00354>
6. Medina R.J., O'Neill C.L., Sweeney M., Guduric-Fuchs J., Gardiner T.A., Simpson D.A., Stitt A.W. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med. Genomics*. 2010;3:18. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-18>
7. Banno K., Yoder M.C. Tissue regeneration using endothelial colony-forming cells: promising cells for vascular repair. *Pediatr. Res.* 2018;83(1-2):283-290. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.231>
8. Tan W., Boodagh P., Selvakumar P.P., Keyser S. Strategies to counteract adverse remodeling of vascular graft: A 3D view of current graft innovations. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;10:1097334. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1097334>
9. Yoon C.H., Hur J., Park K.W., Kim J.H., Lee C.S., Oh I.Y., Kim T.Y., Cho H.J., Kang H.J., Chae I.H., Yang H.K., Oh B.H., Park Y.B., Kim H.S. Synergistic neovascularization by mixed transplantation of early endothelial progenitor cells and late outgrowth endothelial cells: the role of angiogenic cytokines and matrix metalloproteinases. *Circulation*. 2005;112(11):1618-1627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503433>
10. Medina R.J., Barber C.L., Sabatier F., Dignat-George F., Melero-Martin J.M., Khosrotehrani K., Ohneda O., Randi A.M., Chan J.K.Y., Yamaguchi T., Van Hinsbergh V.W.M., Yoder M.C., Stitt A.W. Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature. *Stem Cells Transl. Med.* 2017;6(5):1316-1320. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0360>
11. Medina R.J., O'Neill C.L., O'Doherty T.M., Knott H., Guduric-Fuchs J., Gardiner T.A., Stitt A.W. Myeloid angiogenic cells act as alternative M2 macrophages and modulate angiogenesis through interleukin-8. *Mol. Med.* 2011;17(9-10):1045-1055. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00129>
12. Gifre-Renom L., Daems M., Luttun A., Jones E.A.V. Organ-Specific Endothelial Cell Differentiation and Impact of Micro-environmental Cues on Endothelial Heterogeneity. *Int. J. Mol. Sci.*

- 2022;23(3):1477. <https://doi.org/10.3390/ijms23031477>
13. 13 Paik D.T., Tian L., Williams I.M., Rhee S., Zhang H., Liu C., Mishra R., Wu S.M., Red-Horse K., Wu J.C. Single-Cell RNA Sequencing Unveils Unique Transcriptomic Signatures of Organ-Specific Endothelial Cells. *Circulation*. 2020;142(19):1848-1862. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041433>
14. 14. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ. Res.* 2007;100(2):158-173. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a>
15. 15. Koenig A.L., Shchukina I., Amrute J., Andhey P.S., Zaitsev K., Lai L., Bajpai G., Bredemeyer A., Smith G., Jones C., Terrebonne E., Rentschler S.L., Artyomov M.N., Lavine K.J. Single-cell transcriptomics reveals cell-type-specific diversification in human heart failure. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2022;1(3):263-280. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00028-6>
16. 16. Abdelgawad M.E., Desterke C., Uzan G., Naserian S. Single-cell transcriptomic profiling and characterization of endothelial progenitor cells: new approach for finding novel markers. *Stem Cell Res. Ther.* 2021;12(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02185-0>
17. 17. Steinle J.J., Meininger C.J., Forough R., Wu G., Wu M.H., Granger H.J. Eph B4 receptor signaling mediates endothelial cell migration and proliferation via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J. Biol. Chem.* 2002;277(46):43830-43835. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207221200>
18. 18. Zhang H.F., Wang Y.L., Tan Y.Z., Wang H.J., Tao P., Zhou P. Enhancement of cardiac lymphangiogenesis by transplantation of CD34+VEGFR-3+ endothelial progenitor cells and sustained release of VEGF-C. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114(6):43. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0752-z>
19. 19. Smadja D.M., Bièche I., Silvestre J.S., Germain S., Cornet A., Laurendeau I., Duong-Van-Huyen J.P., Emmerich J., Vidaud M., Aiach M., Gaussem P. Bone morphogenetic proteins 2 and 4 are selectively expressed by late outgrowth endothelial progenitor cells and promote neoangiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28
20. 20. Obi S., Yamamoto K., Shimizu N., Kumagaya S., Masumura T., Sokabe T., Asahara T., Ando J. Fluid shear stress induces arterial differentiation of endothelial progenitor cells. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009;106(1):203-211. <https://doi.org/10.1152/japphysiol.00197.2008>
21. 21. Muto A., Model L., Ziegler K., Eghbalieh S.D., Dardik A. Mechanisms of vein graft adaptation to the arterial circulation: insights into the neointimal algorithm and management strategies. *Circ. J.* 2010;74(8):1501-1512. <https://doi.org/10.1253/circ.10-0495>
22. 22. Owens C.D., Gasper W.J., Rahman A.S., Conte M.S. Vein graft failure. *J. Vasc. Surg.* 2015;61(1):203-216. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.019>
23. 23. Cai Q., Liao W., Xue F., Wang X., Zhou W., Li Y., Zeng W. Selection of different endothelialization modes and different seed cells for tissue-engineered vascular graft. *Bioact. Mater.* 2021;6(8):2557-2568. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.12.021>
24. 24. Matveeva V., Khanova M., Sardin E., Antonova L., Barbarash O. Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (11): 3453. <https://doi.org/10.3390/ijms19113453>.
25. 25. Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Влияние напряжения сдвига на свойства колониеформирующих эндотелиальных клеток в сравнении с эндотелиальными клетками коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4):90-97. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-90-97>
26. 26. Jaffe E.A., Nachman R.L., Becker C.G., Minick C.R. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. *J. Clin. Invest.* 1973;52(11):2745-2756. <https://doi.org/10.1172/JCI107470>
27. 27. Ucuzian A.A., Greisler H.P. In vitro models of angiogenesis. *World J Surg.* 2007; 31 (4): 654-63. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0763-4>.
28. 28. Inoue M., Itoh H., Ueda M., Naruko T., Kojima A., Komatsu R., Doi K., Ogawa Y., Tamura N., Takaya K., Igaki T., Yamashita J., Chun T.H., Masatsugu K., Becker A.E., Nakao K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation*. 1998; 98 (20): 2108-16. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.20.2108>.
29. 29. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int.* 1999; 56 (3): 794-814. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x>.
30. 30. Fong G.H., Rossant J., Gertsenstein M., Breitman M.L. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature*. 1995; 376 (6535): 66-70. <https://doi.org/10.1038/376066a0>.
31. 31. Nishi J., Minamino T., Miyauchi H., Nojima A., Tateno K., Okada S., Orimo M., Moriya J., Fong G.H., Sunagawa K., Shibuya M., Komuro I. Vascular endothelial growth factor receptor-1 regulates postnatal angiogenesis through inhibition of the excessive activation of Akt. *Circ Res.* 2008; 103 (3): 261-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.174128>.
32. 32. Veikkola T., Jussila L., Makinen T., Karpanen T., Jeltsch M., Petrova T.V., Kubo H., Thurston G., McDonald D.M., Achen M.G., Stacker S.A., Alitalo K. Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice. *EMBO J.* 2001; 20 (6): 1223-1231. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.6.1223>
33. 33. Dallinga M.G., Habani Y.I., Schimmel A.W.M., Dallinga-Thie G.M., van Noorden C.J.F., Klaassen I., Schlingemann R.O. The Role of Heparan Sulfate and Neuropilin 2 in VEGFA Signaling in Human Endothelial Tip Cells and Non-Tip Cells during Angiogenesis In Vitro. *Cells*. 2021;10 (4): 926. <https://doi.org/10.3390/cells10040926>.
34. 34. Evans I.M., Yamaji M., Britton G., Pellet-Many C., Lockie C., Zachary I.C., Frankel P. Neuropilin-1 signaling through p130Cas tyrosine phosphorylation is essential for growth factor-dependent migration of glioma and endothelial cells. *Mol Cell Biol.* 2011; 31 (6): 1174-85. <https://doi.org/10.1128/MCB.00903-10>.
35. 35. Brüttsch R., Liebler S.S., Wüsthube J., Bartol A., Herberich S.E., Adam M.G., Telzerow A., Augustin H.G., Fischer A. Integrin cytoplasmic domain-associated protein-1 attenuates sprouting angiogenesis. *Circ Res.* 2010; 107 (5): 592-601. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217257>.
36. 36. Wang Y., Yang C., Gu Q., Sims M., Gu W., Pfeffer L.M., Yue J. KLF4 Promotes Angiogenesis by Activating VEGF Signaling in Human Retinal Microvascular Endothelial Cells. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0130341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130341>.
37. 37. Rezzola S., Di Somma M., Corsini M., Leali D., Ravelli C., Polli V.A.B., Grillo E., Presta M., Mitola S. VEGFR2 activation mediates the pro-angiogenic activity of BMP4. *Angiogenesis*. 2019; 22 (4): 521-533. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09676-y>.
38. 38. Wang H., Su Y. Collagen IV contributes to nitric oxide-induced angiogenesis of lung endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011; 300 (5): C979-88. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00368.2010>.
39. 39. Kalucka J., de Rooij L.P.M.H., Goveia J., Rohlenova K., Damas S.J., Meta E., Conchinha N.V., Taverna F., Teuwen L.A., Veys K., García-Caballero M., Khan S., Geldhof V., Sokol L., Chen R., Treps L., Borri M., de Zeeuw P., Dubois C., Karakach T.K., Falkenberg K.D., Parys M., Yin X., Vinkier S., Du Y., Fenton R.A., Schoonjans L., Dewerchin M., Eelen G., Thienpont B., Lin L., Bolund L., Li X., Luo Y., Carmeliet P. Single-Cell Transcriptome Atlas of Murine Endothelial Cells. *Cell*. 2020;180(4):764-779.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.015>.
40. 40. Brulois K., Rajaraman A., Szade A., Nordling S., Bogoslowski A., Dermadi D., Rahman M., Kiehl H., O'Hara E., Koning J.J., Kawashima H., Zhou B., Vestweber D., Red-Horse K., Mebius R.E., Adams R.H., Kubes P., Pan J., Butcher E.C. A molecular map of murine lymph node blood vascular endothelium at single cell resolution. *Nat. Commun.* 2020;11(1):3798. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17291-5>

References:

1. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A., Loscalzo J., Zimmerman G.A., McEver R.P., Pober J.S., Wick T.M., Konkle B.A., Schwartz B.S., Barnathan E.S., McCrae K.R., Hug B.A., Schmidt A.M., Stern D.M. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527-3561.
2. Niklason L.E., Lawson J.H. Bioengineered human blood vessels. *Science*. 2020;370(6513):eaaw8682. <https://doi.org/10.1126/science.aaw8682>
3. 3. Ardila D.C., Liou J.J., Maestas D., Slepian M.J., Badowski M., Wagner W.R., Harris D., Vande Geest J.P. Surface Modification of Electrospun Scaffolds for Endothelialization of Tissue-Engineered Vascular Grafts Using Human Cord Blood-Derived Endothelial Cells. *J. Clin. Med.* 2019;8(2):185. <https://doi.org/10.3390/jcm8020185>
4. Yoder M.C. Human endothelial progenitor cells. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012;2(7):a006692. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006692>
5. 5. Keighron C., Lyons C.J., Creane M., O'Brien T., Liew A. Recent Advances in Endothelial Progenitor Cells Toward Their Use in Clinical Translation. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018;5:354. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00354>
6. 6. Medina R.J., O'Neill C.L., Sweeney M., Guduric-Fuchs J., Gardiner T.A., Simpson D.A., Stitt A.W. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med. Genomics*. 2010;3:18. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-18>
7. 7. Banno K., Yoder M.C. Tissue regeneration using endothelial colony-forming cells: promising cells for vascular repair. *Pediatr. Res.* 2018;83(1-2):283-290. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.231>
8. 8. Tan W., Boodagh P., Selvakumar P.P., Keyser S. Strategies to counteract adverse remodeling of vascular graft: A 3D view of current graft innovations. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;10:1097334. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1097334>
9. 9. Yoon C.H., Hur J., Park K.W., Kim J.H., Lee C.S., Oh I.Y., Kim T.Y., Cho H.J., Kang H.J., Chae I.H., Yang H.K., Oh B.H., Park Y.B., Kim H.S. Synergistic neovascularization by mixed transplantation of early endothelial progenitor cells and late outgrowth endothelial cells: the role of angiogenic cytokines and matrix metalloproteinases. *Circulation*. 2005;112(11):1618-1627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503433>
10. 10. Medina R.J., Barber C.L., Sabatier F., Dignat-George F., Melero-Martin J.M., Khosrotehrani K., Ohneda O., Randi A.M., Chan J.K.Y., Yamaguchi T., Van Hinsbergh V.W.M., Yoder M.C., Stitt A.W. Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature. *Stem Cells Transl. Med.* 2017;6(5):1316-1320. <https://doi.org/10.1002/scrm.16-0360>
11. 11. Medina R.J., O'Neill C.L., O'Doherty T.M., Knott H., Guduric-Fuchs J., Gardiner T.A., Stitt A.W. Myeloid angiogenic cells act as alternative M2 macrophages and modulate angiogenesis through interleukin-8. *Mol. Med.* 2011;17(9-10):1045-1055. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00129>
12. 12. Gifre-Renom L., Daems M., Luttun A., Jones E.A.V. Organ-Specific Endothelial Cell Differentiation and Impact of Microenvironmental Cues on Endothelial Heterogeneity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1477. <https://doi.org/10.3390/ijms23031477>
13. 13. Paik D.T., Tian L., Williams I.M., Rhee S., Zhang H., Liu C., Mishra R., Wu S.M., Red-Horse K., Wu J.C. Single-Cell RNA Sequencing Unveils Unique Transcriptomic Signatures of Organ-Specific Endothelial Cells. *Circulation*. 2020;142(19):1848-1862. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041433>
14. 14. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ. Res.* 2007;100(2):158-173. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a>
15. 15. Koenig A.L., Shchukina I., Amrute J., Andhey P.S., Zaitsev K., Lai L., Bajpai G., Bredemeyer A., Smith G., Jones C., Terrebbonne E., Rentschler S.L., Artyomov M.N., Lavine K.J. Single-cell transcriptomics reveals cell-type-specific diversification in human heart failure. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2022;1(3):263-280. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00028-6>
16. 16. Abdelgawad M.E., Desterke C., Uzan G., Naserian S. Single-cell transcriptomic profiling and characterization of endothelial progenitor cells: new approach for finding novel markers. *Stem Cell Res. Ther.* 2021;12(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02185-0>
17. 17. Steinle J.J., Meininger C.J., Forough R., Wu G., Wu M.H., Granger H.J. Eph B4 receptor signaling mediates endothelial cell migration and proliferation via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J. Biol. Chem.* 2002;277(46):43830-43835. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207221200>
18. 18. Zhang H.F., Wang Y.L., Tan Y.Z., Wang H.J., Tao P., Zhou P. Enhancement of cardiac lymphangiogenesis by transplantation of CD34+VEGFR-3+ endothelial progenitor cells and sustained release of VEGF-C. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114(6):43. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0752-z>
19. 19. Smadja D.M., Bièche I., Silvestre J.S., Germain S., Cornet A., Laurendeau I., Duong-Van-Huyen J.P., Emmerich J., Vidaud M., Aiach M., Gaussem P. Bone morphogenetic proteins 2 and 4 are selectively expressed by late outgrowth endothelial progenitor cells and promote neoangiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28
20. 20. Obi S., Yamamoto K., Shimizu N., Kumagaya S., Masumura T., Sokabe T., Asahara T., Ando J. Fluid shear stress induces arterial differentiation of endothelial progenitor cells. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2009;106(1):203-211. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00197.2008>
21. 21. Muto A., Model L., Ziegler K., Eghbali S.D., Dardik A. Mechanisms of vein graft adaptation to the arterial circulation: insights into the neointimal algorithm and management strategies. *Circ. J.* 2010;74(8):1501-1512. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0495>
22. 22. Owens C.D., Gasper W.J., Rahman A.S., Conte M.S. Vein graft failure. *J. Vasc. Surg.* 2015;61(1):203-216. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.019>
23. 23. Cai Q., Liao W., Xue F., Wang X., Zhou W., Li Y., Zeng W. Selection of different endothelialization modes and different seed cells for tissue-engineered vascular graft. *Bioact. Mater.* 2021;6(8):2557-2568. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.12.021>
24. 24. Matveeva V., Khanova M., Sardin E., Antonova L., Barbarash O. Endovascular Interventions Permit Isolation of Endothelial Colony-Forming Cells from Peripheral Blood. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (11): 3453. <https://doi.org/10.3390/ijms19113453>
25. 25. Velikanova E.A., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Antonova L.V. Effects of shear stress on the properties of colonyforming endothelial cells in comparison with coronary artery endothelial cells. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4):90-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-90-97>
26. 26. Jaffe E.A., Nachman R.L., Becker C.G., Minick C.R. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. *J. Clin. Invest.* 1973;52(11):2745-2756. <https://doi.org/10.1172/JCI107470>
27. 27. Ucuzian A.A., Greisler H.P. In vitro models of angiogenesis. *World J Surg.* 2007; 31 (4): 654-63. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0763-4>
28. 28. Inoue M., Itoh H., Ueda M., Naruko T., Kojima A., Komatsu R., Doi K., Ogawa Y., Tamura N., Takaya K., Igaki T., Yamashita J., Chun T.H., Masatsugu K., Becker A.E., Nakao K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation*. 1998; 98 (20): 2108-16. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.20.2108>
29. 29. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int.* 1999; 56 (3): 794-814. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x>
30. 30. Fong G.H., Rossant J., Gertsenstein M., Breitman M.L. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature*. 1995; 376 (6535): 66-70. <https://doi.org/10.1038/376066a0>
31. 31. Nishi J., Minamino T., Miyauchi H., Nojima A., Tateno K., Okada S., Orimo M., Moriya J., Fong G.H., Sunagawa K., Shibuya M., Komuro I. Vascular endothelial growth factor receptor-1 regulates postnatal angiogenesis through inhibition of the excessive activation of Akt. *Circ Res.* 2008; 103 (3): 261-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.174128>
32. 32. Veikkola T., Jussila L., Makinen T., Karpanen T., Jeltsch M., Petrova T.V., Kubo H., Thurston G., McDonald D.M., Achen M.G., Stacker S.A., Alitalo K. Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice. *EMBO J.* 2001; 20 (6): 1223-1231. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.6.1223>
33. 33. Dallinga M.G., Habani Y.I., Schimmel A.W.M., Dallinga-Thie G.M., van Noorden C.J.F., Klaassen I., Schlingemann R.O. The Role of Heparan Sulfate and Neuropilin 2 in VEGFA Signaling in Human Endothelial Tip Cells and Non-Tip Cells during Angiogenesis In Vitro. *Cells*. 2021;10 (4): 926. <https://doi.org/10.3390/cells10040926>
34. 34. Evans I.M., Yamaji M., Britton G., Pellet-Many C., Lockie C., Zachary I.C., Frankel P. Neuropilin-1 signaling through p130Cas tyrosine phosphorylation is essential for growth factor-dependent migration of glioma and endothelial cells. *Mol Cell Biol.* 2011; 31 (6): 1174-85. <https://doi.org/10.1128/MCB.00903-10>
35. 35. Brüttsch R., Liebler S.S., Wüsthube J., Bartol A., Herberich S.E., Adam M.G., Telzerow A., Augustin H.G., Fischer A. Integrin cytoplasmic domain-associated protein-1 attenuates sprouting angiogenesis.

- Circ Res. 2010; 107 (5): 592-601. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.110.217257>.
36. Wang Y., Yang C., Gu Q., Sims M., Gu W., Pfeffer L.M., Yue J. KLF4 Promotes Angiogenesis by Activating VEGF Signaling in Human Retinal Microvascular Endothelial Cells. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0130341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130341>.
37. Rezzola S., Di Somma M., Corsini M., Leali D., Ravelli C., Polli V.A.B., Grillo E., Presta M., Mitola S. VEGFR2 activation mediates the pro-angiogenic activity of BMP4. *Angiogenesis*. 2019; 22 (4): 521-533. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09676-y>.
38. Wang H., Su Y., Collagen IV contributes to nitric oxide-induced angiogenesis of lung endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011; 300 (5): C979-88. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00368.2010>.
39. Kalucka J., de Rooij L.P.M.H., Goveia J., Rohlenova K., Dumas S.J., Meta E., Conchinha N.V., Taverna F., Teuwen L.A., Veys K., García-Caballero M., Khan S., Geldhof V., Sokol L., Chen R., Treps L., Borri M., de Zeeuw P., Dubois C., Karakach T.K., Falkenberg K.D., Parys M., Yin X., Vinckier S., Du Y., Fenton R.A., Schoonjans L., Dewerchin M., Eelen G., Thienpont B., Lin L., Bolund L., Li X., Luo Y., Carmeliet P. Single-Cell Transcriptome Atlas of Murine Endothelial Cells. *Cell*. 2020;180(4):764-779.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.015>.
40. Brulois K., Rajaraman A., Szade A., Nordling S., Bogoslawski A., Dermadi D., Rahman M., Kiefel H., O'Hara E., Koning J.J., Kawashima H., Zhou B., Vestweber D., Red-Horse K., Mebius R.E., Adams R.H., Kubes P., Pan J., Butcher E.C. A molecular map of murine lymph node blood vascular endothelium at single cell resolution. *Nat. Commun*. 2020;11(1):3798. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17291-5>

Сведения об авторах

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8826-9244

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

Вклад в статью: анализ и интерпретация данных исследования, написание соответствующего раздела статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: разработка экспериментального дизайна, выполнение клеточного эксперимента.

ORCID: 0000-0002-4146-3373

Великанова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: выполнение клеточного эксперимента, анализ и интерпретация данных исследования, описание соответствующего раздела статьи.

ORCID: 0000-0002-1079-1956

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: выполнение клеточного эксперимента, описание соответствующего раздела статьи.

ORCID: 0000-0002-2500-2147

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: существенный вклад в дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Authors

Mrs. Mariam Yu. Khanova, Junior Researcher, Laboratory of cells technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: data collection and interpretation, manuscript writing.

ORCID: 0000-0002-8826-9244

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

Contribution: data collection and interpretation, writing of the relevant section of the article, approval of the final version for publication.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Dr. Vera G. Matveeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of cells technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: development of experimental design, performed the cell culture experiment.

ORCID: 0000-0002-4146-3373

Mrs. Elena A. Velikanova, PhD (biology), Researcher, Laboratory of cells technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the cell culture experiment, data collection and interpretation, writing of the relevant section of the article.

ORCID: 0000-0002-1079-1956

Mrs. Evgeniya O. Krivkina, Junior Researcher, Laboratory of cells technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the cell culture experiment, writing of the relevant section of the article.

ORCID: 0000-0002-2500-2147

Prof. Larisa V. Antonova, MD, DSc, Head of Lab of cells technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: significant contribution to study design, approval of the final version for publication.

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Статья поступила: 19.07.2023г.

Принята в печать: 30.11.2023г.

Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Received: 19.07.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.

УДК [61:678]:615.281

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64>

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ ДЕГРАДАЦИИ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ МЕМБРАН С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

КУДРЯВЦЕВА Ю. А.* , КАНОНЫКИНА А. Ю., ЕФРЕМОВА Н. А., КОШЕЛЕВ В. А.

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

При проведении операций на органах брюшной и грудной полости основная доля послеоперационных осложнений представлена образованием спаек или развитием инфекционного процесса, что приводит к снижению качества жизни пациентов, необходимости проведения повторной операции и нередко служат причиной летальных исходов. Решением данной проблемы может стать применение интраоперационно биodeградируемых противоспаечных мембран, обладающих собственной антибактериальной активностью.

Цель. Разработка полимерных противоспаечных мембран с собственной противоспаечной и антибактериальной активностью, оценка их биосовместимости и биodeградации в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы. Мембраны изготовлены методом электроспиннинга из композиции биodeградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) и полилактид-со-гликолид (85:15). Для придания мембране антибактериальных свойств в раствор полимеров добавляли антибиотик Тигацил в различной дозировке – 0,125; 0,25 и 0,5 мг/мл полимерного раствора. Оценивали антибактериальную активность мембран *in vivo*. Изучали физико-механические свойства и оценивали структуру поверхности мембран при помощи сканирующего электронного микроскопа. Биосовместимость и динамику биodeградации оценивали *in vivo* путем имплантации лабораторным животным (крысы) на

сроки 14 суток, 1, 2 и 3 месяца с последующим гистологическим изучением эксплантированных образцов.

Результаты. Полимерные мембраны, изготовленные методом электроспиннинга, без включения Тигацила состоят из нитей, толщина которых составила 1,63 мкм (1,42-2,85 мкм), при включении в состав волокна Тигацила, толщина волокна снижается до 1,2 мкм (0,977 – 1,89 мкм), при этом нити более плотно и упорядоченно расположены. Прочность и модуль упругости мембран с Тигацилом почти в 2 раза выше, чем у образцов без включения препарата. Максимальный антибактериальный эффект был достигнут при дозировке Тигацила 0,5 мг/мл – зона подавления *Staphylococcus aureus* при концентрации Тигацила 0,125 мг/мл составила 146%, 0,25 мг/мл – 152% и при концентрации 0,5 мг/мл – 11,5 мм 177%. Включение Тигацила привело к снижению темпов биodeградации образцов *in vivo*. Образцы подвергались биodeградации без признаков острого и хронического воспаления.

Заключение. Включение Тигацила в состав мембраны придает ей антибактериальные свойства, при этом оптимальная концентрация Тигацила составила 0,5 мг/мл полимерного раствора. Включение Тигацила в состав полимерной композиции оказывает влияние на морфологию мембран, увеличивает прочность и модуль упругости, что привело к снижению темпов деградации при имплан-

Для цитирования:

Кудрявцева Ю. А., Каноникина А. Ю., Ефремова Н. А., Кошелев В. А. Биосовместимость и особенности деградации полимерных противоспаечных мембран с антибактериальной активностью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 54-64. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64>

*Корреспонденцию адресовать:

Кудрявцева Юлия Александровна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, E-mail: kudryavtseva_yulia@list.ru
© Кудрявцева Ю. А. и др.

тации подкожно крысам. Отсутствие признаков воспаления подтверждает биосовместимость разработанных мембран.

Ключевые слова: противоспаечные мембраны, электроспиннинг, биосовместимость, антибактериальные свойства, тигецилин, деградация.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Со-

глашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

ORIGINAL RESEARCH

BIOCOMPATIBILITY AND FEATURES OF DEGRADATION OF POLYMER ANTI-ADJECTION MEMBRANES WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY

YULIYA A. KUDRYAVTSEVA*, ANASTASIA YU. KANONYKINA, NATALIA A. EFREMOVA, VLADISLAV A. KOSHELEV

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

◀ English

When performing operations on the abdominal and thoracic organs, the main share of postoperative complications is represented by the formation of adhesions or the development of an infectious process, which leads to a decrease in the quality of life of patients, the need for reoperation and often causes deaths. A solution to this problem can be the use of intraoperative biodegradable anti-adhesion membranes that have their own antibacterial activity.

Aim. Development of polymer anti-adhesion membranes with their own anti-inflammatory and antibacterial activity, assessment of their biocompatibility and biodegradation in in vivo experiments

Materials and Methods. The membranes are made by electrospinning from a composition of biodegradable polymers: polylactide-co-glycolide

copolymer (50:50) and polylactide-co-glycolide (85:15). To impart antibacterial properties to the membrane, the antibiotic Tigacil was added to the polymer solution in various dosages – 0.125; 0.25 and 0.5 mg/ml polymer solution. The antibacterial activity of the membranes in vivo was assessed. The physical and mechanical properties were studied and the surface structure of the membranes was assessed using a scanning electron microscope. Biocompatibility and dynamics of biodegradation were assessed in vivo by implantation into laboratory animals (rats) for periods of 14 days, 1, 2 and 3 months, followed by histological examination of explanted samples.

Results. Polymer membranes made by electrospinning, without the inclusion of Tigacil, consist of threads whose thickness was 1.63 microns (1.42–2.85 microns); when Tigacil is included in the fiber

For citation:

Yuliya A. Kudryavtseva, Anastasia Yu. Kanonykina, Natalia A. Efremova, Vladislav A. Koshelev. Biocompatibility and features of degradation of polymer anti-adjection membranes with antibacterial activity. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 54–64. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64>

*Corresponding author:

Dr. Yuliya A. Kudryavtseva, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: kudryavtseva_yulia@list.ru
© Prof. Yuliya A. Kudryavtseva, et al.

composition, the fiber thickness decreases to 1.2 microns ($0.977 - 1.89 \mu\text{m}$), while the threads are more densely and orderly located. The strength and elasticity modulus of membranes with Tigacil are almost 2 times higher than those of samples without the inclusion of the drug. The maximum antibacterial effect was achieved at a Tigacil dosage of 0.5 mg/ml – the zone of inhibition of *Staphylococcus aureus* at a Tigacil concentration of 0.125 mg/ml was 146%, 0.25 mg/ml – 152% and at a concentration of 0.5 mg/ml – 11.5 mm 177%. The inclusion of Tigacil led to a decrease in the rate of biodegradation of samples in vivo. The samples underwent biodegradation without signs of acute and chronic inflammation.

Conclusion. The inclusion of Tigacil in the membrane gives it antibacterial properties, and the optimal concentration of Tigacil was 0.5 mg/ml of the polymer solution. The inclusion of Tigacil in the polymer composition affects the morphology of the membranes, increases the strength and elastic modulus, which led to a decrease in the rate of degradation when implanted subcutaneously in rats. The absence of signs of inflammation confirms the biocompatibility of the developed membranes.

Keywords: anti-adhesion membranes, electrospinning, biocompatibility, antibacterial properties, tigecycline, degradation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-2022-1202. The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled “Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population’s well-being”. This initiative was established by the Russian Government’s decree No. 1144-r on May 11, 2022.

Введение

Несмотря на развитие современной медицины, частота послеоперационных осложнений остается высокой. Для операций на органах брюшной и грудной полости основную проблему представляют спаечный и инфекционный процессы [1–6], развитие которых существенно отягощает основное заболевание, удлиняет время пребывания пациента в стационаре, увеличивает стоимость лечения, нередко служит причиной летальных исходов и негативно сказывается на сроках восстановления трудоспособности оперированных больных.

Образование спаек или спаечный процесс снижает качество жизни пациентов, перенесших хирургическое вмешательство. Для кардиохирургических больных спайки представляют опасность в случае проведения повторной операции [7], тогда как для пациентов, перенесших операции на органах брюшной полости, спайки являются причиной кишечной непроходимости, постоянных болей и поводом для дополнительного хирургического вмешательства [2,8].

Инфекционные осложнения представляют серьезную проблему для всех категорий оперативных вмешательств [1,9,10]. Инфицирова-

ние зоны хирургического вмешательства для кардиохирургических операций проявляется в виде развития медиастинита после операций на открытом сердце [11–16]. Согласно литературным данным, стерильная инфекция осложняет течение от 4% до 25% операций на сердце, а летальность, связанная с гнойным медиастинитом, может достигать 32% [11,13,16]. Для абдоминальной хирургии гнойно-воспалительные осложнения особенно значимы и составляют до 67% всех операций, включая госпитальный и поздний послеоперационный периоды [9, 17].

Для профилактики образования спаек в хирургии применяют различные противоспаечные средства – пленки, спреи, гели и т.д. [17–21]. Несмотря на многообразие противоспаечных продуктов на рынке, их эффективность остается невысокой, при этом противоспаечные средства, обладающие собственной антибактериальной активностью, отсутствуют.

Для профилактики инфекционных осложнений активно развивается направление, связанное с созданием шовного материала, обладающего антибактериальными свойствами за счет включения в состав нити антибиотиков или антибактериальных препаратов [22,23]. Анало-

гичный подход может быть использован и при разработке противоспаечных средств, где, помимо разделения раневых поверхностей и снижения риска образования спаек, данные изделия могут одновременно предупреждать развитие инфекции в зоне операции.

Для создания противоспаечных мембран применяют различные технологии, однако стоит отметить перспективность метода электроформования (электроспиннинга). В процессе электроспиннинга из раствора полимера в результате действия электростатических сил формируются микро- и нановолокна, куда, как в депо, можно размещать лекарственные препараты, которые будут пролонгированно выделяться непосредственно в зоне оперативного вмешательства и воздействовать локально. Состав такого изделия должен быть подобран таким образом, чтобы не оказывать негативного влияния на окружающие ткани, т.е. обладать биосовместимостью, деградировать по мере выполнения своей функции и предупреждать развитие воспалительного и инфекционного процессов.

Цель исследования

Разработка полимерных противоспаечных мембран с собственной противовоспалительной и антибактериальной активностью, оценка их биосовместимости и биodeградации в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы

Для изготовления мембран использовали композицию биodeградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20-30 КДа (Новохим, Россия) и полилактид-со-гликолид (85:15) (Sigma-Aldrich, США). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-Гексафторизопропанол (ГФИП, Sigma, США). Готовили исходные растворы: 20% раствор полилактид-со-гликолид (50:50) и 5% раствор полилактид-со-гликолид (85:15), после чего соединяли два приготовленных раствора в соотношении 60% и 40% соответственно. После полного смешивания растворов полимеров добавляли антибиотик Тигацил (PATHEON ITALIA, S.P.A., Италия) для придания мембране антибактериальных свойств. Для этого Тигацил разводили в физрастворе и добавляли в раствор полимера. Для выбора оптимальной дозы антибиотика было выбраны три различные дозировки – 0,125; 0,25 и 0,5 мг/мл полимерного раствора.

Формирование экспериментальных мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanop-01A (MECC Inc., Япония) при подаваемом напряжении 25 кВ и скорости подачи раствора 0,5 мл/ч. В качестве принимающего коллектора использовали поверхность металлического вращающегося со скоростью 200 г/мин штифта диаметром 8 мм. Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см, ширина укладки полимера на металлический штифт составила 100 мм, скорость движения каретки – 30 мм/сек. Диаметр иглы составлял 22G. Все эксперименты проводились при комнатной температуре и относительной влажности воздуха около 30%. Время формирования мембраны – 2 часа. Толщина готовых мембран составила 180–200 мкм.

Оценку структуры поверхности мембран проводили при помощи сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. Перед исследованием образцы протезов размером 0,5×0,5 см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм при использовании системы для напыления EM ACE200 (Leica Mikrosysteme GmbH, Австрия).

Оценку физико-механических свойств образцов проводили на универсальной испытательной машине Zwick/Roell (Германия) путем продольного растяжения образцов в соответствии с требованиями ИСО 2960:1974 «Ткани. Определение прочности на разрыв и растяжения при разрыве. Диафрагмальный метод». Испытания проведены с использованием датчика с номинальной силой 50 Н с пределом допустимой погрешности ±1%, скорость перемещения траверсы при испытании 50 мм/мин. Предел прочности материала оценивали как максимальное напряжение при растяжении (МПа) до начала разрушения. Упруго-деформативные свойства материала оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазонах физиологического давления (80–120 мм рт.ст.).

Для оценки антибактериальной активности противоспаечных мембран, содержащих антибиотик Тигацил, использовали стандартизованную методику определения чувствительности микроорганизмов на основе дисков. В качестве микробиологической нагрузки использовали лабораторный штамм *Staphylococcus*

aureus, как наиболее часто вызывающий инфицирование послеоперационных ран [1]. В условиях аттестованной бактериологической лаборатории был приготовлен агар Мюллера-Хинтона и разлит в стеклянные чашки Петри. Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МкФарланда. В чашки с агаром при комнатной температуре вносили бактериальную суспензию и равномерно разносили по всей площади чашки Петри. После этого на поверхность с бактериями размещали образцы контрольной и опытных групп. Опытный образец представлял собой фрагмент изготовленной мембраны, содержащей Тигацил, в виде круга (диска) диаметром 1 см. В качестве контроля использовали диски из стерильной фильтровальной бумаги аналогичного размера, которые пропитывали свежеприготовленным раствором Тигацила (10 мкл) в концентрации 0,5 мг/мл. Далее все исследуемые чашки Петри с образцами размещали на 24 часа в термостате при 37°C. По истечении времени инкубации оценивали зоны лизиса бактерий.

С целью оценки биосовместимости и динамики биодеградации *in vivo*, исследуемые полимерные образцы были имплантированы подкожно крысам-самцам линии Wistar (масса животных 90-100 г). Исследования проводили согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 10993-6-2011 «Исследование местного действия после имплантации». Все хирургические манипуляции лабораторным животным проводили под ингаляционным наркозом изофлюрана в условиях чистой операционной согласно Межгосударственному стандарту, Руководству по содержанию и уходу за лабораторными животными, с соблюдением Правил содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами ГОСТ 33216-2014, а также с соблюдением правил оборудования помещений и организации процедур ГОСТ 33215-2014.

Образцы биоматериала размером 0,6х0,6 см предварительно подвергали радиационной стерилизации. Шерстяной покров на спине животных тщательно выбривали, область имплантации обрабатывали кожным антисептиком. Затем каждому животному в асептических условиях из отдельных разрезов длиной 0,5 мм справа и слева вдоль позвоночника формировали по 2 подкожных кармана (по одному с каждой стороны от позвоночника). В каждый из

них имплантировали подготовленные образцы – мембраны без лекарственного препарата (ЧП) и мембраны с Тигацилом (ТГ), после чего разрез зашивали нерассасывающимся полиэфирным шовным материалом Лавсан 4,0 (Линтекс, Россия). Всего было прооперировано по 5 животных на каждый срок наблюдения (14 суток, 1, 2 и 3 месяца, n=20).

Удаление образцов производили через 14 суток для оценки реакции окружающих тканей на имплантацию образцов (биосовместимость) и через 1, 2 и 3 месяца – для изучения динамики деградации полимерных образцов. Имплантаты вырезали вместе с образовавшейся капсулой и около 5 мм окружающих неизменных мягких тканей, помещали в формалин и далее изучали гистологическим методом. Подготовка образцов для гистологического изучения проводилась стандартно: обезвреживание в возрастающей концентрации спиртов, заливка в парафин. Далее готовились срезы толщиной 4–5 мкм с помощью ротационного микротомы НМ 325 (Thermo Fisher Scientific, Германия). После размещения на предметном стекле срезы окрашивали Гематоксилин-эозин и по Ван Гизон. Анализ окрашенных образцов осуществляли с использованием светового микроскопа AxioImager.A1 (Zeiss, Германия), обработку изображений производили с помощью программы AxioVision (Zeiss, Германия).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования была проведена оценка оптимального количества Тигацила в мембране. Для этого изучили *in vitro* эффективность мембран с тремя различными концентрациями Тигацила – 0,125; 0,255 и 0,5 мг/мл (полимерного раствора). Результаты оценки антибактериальной активности полученных мембран показали, что максимальный антибактериальный эффект был достигнут при дозировке Тигацила 0,5 мг/мл (раствора полимера). Зона лизиса контрольного образца (**рисунок 1а**) составила 22 мм (220%). Необходимо отметить, что при стерилизации размер образцов уменьшился и составил 6,5 мм в диаметре, поэтому зону подавления в процентном отношении считали относительно последнего значения. Зона подавления *Staphylococcus aureus* при концентрации Тигацила 0,125 мг/мл составила 9,5 мм (146%), 0,25 мг/мл – 9,87 мм (152%) и при концентрации 0,5 мг/мл – 11,5 мм (177%) (**рисунок 1б**). Исходно содержание Тигацила в

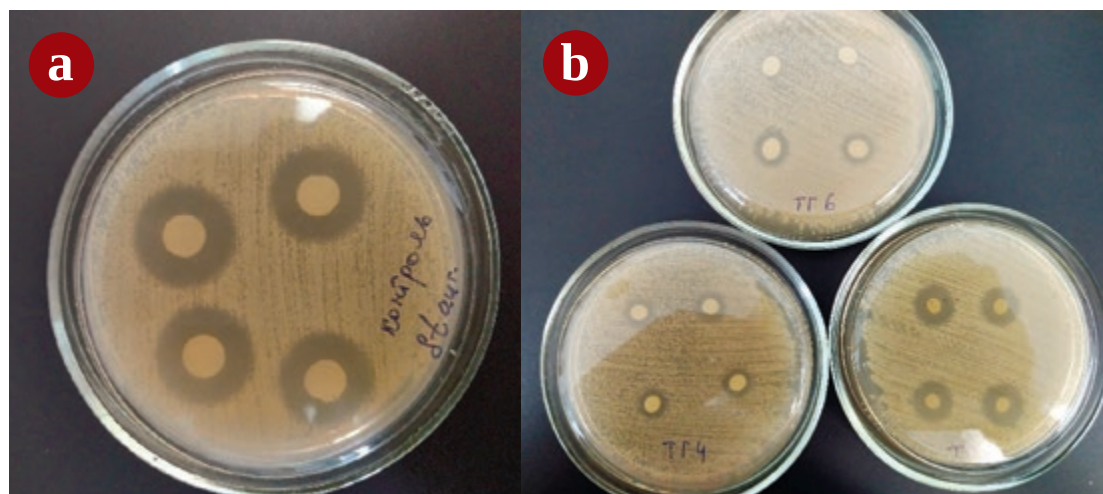


Рисунок 1.
Зона лизиса *Staphylococcus aureus*: а) контроль, б) мембраны с Тигацилом (пояснения: ТГ4 – 0,125 мг/мл; ТГ6 – 0,25 мг/мл, ТГ8 – 0,5 мг/мл).

Figure 1.
Lysis zone of *Staphylococcus aureus*: а) control, б) membranes with Tigacil (explanations: TG4 – 0.125 mg/mL; TG6 – 0.25 mg/mL, TG8 – 0.5 mg/mL)

контрольной группе и опытной группе ТГ8 было одинаковым и равным 0,5 мг/мл (рекомендуемая доза при внутривенном вливании препарата согласно инструкции). Некоторое снижение антибактериальной активности (на 20 %) опытных образцов относительно контрольных связано с влиянием процесса электроспиннинга и последующей стерилизации. Для дальнейших исследований была выбрана концентрация Тигацила 0,5 мг/мл полимерного раствора.

Качество изготовления мембран оценивали при помощи сканирующей электронной микроскопии. Полученные результаты свидетельствуют, что процесс электроспиннинга прошел удовлетворительно – мембрана состоит из нитей различного диаметра, волокна ровные,

без дефектов, хаотично расположены относительно друг друга (**рисунок 2**). В полимерных мембранах без включения Тигацила (**рисунок 2а, б**) медиана толщины нитей составила 1,63 мкм (1,42–2,85 мкм), в мембранах, содержащих Тигацил, – 1,2 мкм (0,977–1,89 мкм), при этом нити более упорядоченно расположены (**рисунок 2с, д**).

Оценка физико-механических свойств мембран показала, что при включении Тигацил в состав волокон привело к достоверному увеличению прочности и упругости образцов, при этом эластичность (удлинение) незначительно снизилась (**таблица 1**). Полученные результаты можно объяснить с учетом данных сканирующей электронной ми-

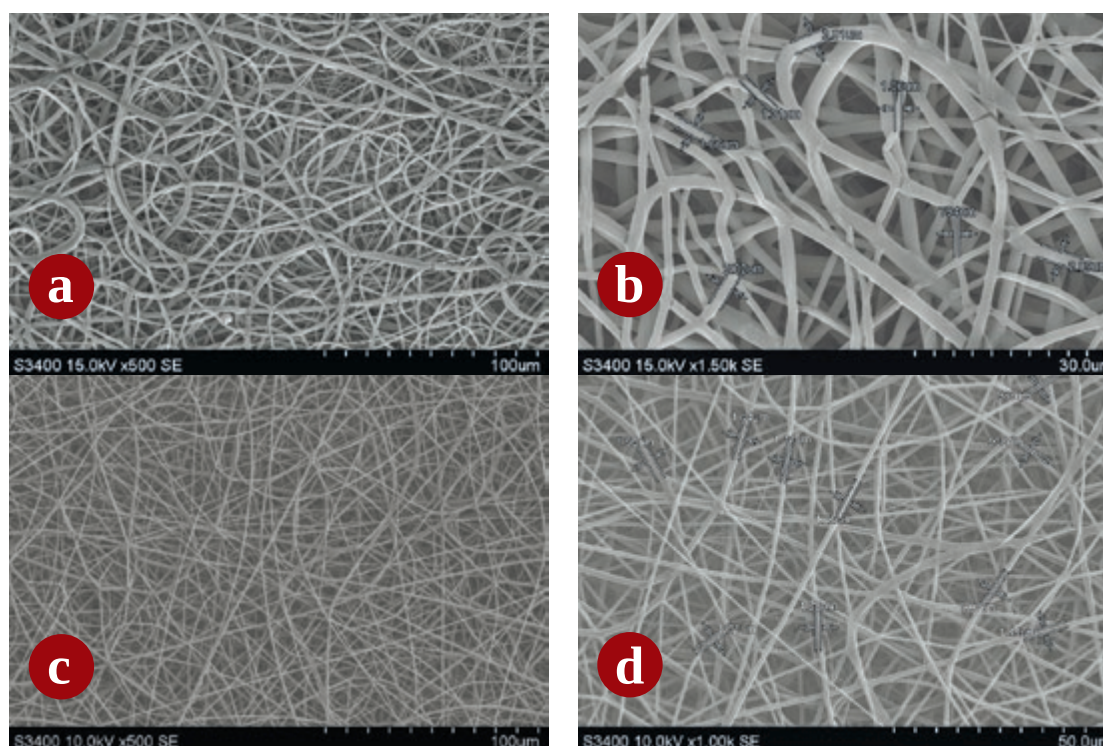


Рисунок 2.
Сканирующая электронная микроскопия поверхности мембран различного состава: а и б – полимерная мембрана без включений, с и д – полимерная мембрана, содержащая Тигацил

Figure 2.
Scanning electron microscopy of membrane surface of different composition: а and б – polymeric membrane without inclusions, с and д – polymeric membrane containing Tigacil

Таблица 1.
Физико-механические свойства полимерных мембран

Table 1.
Physical and mechanical properties of polymer membranes

№	Наименование образца/ Sample name	Прочность, МПа/ Strength, MPa	Эластичность, %/ Elasticity,%	Модуль Юнга (упругость)/ Young's modulus (elasticity)
1	Мембрана полимерная/ Polymeric membrane	2,43±0,03	560,34±10,85	28,19±6,34
2	Мембрана полимерная с ТГ/ Polymeric membrane containing Tigacil	4,50±0,09	519,81±15,96	57,86±8,3
	ρ	0.0001	0.069	0.022

микроскопии – включение Тигацила в состав полимера привело к существенному уменьшению толщины нитей, при этом возросло их количество, что, в конечном итоге, и увеличило прочность готовой мембраны, но при этом также изменило и модуль упругости. В целом полученные количественные показатели упруго-деформативных свойств полимерных противоспаечных мембран являются удовлетворительными

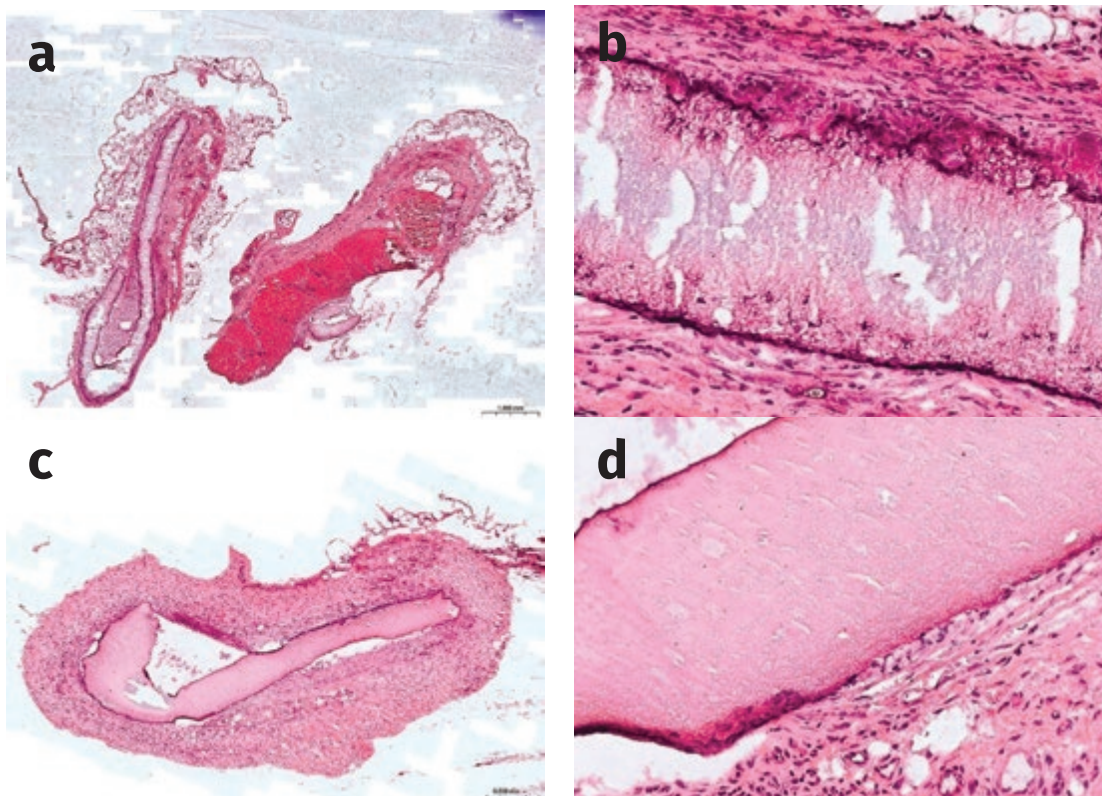
При имплантации мембран лабораторным животным оценивали влияние образцов на окружающие ткани и динамику биodeградации. На всех сроках наблюдения и вывода животных из эксперимента (2 недели, 1, 2 и 3 месяца) макроскопически не отмечено воспалительной реакции на имплантацию мембран. Микроскопически через 14 суток после имплантации отмечены более медленные темпы деграда-

ции образцов мембран, содержащих Тигацил (**рисунок 3**). Вокруг всех образцов визуализируется формирование рыхлой соединительно-тканной капсулы, признаки острого воспаления отсутствуют. При большем увеличении на срезах мембран без Тигацила отмечается активный процесс эрозии поверхности мембраны, скопления клеток макрофагального ряда в местах разрыва мембраны. Вокруг образцов в толще капсулы отмечается умеренная васкуляризация (**рисунок 3а, б**).

В образцах, содержащих Тигацил, признаков активного разрушения мембраны не отмечено, по внешнему краю мембраны визуализируется плотно прилегающий слой клеток макрофагального ряда (**рисунок 3с**). Капсула вокруг образца рыхлая, васкуляризированная. В толще капсулы встречаются одиночные гигантские многоядерные клетки инородного тела (3–4 шт.

Рисунок 3.
Микрофотография гистологических препаратов, срок имплантации 14 суток. Обозначения: а и б – полимерная мембрана без включений; с и d – мембрана, содержащая Тигацил. Увеличение – а и б x 100, б и d x 400. Гематоксиллин-эозин.

Figure 3.
Microphotograph of histologic preparations, implantation period of 14 days. Designations: a and b – polymeric membrane without inclusions; c and d – membrane containing Tigacil. Magnification – a and c x 100, b and d x 400. Hematoxylin-eosin



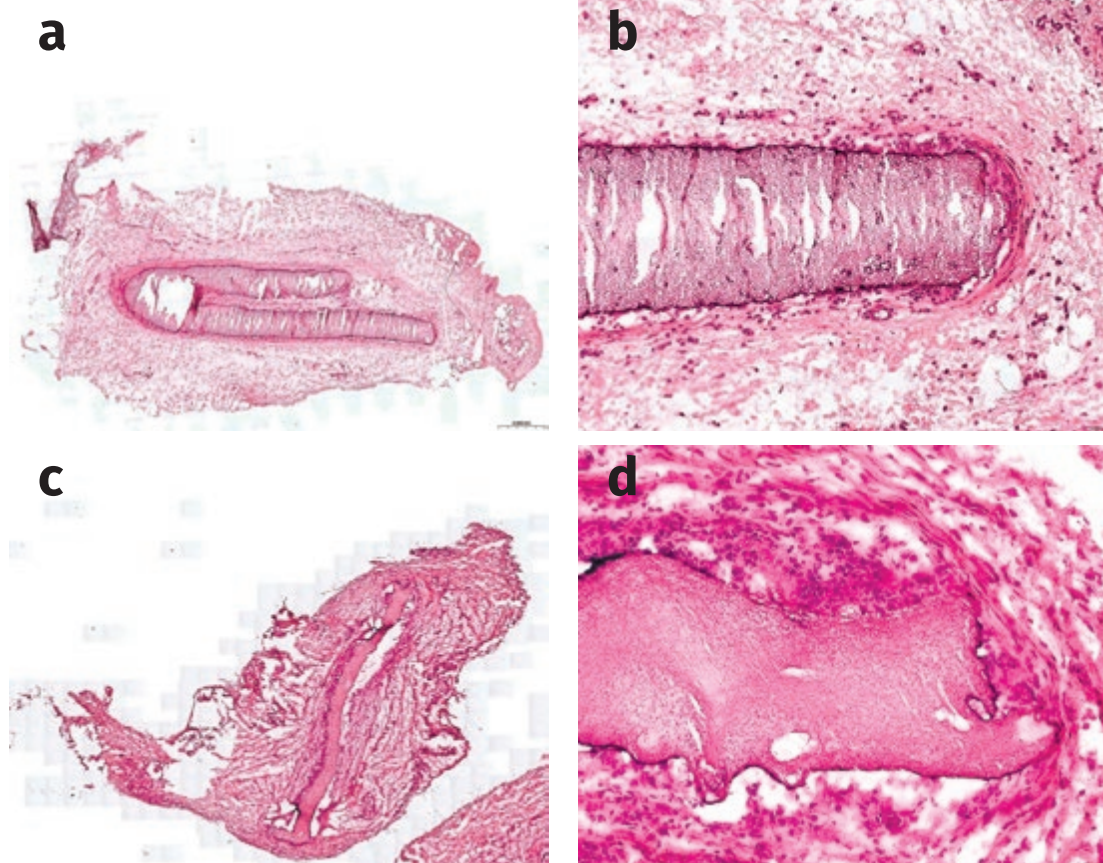


Рисунок 4. Микрофотография гистологических препаратов, срок имплантации 1 месяц. Обозначения: а и b – полимерная мембрана без включений; с и d – мембрана, содержащая Тигацил. Увеличение – а и с x 100, b и d x 400. Гематоксилин-эозин.

Figure 4. Microphotograph of histologic preparations, implantation period of 1 month. Designations: a and b – polymeric membrane without inclusions; c and d – membrane containing Ti-gacil. Magnification – a and c x 100, b and d x 400. Hematoxylin-eosin

на срез).

Через месяц после имплантации сохраняется тенденция к более медленным темпам деградации мембран, нагруженных Тигацилом (**рисунок 4**). По краям мембраны без Тигацила отмечаются углубления, заполненные макрофагами, некоторые проникают глубже, в толщу мембраны, усиливая ее разрушение. Капсула вокруг образца становится более плотной, клеточное наполнение умеренное (**рисунок 4b**). Мембраны с Тигацилом сохраняют целостность, отделены от окружающих тканей тонкой фиброзной капсулой. Внутри капсулы наблюдаются скопления макрофагов и нейтрофилов, что свидетельствует об активном процессе деградации полимерной матрицы (**рисунок 4с, d**).

Через два месяца после имплантации образцы мембран без Тигацила подвергаются дальнейшей интенсивной деградации без признаков хронического воспаления (**рисунок 5a, b**). Вокруг образцов сформирована тонкая соединительно-тканная капсула. Клеточное наполнение слабое и сосредоточено по границе контакта с образцом (**рисунок 5b**). Дальнейшая деградация образцов мембран, содержащих Тигацил, происходила по типу фрагментации (**рисунок**

5 с и d). Образец распался на мелкие фрагменты, которые густо окружены клетками макрофагального ряда, наблюдаем активный процесс биорезорбции полимерной матрицы. Встречаются единичные многоядерные клетки инородного тела.

Через три месяца имплантации образцы мембран без включения Тигацила полностью деградировали и не были обнаружены ни у одного подопытного животного. Образцы с Тигацилом подверглись дальнейшей фрагментации, макроскопически визуализировалось небольшое образование диаметром около 2 мм. Наличие мембраны определяли микроскопически – образцы сильно фрагментированы, окружены клетками макрофагального ряда (**рисунок 6**).

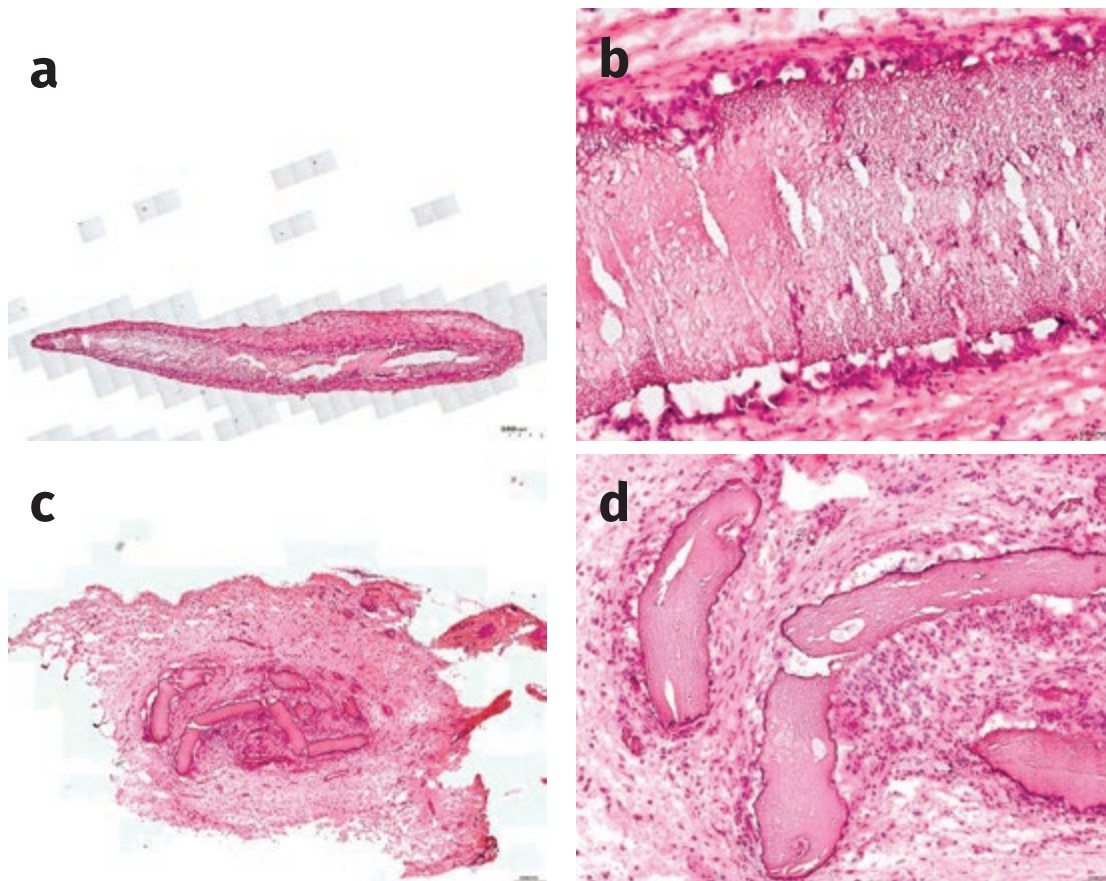
Гистологическая картина, наблюдаемая на всех сроках имплантации, свидетельствует о том, что биodeградация мембран происходила за счет активности макрофагов и ферментативного лизиса. Единичные многоядерные клетки инородного тела на всех сроках имплантации свидетельствуют о минимальной воспалительной реакции, что подтверждает удовлетворительную биосовместимость раз-

Рисунок 5.

Микрофотография гистологических препаратов, срок имплантации 2 месяца. Обозначения: а и б – полимерная мембрана без включений; с и d – мембрана, содержащая Тигацил. Увеличение – а и с x 100, б и d x 400. Гематоксилин-эозин

Figure 5.

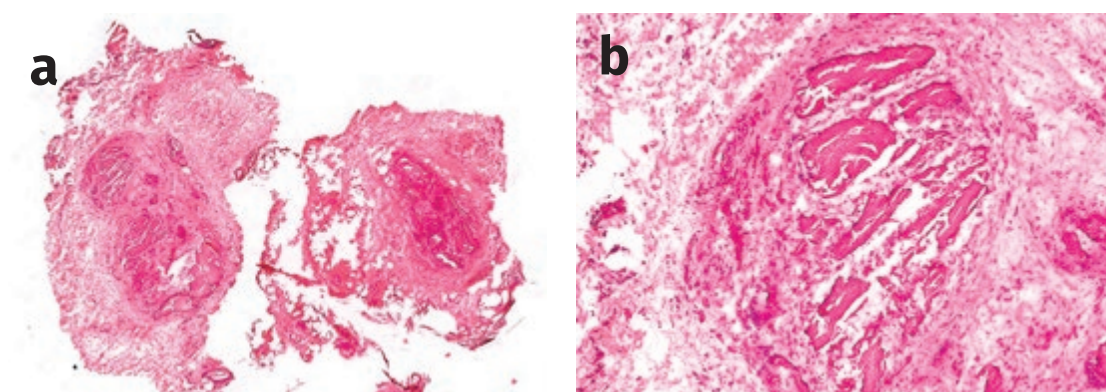
Microphotograph of histologic preparations, implantation period of 2 months. Designations: a and b – polymeric membrane without inclusions; c and d – membrane containing Tigacil. Magnification a and c x 100, b and d x 400. Hematoxylin-eosin

**Рисунок 6.**

Микрофотография гистологических препаратов, срок имплантации 3 месяца. Мембрана, содержащая Тигацил. Увеличение – а x 100, б x 400. Гематоксилин-эозин

Figure 6.

Microphotograph of histologic preparations, implantation period of 3 months. Membrane containing Tigacil. Magnification: a x 100, b x 400. Hematoxylin-eosin



работанных мембран.

Закключение

Проведенные исследования продемонстрировали перспективность выбранного подхода. Антибиотик Тигацил, добавленный в раствор полимеров, сохраняет свою активность после процессе электроспиннинга и этапа стерилизации методом радиоактивного воздействия. Несмотря на то, что антибактериальная активность образцов после всех манипуляций снизилась по сравнению с аналогичной дозировкой свежеприготовленного раствора Тигацила, следует признать антибактериальный эффект мембран удовлетворительным, поскольку мембраны были использованы в

эксперименте через 7 суток после изготовления и сохранили антибактериальную активность.

Включение лекарственного вещества в раствор полимеров, а точнее, жидкой фазы (антибиотик, растворенный в физиологическом растворе), привело к изменению архитектоники сформированной мембраны – волокна формировались тонкие, равномерно и плотно упакованные, что повлекло за собой ряд эффектов – увеличение прочности и модуля упругости. Увеличение модуля упругости характеризует повышение жесткости, что проявилось замедлением темпов биodeградации образцов, имплантированных подкожно крысам. Отличались и процессы деградации образцов без

и с Тигацилом. Более рыхлые и менее прочные образцы полимерных мембран деградировали по эрозивному типу и более быстрыми темпами. Образцы, содержащие Тигацил, подвергались более длительному воздействию со стороны клеток макрофагального ряда, биорезорбция проходила через этап фрагментации образца.

Таким образом, при включении Тигацила в состав полимерной композиции в процессе изготовления мембраны методом электроспиннинга формируются тонкие, плотно упакован-

ные волокна, что сказывается на увеличении прочности и модуля упругости мембраны, а также увеличивает сроки биорезорбции образцов при имплантации подкожно крысам. Отсутствие признаков воспаления подтверждает биосовместимость разработанных мембран. Включение Тигацила в состав мембраны придает ей антибактериальные свойства, которые сохраняются после этапа стерилизации. Оптимальная концентрация Тигацила составляет 0,5 мг/мл полимерного раствора.

Литература :

1. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2018. 72 с.
2. Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н. Спаечная болезнь брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2017;11(4):320-326. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326>
3. Azoury S.C., Norma E.F., Qing L.H., Kevin C.S., Caitlin W.H., Faris K.A., Rodriguez-Unda N.A., Poruk K.E., Cornell P., Burce K.K., Cooney C.M., Nguyen H.T., Eckhauser F.E. Postoperative abdominal wound infection – epidemiology, risk factors, identification, and management. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2015;2:137-148. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S62514>
4. Бокерия Л.А., Сивцев В.С. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. *Анналы хирургии*. 2014;6:7-15.
5. ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and Prevention of Postsurgical Adhesions Revisited. *Ann Surg*. 2016;263(1):12-19. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001286>
6. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. *Анналы хирургии*. 2013;5:15-21.
7. Salminen J.T., Mattila I.P., Punttila J.T., Sairanen H.I. Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2011;12(2):270-272. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.24144>
8. Маркосьян С.А., Лысяков Н.М. Этиология, патогенез и профилактика спаикообразования в абдоминальной хирургии. *Новости хирургии*. 2018;26(6):735-744. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.6.735>
9. Абдоминальная хирургическая инфекция : Российские национальные рекомендации / под. ред. акад. Б.Р. Гельфанда, акад. РАН А.И. Кириенко, проф. Н.Н. Хачатрян. 2-е изд., перераб. и доп. Moscow: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 168 с.
10. Aga E., Keinan-Boker L., Eithan A., Mais T., Rabinovich A., Nassar F. Surgical site infections after abdominal surgery: incidence and risk factors. A prospective cohort study. *Infect. Dis (Lond)*. 2015;47(11):761-767. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1055587>
11. Чернявский А.М., Таркова А.Р., Рузматов Т.М., Морозов С.В., Григорьев И.А. Инфекции в кардиохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(5):64-68. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016564-68>
12. Jayakumar S., Khoynzhad A., Jahangiri M. Surgical Site Infections in Cardiac Surgery. *Crit. Care Clin*. 2020;36(4):581-592. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.06.006>
13. Абакумов М.М. Диагностика и лечение гнойного медиастинита – особая глава в истории хирургии. *Хирургия. Журнал хирургии им. Н.И. Пирогова*. 2019;3(1):105-110. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019031105>
14. Степин А.В. Этиология инфекции области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце: одноцентровое десятилетнее наблюдение. *РМЖ*. 2022;7:2-6.
15. Sahu M.K., Siddharth B., Choudhury A., Vishnubhatla S., Singh S.P., Menon R., Kapoor P.M., Talwar S., Choudhary S., Airan B. Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and their antibiotic resistance patterns in a high volume Cardiac Surgical Intensive Care Unit. *Ann. Card. Anaesth*. 2016;19(2):281-7. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.179625>
16. Park C.B., Suri R.M., Burkhart H.M., Greason K.L., Dearani J.A., Schaff H.V., Sundt T.M. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2010;140(5):1028-1035. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.086>
17. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J. Card. Surg*. 2022;37(1):176-185. <https://doi.org/10.1111/jocs.16062>
18. Хромова В. Н. Постгоспитальные послеоперационные осложнения в абдоминальной хирургии. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2011;2(18):128-135.
19. Рыбаков К.Д., Седнев Г.С., Морозов А.М., Рыжова Т.С., Минакова Ю.Е. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. 29(1):22-28. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-1-22-28>
20. Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А. Кузнецова М.П., Паршаков А.А. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы. *Пермский медицинский журнал*. 2017;XXXIV(2):87-93.
21. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(6-2):125-132. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.6-2.13>
22. Мохов Е.М., Сергеева А.Н. Имплантационная антимикробная профилактика инфекции области хирургического вмешательства. *Сибирское обозрение*. 2017;(3):75-81. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-75-81>
23. Назарчук А.А., Вернигородский С.В., Палий В.Г., Назарчук Г.Г. Экспериментальное исследование эффективности антимикробных хирургических материалов, содержащих декаметоксин. *Новости хирургии*. 2018;26(1):16-23. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.1.16>

References:

1. *Profilaktika infekcij oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva*. Clinical guidelines N. Novgorod: Remedium Privolzh'e, 2018. 72 p. (in Russ).
2. Andreev AA, Ostroushko AP, Sotnikova ES, Kiryanova DV, Britikov VN. Adhesive Disease of the Abdominal Cavity. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2017;10(4):320-326. (in Russ). <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326>
3. Azoury SC, Norma EF, Qing LH, Kevin CS, Caitlin WH, Faris KA, Rodriguez-Unda NA, Poruk KE, Cornell P, Burce KK, Cooney CM, Nguyen HT, Eckhauser FE. Postoperative abdominal wound infection – epidemiology, risk factors, identification, and management. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2015;2:137-148. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S62514>
4. Bockeria LA, Sivtsev VS. Postoperative pericardial adhesion: risk factors, pathogenesis and preventive methods. *Annaly khirurgii*. 2014;6:7-15. (in Russ).
5. ten Broek RP, Bakkum EA, Laarhoven CJ, van Goor H. Epidemiology and Prevention of Postsurgical Adhesions Revisited. *Ann Surg*. 2016;263(1):12-19. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001286>

6. Popov D. A. Postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Annals of Surgery (Russia)* 2013;5:15-21. (in Russ).
7. Salminen JT, Mattila IP, Puntilla JT, Sairanen HI. Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(2):270-272. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.241448>
8. Markosyan SA, Lysakov NM. Etiology, Pathogenesis and Prophylaxis of Adhesions in Abdominal Surgery. *Surgery news.* 2018;26(6):735-744. (In Russ). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.6.735>
9. *Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya* : Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii / BR Gel'fanda, AI Kirienko, NN Khachatryan, editors. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018. 168 p. (in Russ).
10. Aga E, Keinan-Boker L, Eithan A, Mais T, Rabinovich A, Nassar F. Surgical site infections after abdominal surgery: incidence and risk factors. A prospective cohort study. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(11):761-767. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1055587>
11. Cherniavskii AM, Tarkova AR, Ruzmatov TM, Morozov SV, Grigor'ev IA. Infections in cardiac surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016;(5):64-68. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016564-68>
12. Jayakumar S, Khoynezhad A, Jahangiri M. Surgical Site Infections in Cardiac Surgery. *Crit Care Clin.* 2020;36(4):581-592. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.06.006>
13. Abakumov MM. Diagnosis and treatment of suppurative mediastinitis – a special chapter in the history of surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019;3(1):105-110. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019031105>
14. Stepin AV. Etiology of the surgical site infection after open-heart surgery: single-center ten-year follow-up. *RMJ.* 2022;7:2-6. (in Russ).
15. Sahu MK, Siddharth B, Choudhury A, Vishnubhatla S, Singh SP, Menon R, Kapoor PM, Talwar S, Choudhary S, Airan B. Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and their antibiotic resistance patterns in a high volume Cardiac Surgical Intensive Care Unit. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(2):281-287. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.179625>
16. Park CB, Suri RM, Burkhart HM, Greason KL, Dearani JA, Schaff HV, Sundt TM 3rd. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(5):1028-1035. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.086>
17. Head WT, Paladugu N, Kwon JH, Gerry B, Hill MA, Brennan EA, Kavarana MN, Rajab TK. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. *J Card Surg.* 2022;37(1):176-185. <https://doi.org/10.1111/jocs.16062>
18. Khromova VN. Postgospital'nye posleoperatsionnye oslozhneniya v abdominal'noy khirurgii. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2011;2(18):128-135. (in Russ).
19. Rybakov KD, Sednev GS, Morozov AM, Ryzhova TS, Minakova YuYe. /Prevention of the formation of adhesions in the abdominal cavity (literature review)//*Journal of New Medical Technologies.* 2022;1:22-28. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28. (in Russ). <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-1-22-28>
20. Samartsev VA, Kuznetsova MV, Gavrilov VA, Kuznetsova MP, Parshakov AA. Anticommisural barriers in abdominal surgery: up-to-date state of problem. *Perm medical journal.* 2017;XXXIV(2):87-93. (in Russ).
21. Shurygin MG, Shurygina IA. Prospects for prevention of adhesion process during cardiac surgical interventions. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(6-2):125-132. (In Russ). <https://doi.org/10.101010.29413/ABS.2021-6-6-2.13>
22. Mokhov EM, Sergeev AN. Implantation antimicrobial prevention of infection in the surgery intervention area. *Siberian Medical Review.* 2017;(3):75-81. (In Russ). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-75-81>
23. Nazarchuk AA, Vernygorodskiy SV, Palii VG, Nazarchuk GG. Experimental Research of Effectiveness of Antimicrobial Surgical Materials Containing Decamethoxinum. *Novosti Khirurgii.* 2018;26(1):16-23 (In Russ). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.1.16>

Сведения об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук, заведующая отделом экспериментальной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: разработка дизайна исследований, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-6134-7468

Каноникова Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: изготовление мембран, имплантация мембран лабораторным животным, гистологический анализ биоптатов.

ORCID: 0000-0003-2810-3100

Ефремова Наталья Александровна, врач-бактериолог, лаборатория клинической диагностики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: проведение бактериологических исследований, анализ и интерпретация данных.

ORCID: 0009-0007-7750-3940

Коселев Владислав Александрович, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: оценка структуры мембран методом сканирующей электронной микроскопии, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0001-6840-1116

Authors

Prof. Yuliya A. Kudryavtseva, DSc (Biol), Head of the Department of Experimental Medicine, Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: development of research design, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6134-7468

Mrs. Anastasia Yu. Kanonykina, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: membranes fabrication, implantation of membranes in laboratory animals, histological analysis of biopsy specimens.

ORCID: 0000-0003-2810-3100

Dr. Natalia A. Efremova, MD, bacteriologist, clinical diagnostic laboratory, Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: work of bacteriological studies, analysis and interpretation.

ORCID: 0009-0007-7750-3940

Mr. Vladislav A. Koshelev, Junior Research Scientist, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: studying of membrane structure by scanning electron microscopy, analysis of the data obtained.

ORCID: 0000-0001-6840-1116

Статья поступила: 18.11.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 18.11.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК [612.39:613.288](571.13)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-65-72>

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОТРЕБЛЕНИЯ ТРАНС-ИЗОМЕРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НАСЕЛЕНИЕМ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

ЧУБАРОВА А. Д.¹, ТУРЧАНИНОВА М. С.¹, ГОГАДЗЕ Н. В.¹, ВИЛЬМС Е. А.^{1*}, ЩЕРБА Е. В.²¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Оценка содержания транс-изомеров жирных кислот в пищевых продуктах, потребляемых населением Омской области, и величин их фактического потребления.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лабораторных исследований пищевых продуктов из следующих групп: фаст-фуд (гамбургеры, беляши, картофель фри, чипсы); кондитерские изделия; масла, жиры; мясные продукты; молочные продукты (n = 438). В образцах продуктов определялась массовая доля транс-изомеров жирных кислот методом газовой хроматографии. Проведена оценка фактического питания и потребления трансжиров жителями региона с использованием метода анализа частоты потребления пищи (n = 441).

Результаты. Медианное содержание трансжиров в основных группах продуктов составило 0,67% от общего количества жира, что не превышает величины, рекомендуемой ВОЗ. Отмечено снижение содержания транс-изомеров в пищевых продуктах с 2,7% в период 2016–2017 гг. до 1,0 % в 2020–2021 гг. Тем не менее сохраняется существенный риск здоровью, связанный с употреблением транс-изомеров жирных кислот, ввиду высокой доли проб с превышением рекомендуемых уровней (24,5±2,1%), в большей степени риск определялся потреблением кондитерских изделий.

Медиана потребления транс-изомеров жирных кислот в исследуемой популяции составила 1,16 г/сут., что соответствует рекомендуемым нормам. Доля лиц с превышением рекомендуемого потребления составила 10,2%.

Заключение. Результаты свидетельствуют об улучшении ситуации, связанной с потреблением трансжиров в 2016–2021 гг. вследствие ужесточения требований к их содержанию в пищевой продукции. Необходимо проведение дальнейших исследований, связанных с оценкой содержания транс-изомеров жирных кислот в рационе различных групп населения, для выявления групп риска и приоритетных пищевых продуктов – источников трансжиров.

Ключевые слова: трансжиры, транс-изомеры жирных кислот, фастфуд, питание населения, гигиена питания.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

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:

Чубарова А. Д., Турчанинова М. С., Гогадзе Н. В., Вильмс Е. А., Щерба Е. В. Гигиеническая оценка потребления транс-изомеров жирных кислот населением Омской области. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023; 8(4): 65-72. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-65-72>

*Корреспонденцию адресовать:

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

© Чубарова А. Д. и др.

ORIGINAL RESEARCH

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONSUMPTION OF TRANS FATTY ACIDS BY THE POPULATION OF THE OMSK REGION

ARINA D. CHUBAROVA¹, MARIYA S. TURCHANINOVA¹, NATELA V. GOGADZE¹, ELENA A. VILMS^{1*}, ELENA V. SHCHERBA²

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. Assessment of the content of trans-fatty acids in foods consumed by the population of the Omsk region and the values of their actual consumption.

Materials and Methods. The results of laboratory studies of food products from the following groups were analyzed: fast food (hamburgers, french fries, chips); confectionery; oils, fats; meat products; dairy products (n=438). In product samples, the mass fraction of trans-fatty acid isomers was determined by gas chromatography. An assessment was made of the actual nutrition and consumption of trans fats by the inhabitants of the region using the method of analyzing the frequency of food consumption (n=441).

Results. The median content of trans fats in the main food groups was 0.67% of total fat, which does not exceed the values recommended by WHO. There was a decrease in the content of trans-isomers in food products from 2.7% in the period 2016–2017. up to 1.0% in the period 2020–2021. However, there remains a significant health risk associated with the consumption of trans-fatty acids, due to the high proportion of samples exceeding

the recommended levels ($24.5 \pm 2.1\%$), to a greater extent the risk was determined by the consumption of confectionery. The median consumption of TFAs in the study population was 1.16 g, which is in line with the recommended norms. The proportion of people with excess recommended consumption was 10.2%.

Conclusion. The results indicate an improvement in the situation related to the consumption of trans fats in 2016–2021 due to stricter requirements for their content in food products. It is necessary to conduct further research related to the assessment of the content of trans-isomers of fatty acids in the diet of various population groups to identify risk groups and priority food products - sources of trans fats.

Keywords: trans fats, trans-fatty acids, fast food, public nutrition, food hygiene.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

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:

Arina D. Chubarova, Mariya S. Turchaninova, Natela V. Gogadze, Elena A. Vilms, Elena V. Shcherba. Hygienic assessment of the consumption of trans fatty acids by the population of the Omsk region. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 65–72. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-65-72>

*Corresponding author:

Dr. Elena A. Vilms, 12, Lenina Street, Omsk, 644050, Russian Federation, E-mail: wilms26@yandex.ru

© Arina D. Chubarova, et al.

Введение

В последние годы наблюдается тенденция к распространению хронических неинфекционных заболеваний, в связи с чем особое значение придаётся исследованию факторов риска их развития [1,2]. Среди них важную роль играет фак-

тор нездорового питания, способствующий росту метаболических нарушений, развитию диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и ряда других. Отечественными специалистами и экспертами ВОЗ большое внимание уделяется роли жиров, так как они являются продуктами мас-

сового потребления, а также их компонентов в структуре здорового питания, делая акцент на негативное влияние на здоровье человека транс-изомеров жирных кислот (ТИЖК) [3–6].

В настоящее время проблема высокого содержания транс-изомеров в пищевых продуктах стала широко обсуждаемой во всём мире, так как в проведённых крупномасштабных исследованиях была доказана связь потребления трансжиров с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, диабета II типа, ожирения, овуляторного бесплодия, а также заболеваний нервной, эндокринной, иммунной и пищеварительной систем [7–13].

В 2003 году Всемирная организация здравоохранения выпустила рекомендации по снижению потребления ТИЖК до 1% от суточной калорийности рациона, а в 2009 году вышли рекомендации по полному исключению из пищевого рациона ТИЖК промышленного производства [4]. В таких странах, как Канада, США, страны ЕС, Великобритания, Израиль, Аргентина и многие другие, в обязательном порядке на этикетках пищевой продукции указывается содержание трансжиров [14–18]. Что касается Российской Федерации, то до 2018 года действовал Технический регламент Таможенного союза (ТРТС) 024/2011 «Технический регламент на масложировую продукцию», который ограничивал содержание ТИЖК лишь в некоторых видах масло-жировой продукции: твёрдые маргарины и жиры специального назначения (до 20%), заменители молочного жира, мягкие и жидкие маргарины, спреды и топленые смеси растительно-сливочные и растительно-жировые (до 8%); в остальных видах масло-жировой продукции содержание трансжиров не регламентируется. Требование о вынесении на этикетку информации о содержании ТИЖК распространено лишь на масложировую продукцию, для других групп пищевой продукции данная информация в маркировке не является обязательной [8,19,20]. В 2018 году произошла регламентация верхнего предельного уровня ТИЖК в ТРТС 024/2011 «Технический регламент на масложировую продукцию» не более 2% от содержания жира в продукте [20].

Влияние потребления транс-изомеров жирных кислот на здоровье населения активно изучается в зарубежных странах, в нашей стране исследований подобного рода проведено ограниченное количество. Изменения, произошедшие с ужесточением требований технического регламента в 2018 году, также требуют оценки меняющейся ситуа-

ции. Распространенность алиментарно-зависимых болезней не имеет тенденции к снижению, что также обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Оценка содержания транс-изомеров жирных кислот в пищевых продуктах, потребляемых населением Омской области и величин их фактического потребления.

Материалы и методы

В работе представлены результаты определения содержания транс-изомеров жирных кислот в продуктах питания, реализуемых на территории Омской области в период с 2016 по 2021 гг. В ходе исследования были проанализированы результаты лабораторных исследований пищевых продуктов ($n = 438$) из следующих групп: фастфуд ($n = 24$) (в том числе: гамбургеры ($n = 6$), беляши ($n = 6$), картофель фри ($n = 6$), чипсы ($n = 6$)); кондитерские изделия ($n = 22$); масла, жиры ($n = 117$); мясные продукты ($n = 97$); молочные продукты ($n = 178$). Исследования были проведены в аккредитованной лаборатории Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области» методом газовой хроматографии согласно ГОСТ 31754-2012 «Масла растительные, жиры животные и продукты их переработки» и др. Газохроматографический анализ жирнокислотного состава продуктов с определением массовой доли транс-изомеров жирных кислот проводился с использованием газового хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000».

Для оценки фактического потребления транс-изомеров жирных кислот была сформирована репрезентативная выборка жителей Омской области, в количестве 441 человек (184 мужчины и 257 женщин). Учитывалась численность каждой возрастной группы генеральной совокупности (18–29 (35,4%), 30–44 (27,9%), 45–64 (27,9%), 65 лет и старше (8,8%)), соотношение населения по месту проживания (сельское (26,0%), городское (74,0%)), полу (мужчины (41,7%), женщины (58,3%)). Участникам было предложено заполнить форму-опросник частоты потребления пищи [21], включающую в себя список продуктов и блюд, размер порций, число потребляемых порций и категории частоты, с которой продукты могли употребляться в предшествующий исследованию месяц. Анализ потребления транс-жиров проводили расчётным методом с использованием оригинальной, официально зарегистри-

рованной базы данных [22]. Исследование было проведено в 2020–2021 годах.

Полученную информацию обрабатывали с помощью пакета Statistica – 6 (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения признаков проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение количественных показателей отличалось от нормального, в связи с чем применялись методы непараметрической статистики. Для анализа материалов были использованы методы описательной статистики с расчётом медианы, интерквартильного размаха и других показателей. Различия между выборочными долями оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. В **таблице 1** приведены следующие обозначения: M – среднее значение, SE – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение P_{25} , P_{50} , P_{75} – соответственно 25, 50 (медиана), 75 перцентили процентного содержания ТИЖК в исследуемых пробах. Выражением вида $0,11 \pm 0,1\%$ обозначались показатель и стандартная ошибка показателя.

Результаты

По результатам исследования было выявлено, что медианное содержание ТИЖК в продуктах за 6-летний период исследования (2016–2021 гг.) составило 0,67 (0,16–2,0) % от общего количества жирных кислот (**таблица 1**). Данный показатель укладывается в величины, рекомендуемые ВОЗ (не более 2% транс-изомеров от содержания жира в продукте).

Удельный вес проб с превышением рекомендуемого уровня транс-изомеров жирных кислот в среднем составил $24,5 \pm 2,1\%$ (**рисунок 1**). В динамике наблюдалось снижение этого показателя, тенденция к снижению выраженная, статистически значимая ($T_{сн.} = -11,8\%$; $p < 0,05$), причем за исследуемые годы отчётливо определяют-

ся два периода: если в 2016–2017 гг. медиана содержания транс-изомеров составляла 2,7%, то в 2018–2021 гг. этот показатель снизился и составил 0,6%. Такое снижение связано со вступлением с января 2018 года после переходного периода нового норматива содержания транс-изомеров жирных кислот в масложировой продукции (ТРТС 024/2011 «Технический регламент на масложировую продукцию»), теперь содержание транс-изомеров жирных кислот в твердых маргаринах, мягких и жидких маргаринах, заменителях молочного жира, жирах специального назначения должно составлять не более 2,0 процентов от общего содержания жира в пищевом продукте [9]. Однако после резкого снижения числа проб с содержанием ТИЖК более 2% в 2018 году в последующие годы наблюдалось увеличение этого показателя.

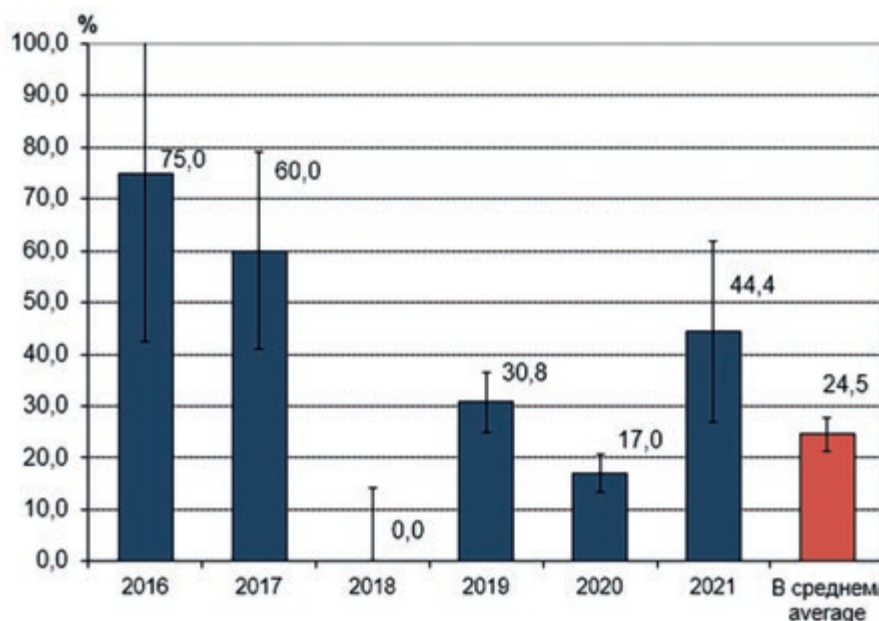
При анализе результатов необходимо учитывать, что в молочных продуктах содержится естественный транс-изомер – вакценовая кислота (11-транс-октадеценная кислота). Она является транс-изомером олеиновой кислоты и предшественником руменовая (9-цис-11-транс-октадекадиеновая), обнаруживается в молочном жире [5]. Но так как вакценовая кислота имеет природное происхождение, негативного воздействия на здоровье она не оказывает. Поэтому для более точной оценки, её содержание в молочных продуктах далее не учитывалось. Таким образом, удельный вес проб с содержанием ТИЖК более 2% с вакценовой кислотой составляет – 24,5%, в то время как без вакценовой кислоты он снижается до 13%.

Наибольшее число проб с превышением массовой доли ТИЖК в 2% было отмечено в группе «кондитерские изделия» и составило $31,8 \pm 9,9\%$, в число приоритетных групп также вошли «фаст-фуд» – продукция и масложировая продукция, где число проб с превышением составило 25,0% и 23,9% соответственно (**рисунок 2**). В груп-

Таблица 1.
Содержание транс-изомеров жирных кислот в исследуемых пробах продуктов за 2016–2021 гг. (в % от общего количества жирных кислот)

Статистические параметры/ Statistical parameters	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Средне-многолетнее/ long-term average
M	2,65	4,18	0,71	1,42	1,31	1,51	1,46
SD	0,66	5,28	0,62	2,06	3,84	1,15	3,28
SE	0,33	1,36	0,19	0,17	0,25	0,27	0,16
P25	2,20	1,14	0,13	0,25	0,13	0,40	0,16
P50	2,70	2,70	0,65	0,91	0,52	1,48	0,67
P75	3,15	5,60	1,02	2,20	1,23	2,20	2,00

Table 1.
The content of trans-fatty acids in the studied samples of products for 2016–2021 (in % of total fatty acids)

**Рисунок 1.**

Удельный вес проб пищевых продуктов, исследованных в Омской области, с содержанием ТИЖК более 2% (2016 - 2021 гг., в %; указан ДИ95%)

Figure 1.

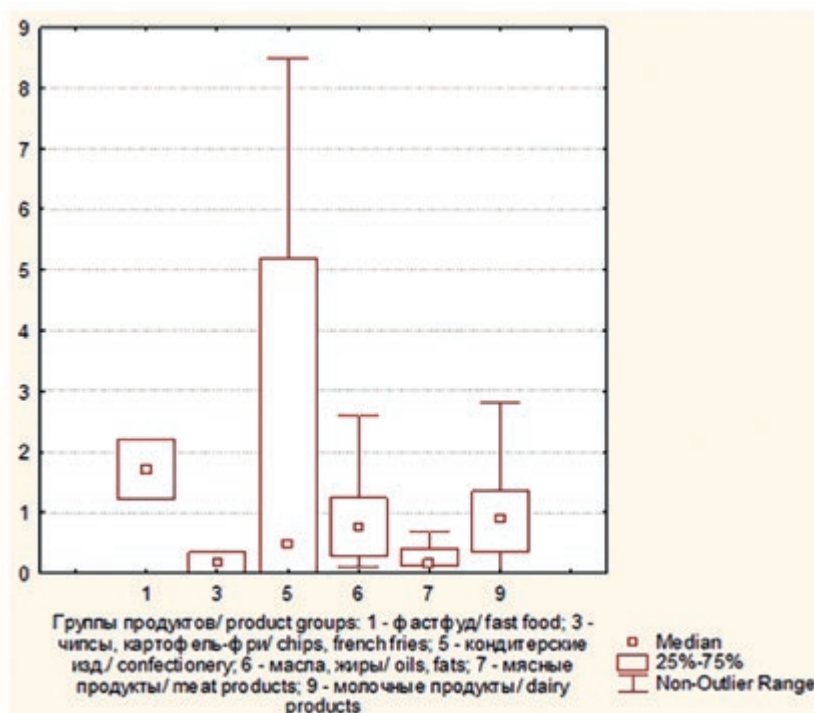
The proportion of food samples studied in the Omsk region, with a TFAs content of more than 2% (2016 - 2021, in%; CI95% is indicated)

пе мясной продукции число проб с превышением массовой доли трансжиров 2% составило $8,2 \pm 2,8\%$, в группе молочных продуктов (без учёта вакценовой кислоты) – $13,6 \pm 2,6\%$.

Учитывая значимость группы «фастфуд»-продукции и массовое потребление, целесообразно детально проанализировать эту группу. По результатам исследований было выявлено, что в среднем в группе число проб с превышением массовой доли транс-изомеров жирных кислот 2% составило $19,8 \pm 3,0\%$. Наибольшие величины были обнаружены в конфетах и сладких кон-

дитерских изделиях – $31,8 \pm 9,0\%$, в число приоритетных вошли также беляши, гамбургеры, картофель-фри, чипсы ($25,0 \pm 15,3\%$) и переработанные молочные продукты (сгущённое молоко, мороженое, глазированные сырки, творожная масса) ($24,5 \pm 4,3\%$) (рисунк 3). Таким образом, три приоритетные группы фастфуда представляли существенный риск для здоровья населения.

Более детально была проанализирована группа переработанных продуктов, так массовая доля ТИЖК в фастфуде молочного происхождения составила $24,5 \pm 4,3\%$, в то время как в натуральной

**Рисунок 2.**

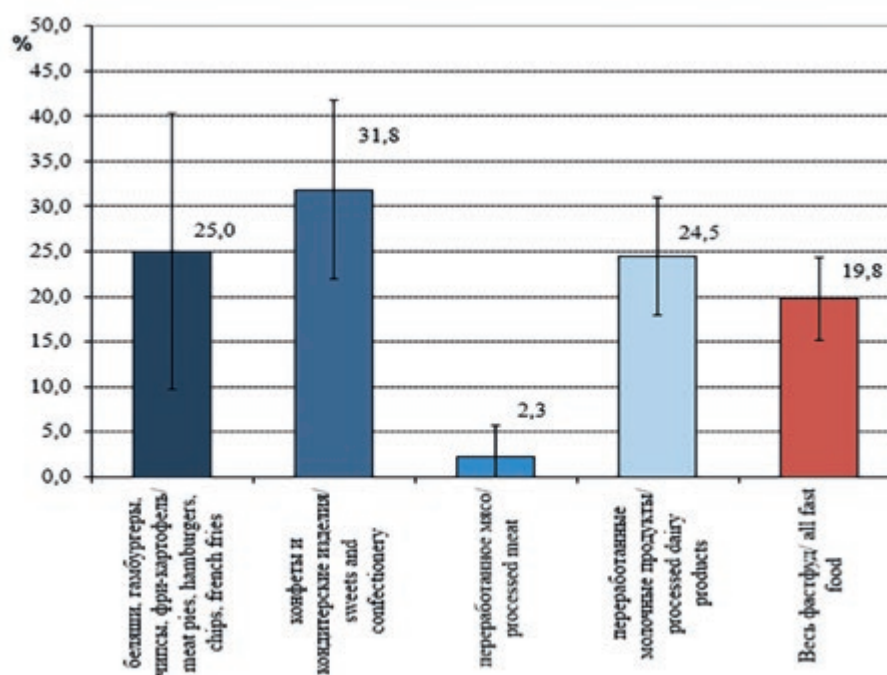
Массовая доля ТИЖК в различных группах продуктов, в % от суммы жирных кислот.

Figure 1.

Mass fraction of TFAs in various product groups, in % of the total fatty acids.

Рисунок 3.
Удельный вес проб
(в %) пищевых про-
дуктов из группы
«фастфуд», исследо-
ванных в Омской об-
ласти, с содержи-
мом ТИЖК > 2%.

Figure 3
The proportion of
samples (in%) of food
products from the
«fast food» group,
studied in the Omsk
region, with a content
of TFAs > 2%.



молочной продукции - $43,6 \pm 5,6\%$. Статистически значимые различия в величинах содержания трансжиров в переработанной молочной продукции по сравнению с обычной могут объясняться возможным добавлением жиров немолочного происхождения.

При анализе фактического питания жителей региона установлено, что медианное значение трансжиров в рационе исследуемой популяции составило $1,16(0,83-1,7)$ г/сутки, что составляет $51,6 \pm 1,31\%$ от рекомендуемых норм. Доля лиц с превышением рекомендуемого уровня потребления транс-изомеров составила 10,2%. Потребление трансжиров мужчинами ($1,38(0,95-1,97)$ г) выше, чем женщинами ($1,05(0,77-1,49)$ г), что связано с большей калорийностью их рациона.

Наибольшее поступление транс-изомеров жирных кислот было установлено с такой продукцией как «молоко и молочная продукция» - $0,488(0,26-0,77)$ г, в группе «кондитерские изделия» - $0,126(0,05-0,29)$ г, «мясо, мясopодукты» - $0,098(0,06-0,17)$ г, «масла, жиры» - $0,097(0,03-0,23)$ г, «хлебобулочные изделия» - $0,073(0,04-0,15)$ г, в группе продуктов, содержащей овощи - $0,014(0,01-0,03)$ г, «каши, макаронные изделия» - $0,012(0,01-0,03)$ г, «рыба и морепродукты» - $0,002(0,00-0,00)$ г.

Обсуждение

Установленная в исследовании наиболее высокая доля ТИЖК в продуктах «кондитерские изделия» и «фаст-фуд» обусловлена тем, что, как правило, при изготовлении данных продуктов ис-

пользуется дешевое сырьё с высоким содержанием транс-жиров. Это является экономически выгодным для производителей, и за счёт низкой цены данная продукция становится доступной для населения, что обуславливает массовость потребления.

Различия в величинах содержания трансжиров в переработанной молочной продукции по сравнению с обычной могут объясняться возможным добавлением жиров немолочного происхождения, что требует проведения дополнительных исследований. В подобных работах при проведении лабораторного исследования молочных продуктов доля ТИЖК в твороге достигала 5,46 %, масле сливочном - 3,76%, сметане - 2,63%, мороженом - 3,54%, маргарине - до 2%. В образцах маргарина содержание транс-жиров находилось в пределах нормы [23]. Также результаты ряда работ свидетельствуют о низкой информированности населения о содержании трансжиров в пищевых продуктах, о рисках, связанных с употреблением таких продуктов [3]. Детально рассматривать исследования, посвященные данному вопросу следует в аспекте периода, когда они были выполнены и действующих в тот момент регламентирующих документов.

Заключение

Содержание транс-изомеров жирных кислот в основных группах пищевых продуктов укладывается в величины, рекомендуемые ВОЗ (до 2%). Сформировавшаяся за последние 5 лет тенденция к снижению содержания ТИЖК связана с ре-

гламентацией верхнего предельного уровня транс-жиров в Техническом регламенте Таможенного союза 024/2011 «Технический регламент на масложировую продукцию» (с 2018 года).

Тем не менее, потенциальный риск, связанный с употреблением ТИЖК, оценивается как существенный, так как в $24,5 \pm 2,1\%$ исследованных проб обнаружено превышение рекомендуемого уровня. В большей степени этот риск определялся потреблением кондитерских изделий.

При оценке фактического питания установлено, что медиана потребления транс-изомеров в исследуемой популяции соответствует рекомендуемым нормам. Доля лиц с превышением рекомендуемого потребления составила 10,2%, наибольшее поступление транс-изомеров жирных кислот было установлено с такой продукцией, как молоко и молочная продукция, а также кондитерские изделия.

Литература:

1. Islam M.A., Amin M.N., Siddiqui S.A., Hossain M.P., Sultana F., Kabir M.R. Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019;13(2):1643-1647. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.033>
2. Oteng A.B., Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv. Nutr.* 2020;11(3):697-708. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz125>
3. Григорьева Н.М., Кулешова М.В. Опасность трансжиров пищи: проблема информированности населения. *Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение.* 2020;4(12):54-58. <https://doi.org/10.24411/2409-4102-2020-10407>
4. Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Лапик И.А. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы. *Вопросы питания.* 2018;87(1):18-27. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10002>
5. Michels N., Specht I.O., Heitmann B.L., Chajès V., Huybrechts I. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2021;79(7):758-776. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa061>
6. Li C., Cobb L.K., Vesper H.W., Asma S. Global Surveillance of trans-Fatty Acids. *Prev. Chronic. Dis.* 2019;16:147. <https://doi.org/10.5888/pcd16.190121>
7. Зайцева Л.В., Бессонов В.В. Влияние транс-изомеров жирных кислот на здоровье человека и пути снижения потребления. *Масла и жиры.* 2022;3:18-22.
8. Pipoyan D., Stepanyan S., Stepanyan S., Beglaryan M., Costantini L., Molinari R., Merendino N. The Effect of Trans Fatty Acids on Human Health: Regulation and Consumption Patterns. *Foods.* 2021;10(10):2452. <https://doi.org/10.3390/foods10102452>
9. Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Дыдыкина И.С., Коваленко А.А. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы питания.* 2020;89(3):114-124. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10035>
10. *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство.* Под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
11. Salemi F., Beigrezaei S., Arabi V., Taghipour Zahir S., Salehi-Abargouei A. Dietary trans fatty acids and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Nutr.* 2023;62(2):563-572. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03034-3>
12. Oteng A.B., Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv. Nutr.* 2020;11(3):697-708. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz125>
13. Zhu Y., Bo Y., Liu Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1035-2>
14. Gotoh N., Yoshinaga K., Kagion S., Katoh Y., Mizuno Y., Beppu F., Nagai T., Mizobe H., Yoshida A., Nagao K. Evaluating the Content and Distribution of Trans Fatty Acid Isomers in Foods Consumed in Japan. *J. Oleo Sci.* 2019;68(2):193-202. <https://doi.org/10.5650/jos.ess18214>
15. Chavasit V., Photi J., Dunkum P., Krassanairawiwong T., Ditmetharaj M., Preecha S., Martinez F. Evolution of Trans-fatty acid consumption in Thailand and strategies for its reduction. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2020;22(8):1347-1354. <https://doi.org/10.1111/jch.13921>
16. Tomé-Carneiro J., Crespo M.C., López de Las Hazas M.C., Visioli F., Dávalos A. Olive oil consumption and its repercussions on lipid metabolism. *Nutr. Rev.* 2020;78(11):952-968. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa014>
17. Marakis G., Kotopoulou S., Proestos C., Skoulika S., Boukouvalas G., Papaioannou A., Mousia Z., Papadimitriou D., Katri E.M., Naska A., Chourdakis M., Zampelas A., Magriplis E. Changes of trans and saturated fatty acid content in savory baked goods from 2015 to 2021 and their effect on consumers' intake using substitution models: A study conducted in Greece. *Am. J. Clin. Nutr.* 2023;S0002-9165(23)66112-X. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.08.014>
18. Nagpal T., Sahu J.K., Khare S.K., Bashir K., Jan K. Trans fatty acids in food: A review on dietary intake, health impact, regulations and alternatives. *J. Food Sci.* 2021;86(12):5159-5174. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15977>
19. Наумова Н.Л., Бец Ю.А. Трансжиры в современных пищевых системах. *Modern Sciens.* 2020;(11-4):36-39.
20. Технический регламент Таможенного союза «Технический регламент на масложировую продукцию» № ТР ТС 024/2011, утверждён Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 года N 883. Ссылка активна на: 10.06.2023. <https://docs.cntd.ru/document/902320571>
21. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Антонова И.В., Козубенко О.В. Оценка роли пищевых и генетических детерминант в формировании риска заболеваний, связанных с нарушением фолатного цикла, у населения Омской области. *Вопросы питания.* 2023;92(2):35-42. DOI 10.33029/0042-8833-2023-92-2-35-42
22. Турчанинов Д.В., Цехановская А.Д., Гогадзе Н.В., Вильмс Е.А., Пермякова Н.Ю., Турчанинова М.С. *Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622828 Российская Федерация.* Содержание транс-изомеров жирных кислот в пищевых продуктах, потребляемых населением Омской области: № 2021622775 : заявл. 29.11.2021; опубл. 08.12.2021; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО ОмГМУ (RU). Ссылка активна на 01.11.2023. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_47433508_54937875.PDF
23. Матвеева Т.А., Резниченко И.Ю. Мониторинг содержания транс-изомеров жирных кислот в молочных продуктах. *Молочная промышленность.* 2021;11:59-61. <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2021-11-59-61>

References:

1. Islam MA, Amin MN, Siddiqui SA, Hossain MP, Sultana F, Kabir MR. Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1643-1647. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.033>
2. Oteng AB, Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv Nutr.* 2020;11(3):697-708. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz125>
3. Grigor'eva NM, Kuleshova MV The danger of trans fats in food: the problem of public awareness. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. Obrazovanie i zdorvoohranenie.* 2020;4(12):54-58 (in Russ). <https://doi.org/10.24411/2409-4102-2020-10407>
4. Isaeva AP, Gapparova KM, Chekhonina YuG, Lapik IA. Free fatty acids and obesity: the state of the problem. *Problems of nutrition.* 2018;87(1):18-27. (in Russ) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10002>
5. Michels N, Specht IO, Heitmann BL, Chajès V, Huybrechts I. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021;79(7):758-776. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa061>
6. Li C, Cobb LK, Vesper HW, Asma S. Global Surveillance of trans-Fatty Acids. *Prev Chronic Dis.* 2019;16:E147. <https://doi.org/10.5888/pcd16.190121>
7. Zaitseva LV, Bessonov VV. The effect of trans fatty acid isomers on human health and ways to reduce consumption. *Oils and fats.* 2022;3:18-22. (in Russ).
8. Pipoyan D, Stepanyan S, Stepanyan S, Beglaryan M, Costantini L,

- Molinari R, Merendino N. The Effect of Trans Fatty Acids on Human Health: Regulation and Consumption Patterns. *Foods*. 2021;10(10):2452. <https://doi.org/10.3390/foods10102452>
9. Smetneva NS, Pogozheva AV, Vasil'ev YuL, Dydykin SS, Dydykina IS, Kovalenko AA. The role of optimal nutrition in the prevention of cardiovascular disease. *Problems of nutrition*. 2020;89(3):114-124. (in Russ). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10035>
 10. Tutel'yan VA, Nikityuka DB., editors. *Nutritsiologiya i klinicheskaya dietologiya: natsional'noe rukovodstvo*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. (in Russ).
 11. Salemi F, Beigrezaei S, Arabi V, Taghipour Zahir S, Salehi-Abargouei A. Dietary trans fatty acids and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2023;62(2):563-572. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03034-3>
 12. Oteng A-B., Kersten S. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv Nutr*. 2020;11(3):697-708. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz125>
 13. Zhu Y, Bo Y, Liu Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1035-2>
 14. Gotoh N, Yoshinaga K, Kagiono S, Katoh Y, Mizuno Y, Beppu F, Nagai T, Mizobe H, Yoshida A, Nagao K. Evaluating the Content and Distribution of Trans Fatty Acid Isomers in Foods Consumed in Japan. *J Oleo Sci*. 2019;68(2):193-202. <https://doi.org/10.5650/jos.ess18214>
 15. Chavasit V, Photi J, Dunkum P, Krassanairawit Wong T, Dittmetharaj M, Preecha S, Martinez F. Evolution of Trans-fatty acid consumption in Thailand and strategies for its reduction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(8):1347-1354. <https://doi.org/10.1111/jch.13921>
 16. Tomé-Carneiro J, Crespo MC, López de Las Hazas MC, Visioli F, Dávalos A. Olive oil consumption and its repercussions on lipid metabolism. *Nutr Rev*. 2020;78(11):952-968. <https://doi.org/10.1093/nutri/nuaa014>
 17. Marakis G, Kotropoulou S, Proestos C, Skoulika S, Boukouvalas G, Papaioannou A, Mousia Z, Papadimitriou D, Katri EM, Naska A, Chourdakis M, Zampelas A, Magriplis E. Changes of trans and saturated fatty acid content in savory baked goods from 2015 to 2021 and their effect on consumers' intake using substitution models: A study conducted in Greece. *Am J Clin Nutr*. 2023;S0002-9165(23)66112-X. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.08.014>
 18. Nagpal T, Sahu JK, Khare SK, Bashir K, Jan K. Trans fatty acids in food: A review on dietary intake, health impact, regulations and alternatives. *J Food Sci*. 2021;86(12):5159-5174. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15977>
 19. Naumova NL, Bec YuA. Transzhiry v sovremennykh pishchevykh sistemakh. *Modern Sciens*. 2020;11(4):36-39. (in Russ).
 20. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza «Tekhnicheskii reglament na maslozhirnyy produkt» № TR TS 024/2011, utverzhden Resheniem Komissii Tamozhennogo soyuza ot 9 dekabrya 2011 goda N 883. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902320571>. Accessed: November 1, 2023.
 21. Vilms EA, Turchaninov DV, Antonova IV, Kozubenko OV. Assessment of the role of nutritional and genetic determinants in the formation of the risk of diseases associated with folate cycle disorders in the population of the Omsk region. *Problems of nutrition*. 2023;92(2):35-42. (in Russ) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-35-42>
 22. Turchaninov DV, Cekhanovskaya AD, Gogadze NV, Vilms EA, Permyakova NYu, Turchaninova MS. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii bazy dannykh № 2021622828 Rossiyskaya Federatsiya*. Soderzhanie trans-izomerov zhimnykh kislot v pishchevykh produktakh, potrebyaemykh naseleniem Omskoy oblasti: № 2021622775 : yayavl. 29.11.2021: opubl. 08.12.2021; yayavitel' i pravoobladatel' FGBOU VO OmGMU (RU). Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_47433508_54937875.PDF Accessed: November 1, 2023.
 23. Matveeva TA, Reznichenko IYu. Monitoring the content of trans-fatty acids in dairy products. *Molochnaya promyshlennost'*. 2021;11:59-61. (in Russ). <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2021-11-59-61>

Сведения об авторах

Чубарова Арина Дмитриевна, ординатор кафедры гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).
Вклад в статью: сбор данных литературы, написание текста.
ORCID: 0000-0001-5054-3941

Турчанинова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).
Вклад в статью: сбор данных, статистическая обработка.
ORCID: 0000-0002-2823-607X

Гогадзе Натэла Валерьяновна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).
Вклад в статью: сбор и обработка данных, редактирование.
ORCID: 0000-0002-7088-4951

Вильмс Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).
Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0002-0263-044X

Щерба Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).
Вклад в статью: статистическая обработка, редактирование.
ORCID: 0000-0002-8199-6289

Authors

Dr. Arina D. Chubarova, MD, resident of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation).
Contribution: literature data collection, text writing.
ORCID: 0000-0001-5054-3941

Dr. Mariya S. Turchaninova, MD, PhD, assistant of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation).
Contribution: data collection, statistical processing.
ORCID: 0000-0002-2823-607X

Dr. Natela V. Gogadze, MD, PhD, assistant of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation).
Contribution: data collection and processing, editing.
ORCID: 0000-0002-7088-4951

Dr. Elena A. Vilms, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation).
Contribution: research concept and design, material collection and data processing, editing, approval of the final version for publication.
ORCID: 0000-0002-0263-044X

Dr. Elena V. Shcherba, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, St. Petersburg State Pediatric Medical University (2, Litovskaya Street, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation).
Contribution: statistical processing, editing.
ORCID: 0000-0002-8199-6289

Статья поступила: 19.07.2023г.

Принята в печать: 30.11.2023г.

Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Received: 19.07.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.

УДК 616.12-089:616-036.2

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-73-84>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В КАРДИОХИРУРГИИ

САДОВНИКОВ Е. Е.^{*}, ПОЦЕЛУЕВ Н. Ю.³, БАРБАРАШ О. Л.², БРУСИНА Е. Б.¹¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Цель. Оценка интенсивности и особенностей проявлений эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в кардиохирургическом стационаре для реализации риск-ориентированной стратегии профилактики.

Материалы и методы. Выполнено описательное сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование эпидемического процесса ИСМП с 2018 по 2022 гг. у пациентов крупного кардиохирургического стационара (n = 6179). Во всех случаях были рассчитаны стратифицированные показатели. Для отображения неизвестных взаимосвязей и составления прогноза выполнен спектральный анализ Фурье с последующим использованием технологии искусственного интеллекта – нейронных сетей.

Результаты. Средний показатель частоты ИСМП за 5-летний период составил 4,22 на 1000 пациенто-дней. В многолетней динамике наблюдалась выраженная тенденция к снижению. Частота ИСМП при операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК) была в 3 раза выше, чем без ИК (4,68 и 1,51 на 1000 пациенто-дней соответственно). Анализом Фурье были выявлены повторяющиеся каждые 10,

20, 30 циклов подъема ИСМП. Цикличность ИСМП в наблюдаемом стационаре обусловлена доминирующей *Klebsiella pneumoniae*. Для других возбудителей такой цикличности выявлено не было. Технология нейросетевого моделирования не выявила нейросетей, пригодных для описания прогноза. *Klebsiella pneumoniae* проявляла свойства, типичные для госпитальной популяции и обусловила 35,49% всех случаев ИСМП, обладала в 74,45% случаев мультирезистентностью к антибиотикам, при этом более половины штаммов имели расширенную резистентность, а 10,21% были панрезистентны. Высокую эпидемическую активность проявлял и *Acinetobacter baumannii*, который вызывал почти пятую часть всех случаев ИСМП, хотя его характеристики резистентности к антимикробным препаратам были менее выражены, чем у *Klebsiella pneumoniae*.

Заключение. Эпидемиологическая характеристика эпидемического процесса ИСМП относится к обязательным компонентам идентификации риска. Выявленные особенности динамики эпидемического процесса ИСМП в кардиохирургическом стационаре, групп и времени риска, структуры и характеристик микробиоты должны быть учтены в системе риск-менеджмента ИСМП.

Для цитирования:

Садовников Е.Е., Поцелуев Н.Ю., Брусиная Е.Б., Барбараш О.Л. Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в кардиохирургии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 73-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-73-84>

*Корреспонденцию адресовать:

Садовников Евгений Евгеньевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: evsadvov1@gmail.com
© Садовников Е.Е. и др.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; кардиохирургия; эпидемиологическое описательное исследование; *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, резистентность к антибиотикам, группы риска.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN CARDIAC SURGERY: EPIDEMIOLOGICAL FEATURES

EVGENY E. SADOVNIKOV^{1*}, NIKOLAY YU. POTSELUEV³, OLGA L. BARBARASH², ELENA B. BRUSINA¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

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

English ►

Abstract

Aim. To identify the epidemiological features of HAIs in all patients admitted for surgery from 2018 to 2022. in a cardiac surgery hospital for the implementation of a risk-based prevention strategy.

Materials and Methods. A descriptive retrospective epidemiological study of the HAI epidemic process was performed from 2018 to 2022. in patients of a large cardiac surgery hospital (n = 6179). Stratified indicators were calculated. To display unknown relationships and make a forecast, Fourier spectral analysis was performed, followed by the use of artificial intelligence technology - neural networks. The STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) tool was used, as well as the StatTech v. 3.0.5.

Results. The average rate of HAIs incidence over a 5-year period was 4.22 per 1000 patient days. We revealed decreasing trend of HAIs. Incidence of HCAI cardiopulmonary bypass surgery (CBS) was 3 times higher than without CBS (4.68 and 1.51 per 1000 patient-days, respectively). Fourier analysis revealed 10, 20, 30 cyclicity due to the dominant *Klebsiella pneumoniae* without the same time-series for other pathogens. The technology of neural network modeling did not reveal neural networks suitable

for describing the forecast. *Klebsiella pneumoniae* showed properties typical of the hospital population and caused 35.49% of all cases of HAIs, had multi-drug resistance to antibiotics in 74.45% of cases, with more than half of the strains having extended resistance, and 10.21% were pan-resistant. *Acinetobacter baumannii* also showed high epidemic activity, causing almost a fifth of all cases of HAIs, although its antimicrobial resistance characteristics were less pronounced than those of *Klebsiella pneumoniae*.

Conclusion. The epidemiological characteristics of the epidemic process of HCAI is one of the mandatory components of risk identification. The identified features of the dynamics of the epidemic process of HCAI in a cardiac surgery hospital, risk groups and time, the structure and characteristics of the microbiota should be taken into account in the HCAI risk management system.

Keywords: healthcare-associated infections; Heart surgery; Epidemiological description study, *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; antibiotic resistance, risk groups.

Conflict of Interest

None declared.

Financing

There was no funding for this project.

For citation:

Evgeny E. Sadovnikov, Nikolay Yu. Potseluev, Elena B. Brusina, Olga L. Barbarash. Current approaches to modeling of epidemic process of non-polio Enterovirus infections. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 73-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-73-84>

*Corresponding author:

Dr. Evgeny E. Sadovnikov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: evsadov1@gmail.com

© Evgeny E. Sadovnikov, et al.

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости в Российской Федерации и часто требуют хирургического вмешательства [1]. В последние 20 лет число операций в условиях искусственного кровообращения увеличилось в 3,7 раза при двукратном росте числа клиник, в которых проводятся открытые вмешательства на сердце и сосудах [2]. Высокая частота коморбидности у пациентов, агрессия медицинского вмешательства, нарушение внешних и внутренних физиологических барьеров организма определяют высокий риск инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [3]. Анализ публикаций свидетельствует о высокой частоте ИСМП после операций на сердце и сосудах, выполняемых в условиях искусственного кровообращения (ИК), однако сравнение этих показателей, как правило, некорректно из-за разных подходов к их расчету [4–7]. Как известно, в мире нет ни одного медицинского учреждения, свободного от риска присоединения ИСМП. При этом эпидемический процесс в значительной степени зависит от локальных условий, особенностей применяемых медицинских технологий, реализуемых программ профилактики. Одним из таких подходов к профилактике ИСМП являются риск-ориентированные технологии. Управление риском в качестве обязательного этапа предполагает его идентификацию, выявление особенностей проявлений эпидемического процесса ИСМП, групп и времени риска [8].

Цель исследования

Оценка интенсивности и особенностей проявлений эпидемического процесса ИСМП в кардиохирургическом стационаре для реализации риск-ориентированной стратегии профилактики.

Материалы и методы

Выполнено описательное сплошное ретроспективное эпидемиологическое исследование эпидемического процесса ИСМП с 2018 по 2022 гг. Всего в исследование включено 6179 пациентов, оперированных по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы. Из них взрослых – 5340 человек (мужчин –

3612, женщин – 1728), детей – 839 (мальчиков – 431, девочек – 408). Для унификации подходов к анализу частоты ИСМП были использованы стандартные эпидемиологические определения случая ИСМП. В исследование включены инфекции области хирургического вмешательства, поствентиляционные инфекции дыхательных путей, посткатетеризационные инфекции кровотока и мочевыводящих путей. Ограничения: не включались случаи заболевания COVID-19. За период наблюдения у 271 пациента было зарегистрировано 350 случаев ИСМП, из них у взрослых – 290 случаев ИСМП (инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) – 79, вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) – 131, катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) – 30, катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей (КАИМП) – 50), у детей – 60 случаев ИСМП (ИОХВ – 8, ВАП – 31, КАИК – 6, КАИМП – 15). Во всех случаях были рассчитаны стратифицированные показатели (частота ИСМП на 1000 пациенто-дней; частота ВАП на 1000 часов ИВЛ; частота КАИК на 1000 дней катетеризации; частота КАИМП на 1000 дней катетеризации). Исследование проводилось в крупном кардиологическом центре. Формирование базы данных проводилось в Microsoft Excel 2016 (Microsoft). Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета статистических программ Statistica версии 10.0.1011.0 (StatSoft) и GraphPad Prism версии 8.0.2 (GraphPad Software). Количественные данные проверяли на нормальность распределения с использованием одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. В случае распределения, отличного от нормального, для выявления статистических различий двух независимых выборок использовали непараметрическую статистику в виде U-критерия Mann-Whitney. Для анализа различий качественных (бинарных) данных использовали χ^2 критерий согласия Pearson с поправкой Yates. Для отображения неизвестных взаимосвязей и изучения цикличности, составления прогноза использовали спектральный анализ Фурье с последующим использованием технологии искусственного интеллекта – нейронных сетей (STATISTICA Automated Neural Networks (SANN), а также программа StatTech v. 3.0.5).

Таблица 1.
Частота ИСМП
в наблюдаемом
стационаре
(2018–2022гг.), ‰.

Table 1.
Incidence of
healthcare-associated
infection (HAI) types
(2018–2022), ‰.

№ п/п	Вид ИСМП/ Type of HAI	Число случаев/ Cases number	Средний показатель, ‰/ Average indicator, ‰	Min-Max	p
1	ИСМП все виды/ HAI, all types	350	4,22*	1,25–9,30	0,0001
2	ВАП/ Ventilator- associated pneumonia (VAP)	162	2,24**	0,49–6,90	0,0001
3.	ИОХВ/ Surgical site infection (SSI)	87	14,08***	5,37–24,65	0,0002
4.	КАИК/ Central line bloodstream infection (CLABSI)	36	1,04****	0,12–2,78	0,0002
5	КАИМП/ Catheter- associated urinary tract infections (CAUTI)	65	4,30****	0,35–13,20	0,0001

Примечание: *частота на 1000 пациенто-дней;
** частота на 1000 часов ИВЛ;
*** частота на 1000 операций;
**** частота на 1000 дней катетеризации.

Note: *rate per 1000 patient days;
** rate per 1000 hours of mechanical ventilation;
*** rate per 1000 operations;
****rate per 1000 days of catheterization.

Результаты

Средний показатель частоты ИСМП за 5-летний период (2018–2022г.) составил 4,22 на 1000 пациенто-дней. Частота инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП), катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК), катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей (КАИМП) представлена в **таблице 1**.

В многолетней динамике (2018–2022 гг.) наблюдалась выраженная тенденция к снижению частоты ИСМП (темп снижения 27%, $p < 0,0001$) и отдельных ее видов (**рисунок 1**). Показатели частоты ИСМП в течение 5-летнего периода отличались в 7,4 раза с максимумом показателя 9,30 ‰ в 2019 году. Характер кривой инцидентности ВАП, КАИК и КАИМП не отличался от таковой для ИСМП, однако показатели КАИК, ВАП и КАИМП по годам отличались в 16,3, 16,04 и 37,7 раза соответственно ($p < 0,0002$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$). Кривая заболеваемости ИОХВ двугорбая, с подъемами в 2019 и 2021 годах. Различие частоты ИОХВ по годам было меньше выражено: максимальные и минимальные значения показателей различались 3,2 раза ($p < 0,0002$).

Во внутригодовой динамике частота ИСМП выше среднего уровня отмечалась в феврале (94,38%), июне (18,74%), июле (14,70%), августе (30,62%). Рост ИСМП в феврале обусловлен КАИМП, преимущественно вызванными *Klebsiella pneumoniae*, и в меньшей сте-

пени ИОХВ и КАИК. Второй подъем с июня по август связан с ВАП, обусловленных *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* (**рисунок 2**).

У детей ИСМП присоединялись чаще, чем у взрослых. Частота ИСМП у взрослых составила 4,06‰, у детей – 5,24‰, $p = 0,0450$. Максимальный показатель как у взрослых, так и у детей наблюдался в 2019 году, однако у детей был в 1,75 раза выше ($p = 0,04$). В многолетней динамике наблюдались одинаково выраженные тенденции к снижению, у детей Т сниж 50% ($p < 0,0001$) и у взрослых – Т сниж 37% ($p < 0,0001$) соответственно (**таблица 2**).

Частота ИСМП при операциях в условиях искусственного кровообращения была в 3 раза выше, чем при проведении операций без подключения к аппарату искусственного кровообращения (ОШ = 3,11 ДИ 95% [1,95 – 5,031], $p = 0,0001$), **таблица 3**.

Наиболее часто ИСМП присоединялись после проведения комбинированных оперативных вмешательств (8,08 на 1 тыс. пациенто-дней, ОШ = 2,01 ДИ 95% [1,57–2,57], $p = 0,0001$). Частота ИСМП при операциях на клапанном аппарате и при врожденных пороках сердца составила 5,64 и 5,33 на 1 тыс. пациенто-дней ($p = 0,0005$ и $0,0180$ соответственно), **таблица 4**.

Анализом Фурье были выявлены повторяющиеся каждые 10, 20, 30 циклов подъемы ИСМП. Цикличность ИСМП в наблюдаемом стационаре обусловлена доминирующей

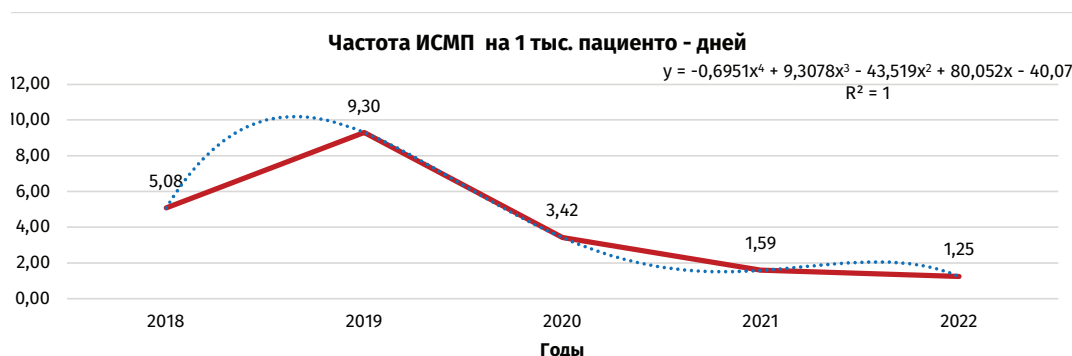
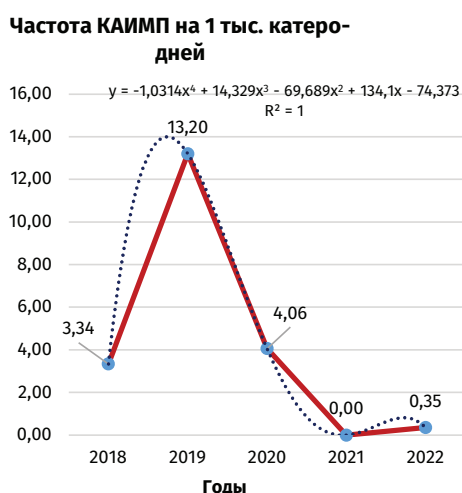
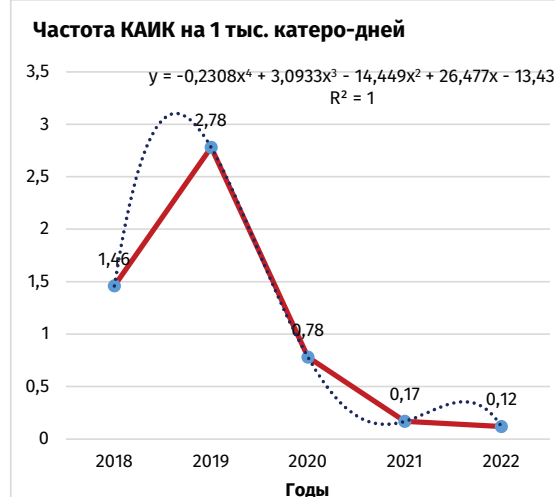
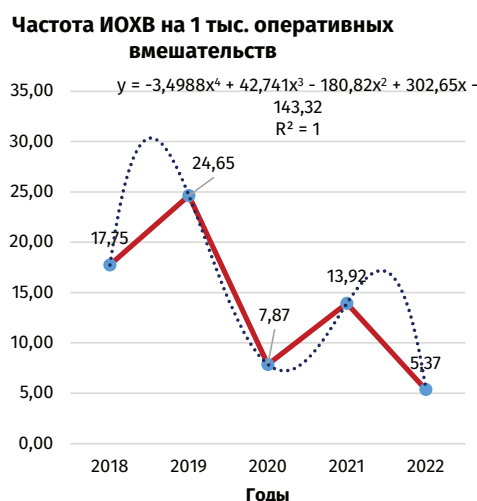
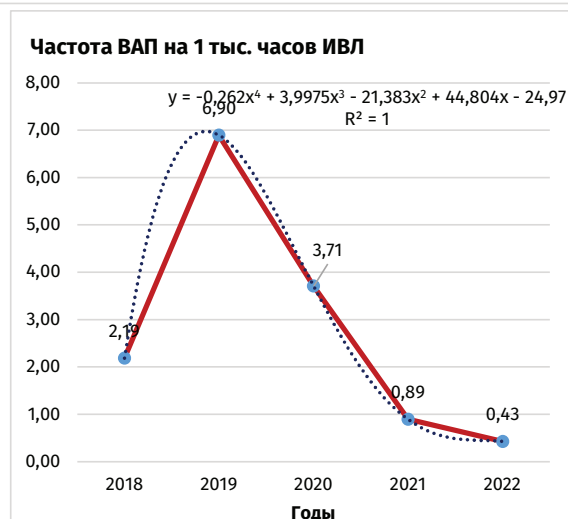


Рисунок 1.
Динамика ИСМП
в наблюдаемом
кардиохирургическом
стационаре
(2018-2022гг.).

Figure 1.
Trend of HAIs
in the observed
cardiosurgical
hospital (2018-2022).
participants.



Klebsiella pneumoniae. Для других возбудителей такой цикличности выявлено не было (**рисунок 3**). Технология нейросетевого моделирования не выявила нейросетей, пригодных для описания прогноза.

В структуре возбудителей ИСМП ($n = 386$), выделенных от пациентов кардиохирургического профиля, доминировали *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, доли которых составили 35,49% и 18,39% соответственно (**рисунок 4**).

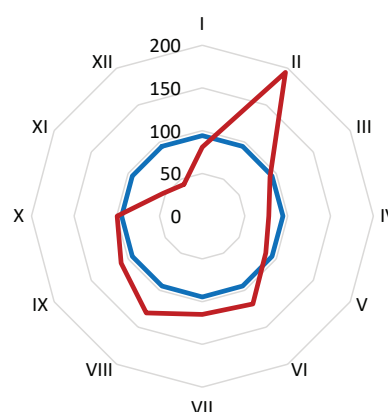


Рисунок 2.
Внутригодовая динамика ИСМП в наблюдаемом кардиохирургическом стационаре (2018 – 2022 гг.).

Figure 2.
Seasonal subseries plot of HAIs in the observed cardiosurgical hospital (2018 – 2022)..

Таблица 2.

Частота ИСМП у детей и взрослых в наблюдаемом стационаре (2018-2022гг.), ‰

Table 2.

Incidence of healthcare-associated infection (HAI) types in children and adults (2018-2022)

№ п/п	Вид ИСМП Type of HAI	Взрослые/ Adults		Дети/ Children		p
		Число случаев Cases number	Average indicator, ‰	Число случаев Cases number	Average indicator, ‰	
1	ИСМП все виды/HAI, all types	290	4,06*	60	5,24*	0,0439
2	ВАП/ VAP	131	2,07**	31	3,46**	0,0364
3.	ИОХВ/ SSI	79	14,79***	8	9,54***	0,2294
4.	КАИК/ CLABSI	30	0,90****	6	1,52****	0,5875
5	КАИМП/ CAUTI	50	4,05****	15	5,41****	0,0246

Примечание: *частота на 1000 пациенто-дней;

** частота на 1000 часов ИВЛ;

*** частота на 1000 операций;

****частота на 1000 дней катетеризации.

Note: *rate per 1000 patient days;

** rate per 1000 hours of mechanical ventilation;

*** rate per 1000 operations;

****rate per 1000 days of catheterization.

Однако при ИСМП различной локализации доминирующие возбудители и их многолетняя динамика отличались (рисунок 5). ИОХВ чаще всего вызывали *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* (356,32 и 218,38 на 1000 оперированных пациентов с ИСМП соответственно). В динамике наблюдалось снижение частоты клебсиеллезных в 2,5 раза ($p < 0,0001$) и четырехкратный рост стафилококковых (*Staphylococcus aureus*) инфекций. ВАП преимущественно вызывали *Klebsiella pneumoniae* и

Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa* (10,35, 11,87 и 14,75 на 1000 часов ИВЛ у пациентов с ИСМП) частота которых в динамике снизилась в 2 раза ($p < 0,0001$), *Pseudomonas aeruginosa* (4,51 на 1000 часов катетеризации ИВЛ у пациентов с ИСМП) преобладала как возбудитель и при КАИК, однако частыми возбудителями КАИК были и *Acinetobacter baumannii*, и *Staphylococcus aureus* (3,55 и 3,28 на 1000 часов катетеризации пациентов с ИСМП). На фоне доминирующей *Escherichia coli* (7,28 на 1000 часов катетеризации

Таблица 3.

Частота ИСМП у детей и взрослых в наблюдаемом стационаре (2018-2022гг.), ‰

Table 3.

Incidence of healthcare-associated infection (HAI) types in children and adults (2018-2022)

Тип операции/Type of operation	Количество пациенто – дней/ Patient days	Число случаев ИСМП	Частота ИСМП на 1 тыс. пациенто – дней/ rate per 1000 patient days	P
Операция в условиях ИК CPB surgery	70959	332	4,68	0,0001
Операция без ИК No CPB technique	11934	18	1,51	0,0001

Таблица 4.

Частота ИСМП у детей и взрослых в наблюдаемом стационаре (2018-2022гг.), ‰

Table 4.

Incidence of healthcare-associated infection (HAI) types in children and adults (2018-2022)

Вид оперативного вмешательства//Type of operation	Пациенто-дней/ rate per 1000 patient days	Число случаев ИСМП Cases number of HAIs	Частота ИСМП на 1 тыс. пациенто – дней/ rate per 1000 patient days	P
Коронарное шунтирование/ Coronary artery bypass surgery	36349	116	3,19	0,0001
Операция на клапанном аппарате/ Heart valve surgery	9215	52	5,64	0,0005
Операция при врожденных пороках сердца/ Surgery for congenital heart defects	12568	67	5,33	0,0180
Комбинированная операция/ Combined heart surgery	10768	87	8,08	0,0001

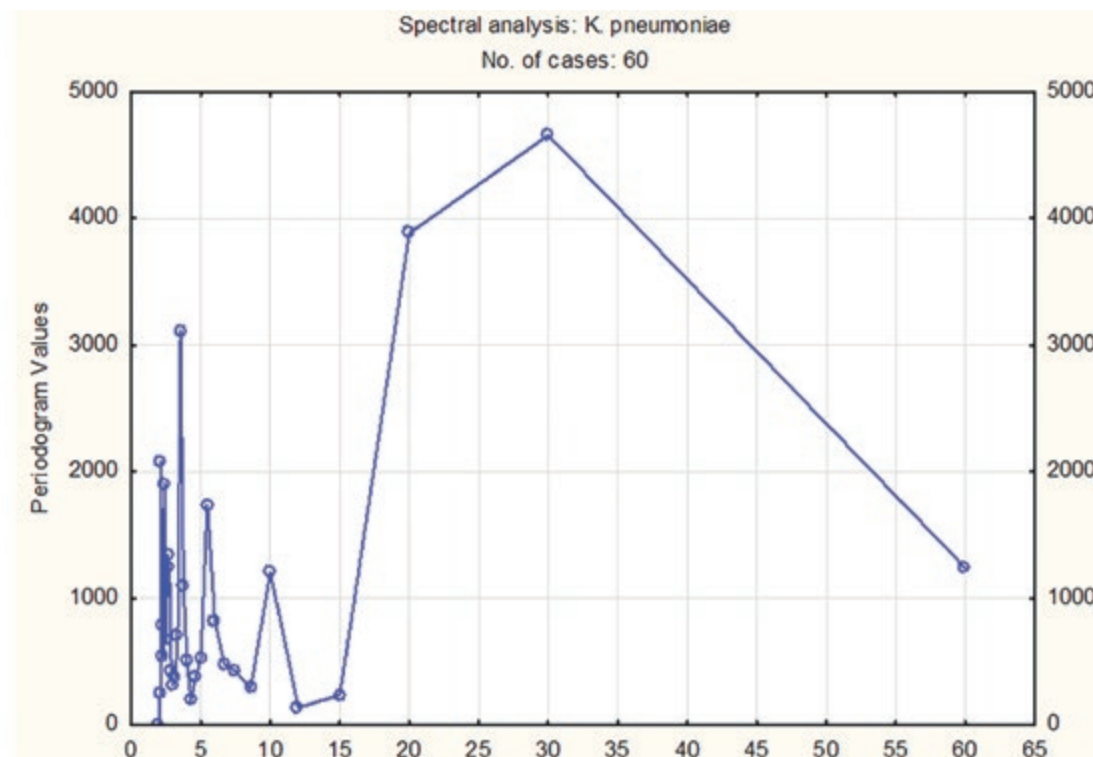


Рисунок 3.
Диаграмма Фурье.

Figure 3.
Fourier diagram

пациентов с ИСМП) при КАИМП с частотой 6,96, 5,95 и 5,95 на 1000 часов катетеризации пациентов с ИСМП соответственно инфекции вызывали *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. При всех локализациях в динамике наблюдался рост частоты инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, активность в эпидемическом процессе других возбудителей в динамике снижалась.

На рисунках 6–9 представлена доля резистентных к различным антибиотикам штаммов веду-

щих возбудителей ИСМП в наблюдаемом стационаре, в том числе мультирезистентных (MDR) микроорганизмов, возбудителей с расширенным спектром резистентности к антибиотикам (XDR) и панрезистентных штаммов (PDR).

Мультирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* составили 74,45%, расширенным спектром резистентности обладали 56,93%, доля панрезистентных составила 8,11%.

Доля мультирезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii* – 38,08%, XDR –

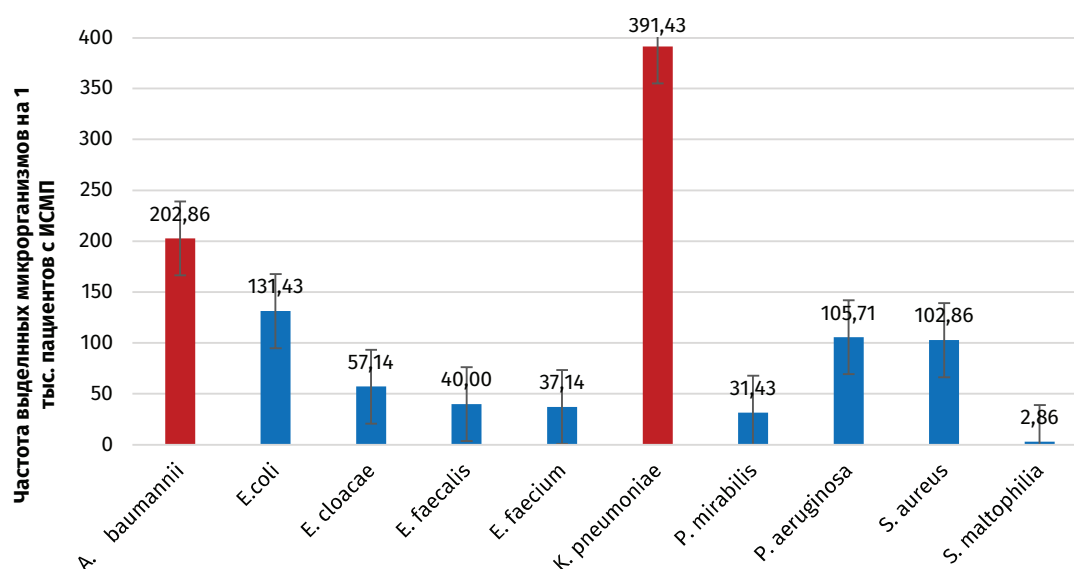


Рисунок 4.
Частота выделенных микроорганизмов у пациентов с ИСМП за 2018 – 2022 гг..

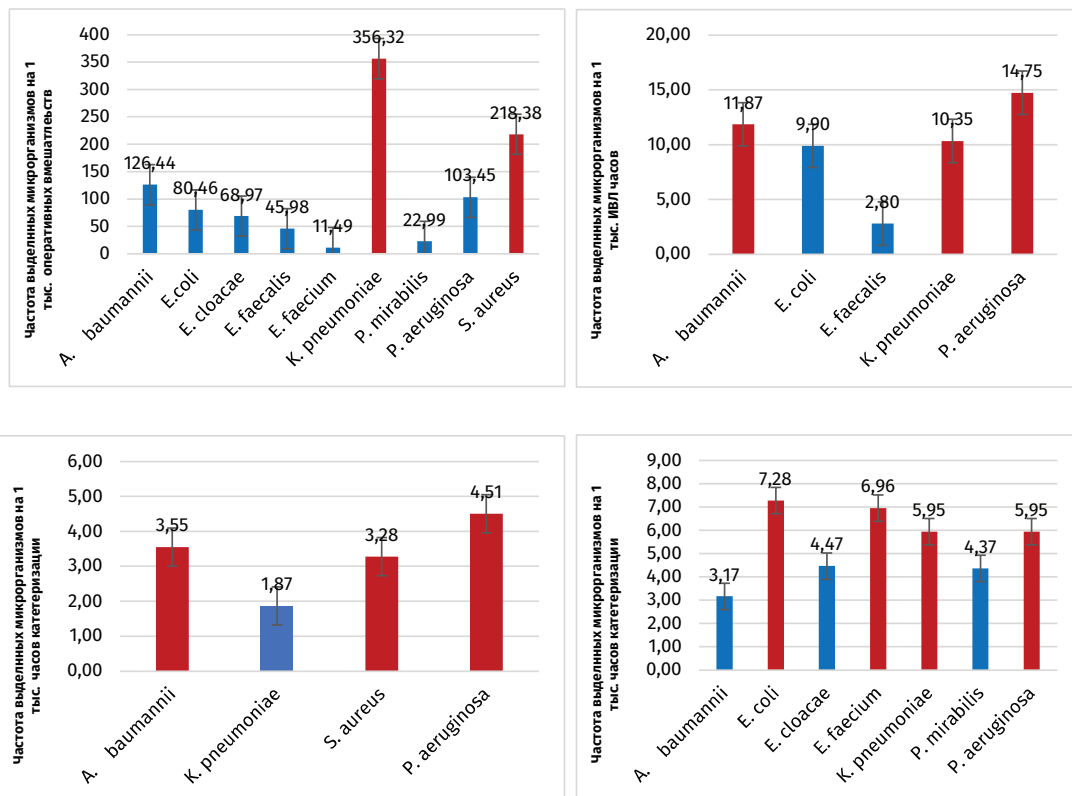
Figure 4.
incidence of HAIs pathogens in patients affected for 2018 – 2022.

Рисунок 5.

Частота выделенных микроорганизмов у пациентов с различной локализацией ИСМП за 2018 – 2022 гг..

Figure 5.

Incidence of different types of HAI pathogen in patients affected for 2018 – 2022.



32,39%, PDR – 10,21%.

Среди штаммов *Pseudomonas aeruginosa* доля мультирезистентных – 32,43%, XDR – 27,03%, PDR – 2,82%.

Доля чувствительных форм *Staphylococcus aureus* составила 52,78%, среди выделенных штаммов доля мультирезистентных – 13,89%.

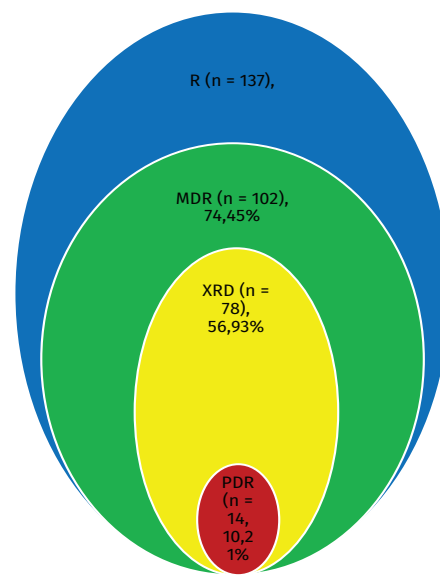
Обсуждение

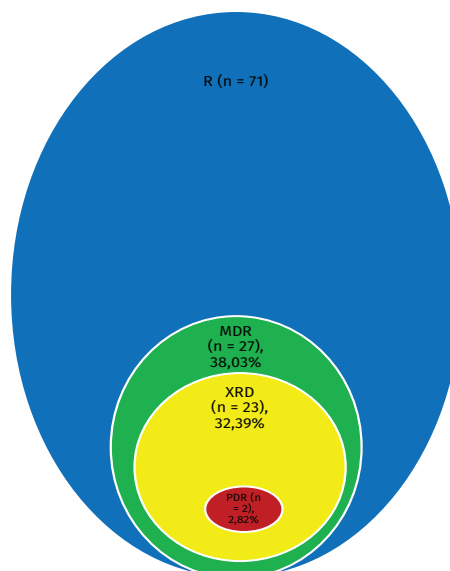
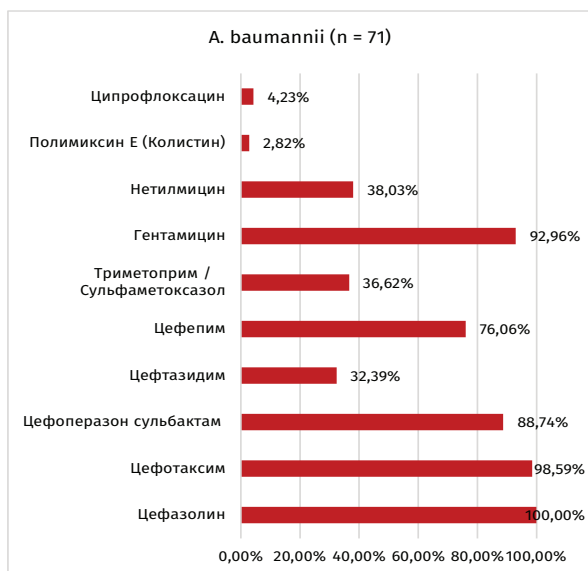
Выявленная нами интенсивность проявлений эпидемического процесса ИСМП в наблюдае-

мой кардиохирургической клинике соответствует данным других авторов, проводивших исследования в различных регионах мира [4-7]. Как и другие исследователи, мы отдаем предпочтение расчету частоты ИСМП на 1000 пациенто-дней [9,10]. Этот стратифицированный показатель имеет преимущество перед другими, поскольку учитывает время риска и пригоден для расчета прямых медицинских затрат, связанных с ИСМП. Выраженное снижение проявлений эпидемического процесса ИСМП, по нашему мне-

Рисунок 6.

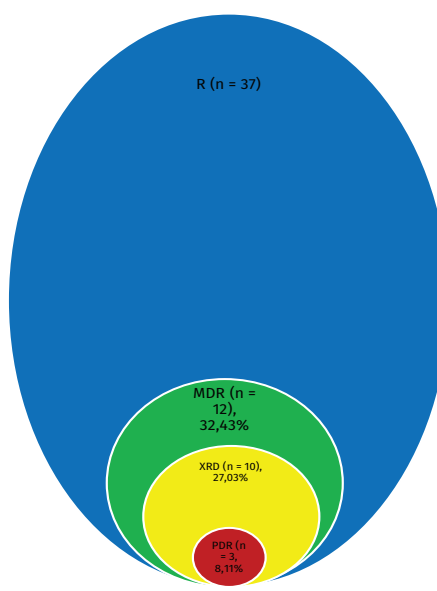
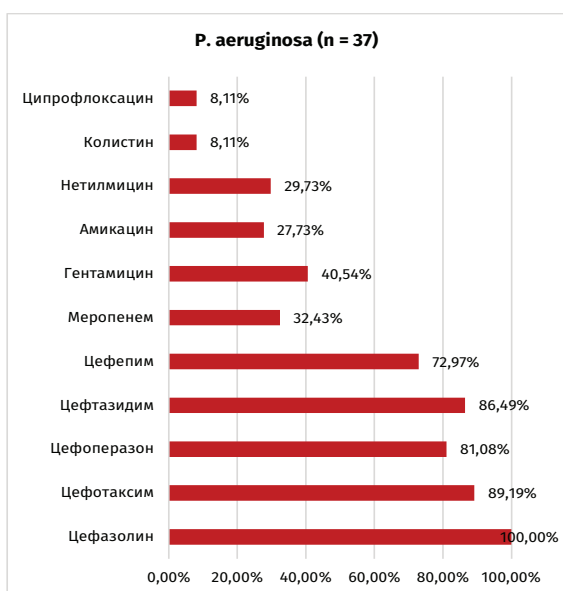
Частота выделенных микроорганизмов у пациентов с различной локализацией ИСМП за 2018 – 2022 гг..

Figure 6.
Antimicrobial
resistance
of *Klebsiella
pneumoniae*.

**Рисунок 7.**

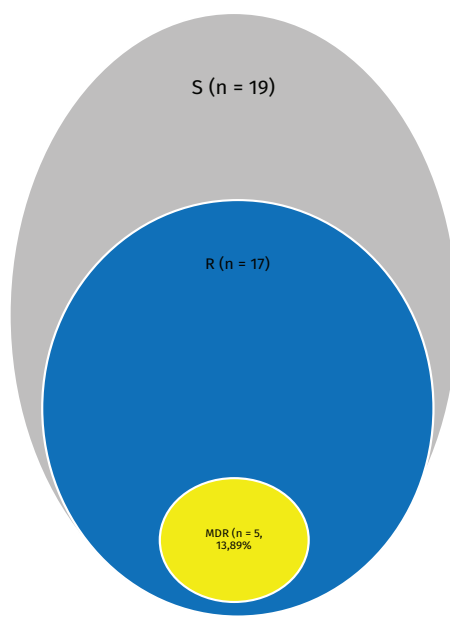
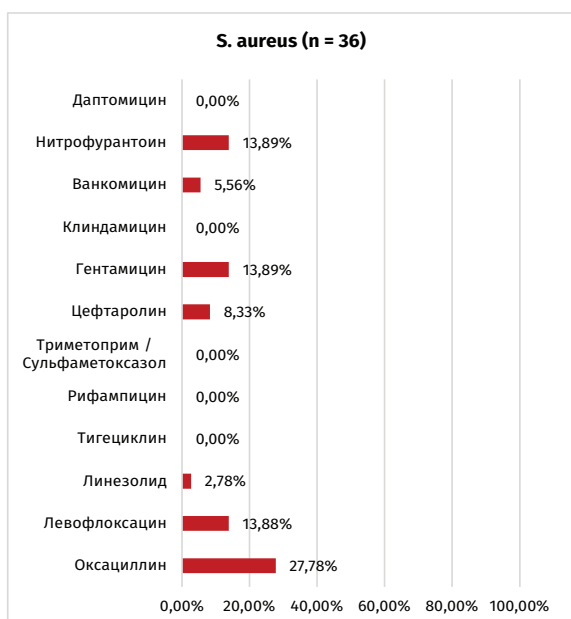
Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *A. baumannii*.

Figure 7.
Antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii*.

**Рисунок 8.**

Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.

Figure 8.
Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*.

**Рисунок 9.**

Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *S. aureus*.

Figure 9.
Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*.

нию, обусловлено с одной стороны, системой мониторинга риска ИСМП, проводимыми мероприятиями по его минимизации с последующими аудитами, с другой – ограничительными мерами, действовавшими в период пандемии COVID-19.

В стационарах подобного типа риск формирования и распространения госпитальных клонов микроорганизмов максимально высок [8]. В нашем случае доминирующий возбудитель *Klebsiella pneumoniae* обусловил 35,49% всех случаев ИСМП, обладал в 74,45% случаев мультирезистентностью к антибиотикам, при этом более половины штаммов имели расширенную резистентность, а 10,21% были панрезистентны. Высокую эпидемическую активность проявлял и *Acinetobacter baumannii*, который обусловил почти пятую часть всех случаев ИСМП, хотя его характеристики резистентности к антимикробным препаратам были менее выражены, чем у *Klebsiella pneumoniae*. Безусловно, ограничительные антиковидные меры способствовали снижению скорости обмена этими микроорганизмами между пациентами, риска колонизации и соответственно риска ИСМП.

Известно, что в стационарах, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, нежелательные инфекционные последствия оперативного лечения обусловлены чаще всего ESKAPE патогенами (*Enterococcus faecius*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*). Эта закономерность сохраняется в течение нескольких последних десятилетий [11–14]. Интересно, что в нашем исследовании наряду с *Klebsiella pneumoniae* ИОХВ часто были обусловлены *Staphylococcus aureus*, как правило чувствительными к антибиотикам. Известно, что в периоды эпидемий острых респираторных инфекций носительство *Staphylococcus aureus* в носоглотке персонала возрастает [15]. И хотя массивность и продолжительность такого носительства не бывают длительными, вероятно, этого достаточно для возрастания роли этого возбудителя в инфицировании хирургической раны и развития ИОХВ.

В эпидемическом процессе ИСМП сезонность отсутствует, поскольку нет влияния природного фактора. Однако локальные условия организации медицинской помощи могут определять время более высокого риска ИСМП [8]. В нашем наблюдении выявлена цикличность эпидемического процесса, определяемая *Klebsiella*

pneumoniae, что подтверждает ее принадлежность к госпитальной популяции. Другие возбудители не имели циклических закономерностей циркуляции.

У детей частота присоединения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, по данным российских и зарубежных авторов выше, чем у взрослых пациентов, поступающих на оперативное вмешательство по поводу болезней системы кровообращения, что также отражено в нашем исследовании. Более высокая частота ИСМП, по мнению А.С. Набиевой с соавт., может быть обусловлена несовершенством иммунной системы, наличием генетических дефектов, патологическим индексом массы тела, а также факторами внутрибольничного пребывания в кардиохирургическом отделении [9,16].

Пациенты после кардиохирургических вмешательств имеют более высокий риск присоединения КАИК и КАИМП [16,18,19], что нашло подтверждение и в нашем исследовании. В системе риск-менеджмента ИСМП должно быть уделено внимание применению технологий с высокой степенью защиты от инфекций и надежностью мер обеспечения эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи при уходе за катетерами и работе с инфузионными/трансфузионными системами.

Комбинированные оперативные вмешательства на сердце и операции в условиях искусственного кровообращения сопровождались более высоким риском присоединения ИСМП, что подтверждается и многочисленными исследованиями других авторов [18–21]. В системе профилактики помимо стандартных мер предосторожности и мер, учитывающих локальные особенности условий оказания медицинской помощи в кардиохирургическом стационаре, эта группа высокого риска ИСМП требует организации мониторинга и персонификации превентивных мер.

Заключение

Эпидемиологическая характеристика эпидемического процесса ИСМП относится к обязательным компонентам идентификации риска. Выявленные особенности динамики эпидемического процесса ИСМП в кардиохирургическом стационаре, групп и времени риска, структуры и характеристик микробиоты должны быть учтены в системе риск-менеджмента ИСМП.

Литература:

1. Калининская А.А., Лазарев А.В., Васильева Т.П., Кизеев М.В., Рассоха Д.В. Медико-социальная характеристика и оценка качества жизни пациентов с заболеваниями системы кровообращения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(3):456-461. <http://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-3-456-461>
2. Бокерия Л.А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии (20 лет спустя). *Анналы хирургии*. 2016;1-2:10-18. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2016-21-1-10-18>
3. Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Цигельник А.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):73-80. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80>
4. Miller P.E., Guha A., Khera R., Chouairi F., Ahmad T., Nasir K., Addison D., Desai N.R. National Trends in Healthcare-Associated Infections for Five Common Cardiovascular Conditions. *Am. J. Cardiol.* 2019;124(7):1140-1148. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.06.029>
5. Ferreira G.B., Donadello J.C.S., Mulinari L.A. Healthcare-Associated Infections in a Cardiac Surgery Service in Brazil. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020;35(5):614-618. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0284>
6. Liu Z., Zhang X., Zhai Q. Clinical investigation of nosocomial infections in adult patients after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e24162. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024162>
7. Massart N., Mansour A., Ross J.T., Piau C., Verhoye J.P., Tattevin P., Nessler N. Mortality due to hospital-acquired infection after cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;163(6):2131-2140.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.094>
8. Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Брико Н.И., Акимкин В.Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики Часть 2. Основные положения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(6):4-10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10>
9. Набиева А.С., Асланов Б. И., Шиловостова Е. М., Малашенко А.А., Забродская А.К. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в детской кардиохирургии. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2022;3(84):36-41. https://doi.org/10.47843/2074-9120_2022_3_36
10. Bianco A., Capano M.S., Mascaro V., Pileggi C., Pavia M. Prospective surveillance of healthcare-associated infections and patterns of antimicrobial resistance of pathogens in an Italian intensive care unit. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2018;7:48. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0337-x>
11. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tawre M.S., Pardesi K.R. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front. Microbiol.* 2019;10:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
12. Назарчук А.А., Фаустова М.А., Колодий С.А. Микробиологическая характеристика инфекционных осложнений, актуальные аспекты их профилактики и лечения у хирургических пациентов. *Новости хирургии*. 2019;27(3):318-327. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.3.318>
13. Касатов А.В., Горовиц Э.С. Видовое разнообразие и биологические свойства доминантных видов возбудителей постстернотомических инфекционных осложнений в кардиохирургии. *Пермский медицинский журнал*. 2020;37(6):33-41. <https://doi.org/10.17816/pmj37633-41>
14. Касатов А.В., Горовиц Э.С. Значение различных этиопатогенов в развитии инфекционных осложнений после кардиохирургических вмешательств через стерильный доступ. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2022;181(5):78-82. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-5-78-82>
15. Laux C., Peschel A., Krismer B. *Staphylococcus aureus* Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. *Microbiol. Spectr.* 2019;7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018>
16. Набиева А.С., Асланов Б.И., Тимченко В.Н., Пономарев Н.А. Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии. *Журнал инфектологии*. 2021;13(3):102-106. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-3-102-106>
17. Eldridge N., Wang Y., Metersky M., Eckenrode S., Mathew J., Sonnenfeld N., Perdue-Puli J., Hunt D., Brady P.J., McGann P., Grace E., Rodrick D., Drye E., Krumholz H.M. Trends in Adverse Event Rates in Hospitalized Patients, 2010-2019. *JAMA*. 2022;328(2):173-183. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9600>
18. Renes Carreño E., Escribá Bárcena A., Catalán González M., Álvarez Lema F., Palomar Martínez M., Nuvials Casals X., Jaén Herreros F., Montejó González J.C. Study of risk factors for healthcare-associated infections in acute cardiac patients using categorical principal component analysis (CATPCA). *Sci. Rep.* 2022;12(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03970-w>
19. Ferreira G.B., Donadello J.C.S., Mulinari L.A. Healthcare-Associated Infections in a Cardiac Surgery Service in Brazil. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020;35(5):614-618. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0284>
20. Puro V., Coppola N., Frasca A., Gentile I., Luzzaro F., Peghetti A., Sganga G. Pillars for prevention and control of healthcare-associated infections: an Italian expert opinion statement. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2022;11(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01125-8>
21. Степин А.В. Влияние некоторых интраоперационных факторов на возникновение инфекционных осложнений в кардиохирургии. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(1):36-43. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-36-43>

References:

1. Kalininskaya AA, Lazarev AV, Vasil'eva TP, Kizeev MV, Rassoha DV. The medical social characteristics and evaluation of life quality of patients with diseases of blood circulation system. The problems of social hygiene, public health and history of medicine. 2021;29(3):456-461. (In Russ). <http://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-3-456-461>
2. Bockeria L.A. Modern trends in the development of cardiovascular surgery. *Annals of Surgery (Russia)*. 2016;1-2:10-18 (in Russ). <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2016-21-1-10-18>
3. Brusina EB, Kovalishena OV, Tsigelnik AM. Healthcare-Associated Infections: Trends and Prevention Prospectives. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):73-80. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80>
4. Miller PE, Guha A, Khera R, Chouairi F, Ahmad T, Nasir K, Addison D, Desai NR. National Trends in Healthcare-Associated Infections for Five Common Cardiovascular Conditions. *A. J Cardiol.* 2019;124(7):1140-1148. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.06.029>
5. Ferreira GB, Donadello JCS, Mulinari LA. Healthcare-Associated Infections in a Cardiac Surgery Service in Brazil. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020;35(5):614-618. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0284>
6. Liu Z, Zhang X, Zhai Q. Clinical investigation of nosocomial infections in adult patients after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e24162. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024162>
7. Massart N, Mansour A, Ross JT, Piau C, Verhoye JP, Tattevin P, Nessler N. Mortality due to hospital-acquired infection after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(6):2131-2140.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.08.094>
8. Brusina EB, Zuyeva LP, Kovalishena OV, Stasenko VL, Feldblum IV, Briko NI, Akimkin VG. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(6):4-10. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10>
9. Nabieva AS, Aslanov B, Shilohvostova EM, Malashenko AA, Zabrodskaya AK. Epidemiological characteristics of healthcare associated infections in pediatric cardiac surgery. *Preventive and clinical medicine*. 2022;3(84):36-41. (In Russ). https://doi.org/10.47843/2074-9120_2022_3_36
10. Bianco A, Capano MS, Mascaro V, Pileggi C, Pavia M. Prospective

- surveillance of healthcare-associated infections and patterns of antimicrobial resistance of pathogens in an Italian intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:48. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0337-x>
11. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol.* 2019;10:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
 12. Nazarchuk OA, Faustova MO, Kolodii SA. Microbiological characteristics of infectious complications, actual aspects of their prevention and treatment in surgical patients. *Novosti Khirurgii. Surgery news.* 2019;27(3):318-327. (In Russ). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.3.318>
 13. Kasatov AV, Gorovits ES. Species diversity and biological properties of dominant species of causative agents of poststernotomy infectious complications in cardiac surgery. *Perm medical journal.* 2020;37(6):33-41. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/pmj37633-41>
 14. Kasatov AV, Gorovitz ES. The value of various etiopathogens in the development of infectious complications after cardiac surgery with sternal access. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2022;181(5):78-82. (In Russ). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-5-78-82>
 15. Laux C, Peschel A, Krismer B. Staphylococcus aureus Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018>.
 16. Nabieva AS, Aslanov BI, Timchenko VN, Ponomarev NA. Epidemiological features of healthcare associated infections in pediatric cardiac surgery. *Journal Infectology.* 2021;13(3):102-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-3-102-106>
 17. Eldridge N, Wang Y, Metersky M, Eckenrode S, Mathew J, Sonnenfeld N, Perdue-Puli J, Hunt D, Brady PJ, McGann P, Grace E, Rodrick D, Drye E, Krumholz HM. Trends in Adverse Event Rates in Hospitalized Patients, 2010-2019. *JAMA.* 2022;328(2):173-183. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9600>
 18. Renes Carreño E, Escibá Bárcena A, Catalán González M, Álvarez Lerma F, Palomar Martínez M, Nuvials Casals X, Jaén Herreros F, Montejo González JC. Study of risk factors for healthcare-associated infections in acute cardiac patients using categorical principal component analysis (CATPCA). *Sci Rep.* 2022;12(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03970-w>
 19. Ferreira GB, Donadello JCS, Mulinari LA. Healthcare-Associated Infections in a Cardiac Surgery Service in Brazil. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(5):614-618. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0284>
 20. Puro V, Coppola N, Frasca A, Gentile I, Luzzaro F, Peghetti A, Sganga G. Pillars for prevention and control of healthcare-associated infections: an Italian expert opinion statement. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01125-8>
 21. Stepin AV. Impact of some intraoperative factors on wound infection in cardiac surgery. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2021;20(1):36-43. (In Russ). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-36-43>.

Сведения об авторах

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

Вклад в статью: сбор и статистическая обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4335-0962

Поцелуев Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены и основ экологии человека ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: статистическая обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9733-5039

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6).

Вклад в статью: разработка концепции, координация выполнения работы.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Брусина Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой 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: разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения работы, анализ результатов.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Authors

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

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

ORCID: 0000-0002-4335-0962

Dr. Nikolay Y. Potseluev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hygiene and Human Ecology, Altay State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, Altai Territory, 656038, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote manuscript.

ORCID: 0000-0002-9733-5039

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Director (6, Sosnoviy boul. Kemerovo, 650002, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-4642-3610

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

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

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Статья поступила: 14.08.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 14.08.2023

Accepted: 30.11. 2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 612.223.2

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-85-100>

ФАКТОРЫ, ИНДУЦИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЕЙ: ДЕТАЛИ СОЗДАЮТ «КАРТИНУ». ЧАСТЬ II. HIF-2

ИГНАТЕНКО Г. А.*, БОНДАРЕНКО Н. Н., ДУБОВАЯ А. В., ИГНАТЕНКО Т. С., ВАЛИГУН Я. С., БЕЛЯЕВА Е. А., ГАВРИЛЯК В. Г.

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, г. Мариуполь, Россия

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные сведения о роли фактора, индуцируемого гипоксией-2 (HIF-2) в условиях физиологической тканевой гипоксии и при патологических гипоксических состояниях. Описаны структурно-функциональные особенности субъединиц HIF-2 (HIF-2 α и HIF-2 β), способы их регуляции в условиях нормоксии и гипоксии. Спектр клеток, экспрессирующих HIF-2 α , достаточно разнообразен: эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, фибробласты почек, гепатоциты, интерстициальные клетки (телоциты) поджелудочной железы, эпителиальные клетки, выстилающие слизистую оболочку кишечника, альвеолоциты II типа, глиальные клетки, производные клеток нервного гребня (хромаффиноциты надпочечника). HIF-2 α -зависимые транскрипционные эффекты высоко локус-специфичны и проявляются лишь при определенных обстоятельствах. Регуляция трансляции HIF-2 α может осуществляться двумя классами регуляторных молекул (РНК-связывающие белки и мРНК) путем изменения скорости трансляции вследствие связывания с 3'- или 5'-нетранслируемой областью мРНК (3'- или 5'-UTR) конкретных мишеней. Активность HIF-2 α регулируется преимущественно на посттрансляционном уровне с помощью различных сигнальных механизмов, реализуемых на уровне экспрессии мРНК, трансляции мРНК, стабильности белка и транскрипционной ак-

тивности. При нормоксии каноническая регуляция активности HIF-2 α определяется кислородзависимыми механизмами, а в условиях гипоксии – неканоническими (кислороднезависимыми), путем фосфорилирования, сумоилирования, ацетилирования, метилирования и др., вызывая позитивные и негативные эффекты. Установлено, что HIF влияет на сигнальные пути, влияющие на эмбриональное развитие, метаболизм, воспаление и физиологию функциональных систем, а также работает в долгосрочных ответах на хроническую гипоксию, в течение которой регулирует ангиогенез, метаболизм глюкозы, железа, липидов, клеточный цикл, метастазирование и другие процессы. Изучение изменений внутриклеточного содержания HIF-2 α и транскрипционной активности HIF-2 позволит разрабатывать эффективные способы коррекции различных заболеваний, сопровождающихся системной и локальной кислородной недостаточностью.

Ключевые слова: фактор, индуцируемый гипоксией-2, субъединица HIF-2 α , регуляция экспрессии, трансляции, биологические функции.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России, рег. № НИОКТР ZUNO-2023-0002.

Для цитирования:

Игнатенко Г. А., Бондаренко Н. Н., Дубовая А. В., Игнатенко Т. С., Валигун Я. С., Беляева Е. А., Гавриляк В. Г. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину». Часть II. HIF-2. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 85-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-85-100>

*Корреспонденцию адресовать:

Игнатенко Григорий Анатольевич, 283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр-т Ильича, д.16, E-mail: rektor@dnmu.ru
© Игнатенко Г. А. и др.

REVIEW ARTICLE

HYPOXIA-INDUCIBLE FACTORS: DETAILS CREATE A PICTURE. PART II. HIF-2

GRIGORY A. IGNATENKO *, NADEZHDA N. BONDARENKO, ANNA V. DUBOVAYA,
TATYANA S. IGNATENKO, YANINA S. VALIGUN, ELENA A. BELYAEVA, VALENTINA G. GAVRILYAK

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk People's Republic, Donetsk, Mariupol, Russian Federation

English ►

This review presents current information on the role of hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) under conditions of physiological tissue hypoxia and pathological hypoxic conditions. The structural and functional features of HIF-2 subunits (HIF-2 α and HIF- β) and methods of their regulation under conditions of normoxia and hypoxia are described. The spectrum of cells expressing HIF-2 α is quite diverse: endothelial cells of blood vessels, kidney fibroblasts, hepatocytes, interstitial cells (telocytes) of the pancreas, epithelial cells lining the intestinal mucosa, type II alveolocytes, glial cells, derivatives of neural crest cells (chromaffinocytes of the adrenal gland). HIF-2 α -dependent transcriptional effects are highly locus specific and occur only under certain circumstances. Regulation of HIF-2 α translation can be accomplished by two classes of regulatory molecules (RNA-binding proteins and mRNAs) by altering the rate of translation due to binding to the 3' or 5' untranslated region of mRNA (3' or 5' UTR) of specific targets. HIF-2 α activity is regulated primarily at the post-translational level by various signaling mechanisms at the level of mRNA expression, mRNA translation, protein stability, and transcriptional activity. Under normoxia, the canon-

ical regulation of HIF-2 α activity is determined by oxygen-dependent mechanisms, and under hypoxia conditions - by non-canonical (oxygen-independent) mechanisms, through phosphorylation, SUMOylated, acetylation, methylation, etc., causing positive and negative effects. It has been established that HIF influences signaling pathways affecting embryonic development, metabolism, inflammation and the physiology of functional systems, and also works in long-term responses to chronic hypoxia, during which it regulates angiogenesis, glucose, iron, lipid metabolism, cell cycle, metastasis and other processes. Studying changes in the intracellular content of HIF-2 α and the transcriptional activity of HIF-2 will allow us to develop effective methods for correcting various diseases accompanied by systemic and local oxygen deficiency.

Keywords: hypoxia inducible factor-1, HIF-2 α subunit, expression regulation, biological functions.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was conducted as a part of the State task from the Russian Ministry of Health, registration № ZUNO-2023-0002.

For citation:

Grigory A. Ignatenko, Nadezhda N. Bondarenko, Anna V. Dubovaya, Tatyana S. Ignatenko, Yanina S. Valigun, Elena A. Belyaeva, Valentina G. Gavrilyak. Hypoxia-inducible factors: details create a picture. Part II. HIF-2. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.) 2023;8(4): 85-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-85-100>

***Corresponding author:**

Prof. Grigoriy A. Ignatenko, 16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation, E-mail: rektor@dnmu.ru
© Prof. Grigoriy A. Ignatenko, et al.

Введение

Снижение внутриклеточной концентрации кислорода (O₂) является индуктором различных ответных реакций в клетках. Гипоксия активирует факторы, индуцируемые гипоксией (HIFs), аутофагию, энергетический метаболизм, вызывает стресс эндоплазматической сети, что в

итоге обеспечивает адаптацию клетки к гипоксическому стрессу [1]. Главенствующую роль в регуляции адаптивного клеточного ответа на низкие уровни O₂ играют HIFs.

HIFs представляют собой группу основных белков спираль-петля-спираль-PER-ARNT-SIM (bHLH-PAS) млекопитающих, которые действу-

ют как факторы транскрипции, реагируя на различные стрессоры. Структурно HIFs представляют собой гетеродимеры, состоящие из двух белковых субъединиц: α (нестабильная, цитоплазматическая) в основном регулируется внутриклеточным уровнем O_2 , тогда как β -субъединица (стабильная, ядерная) экспрессируется конститутивно, причем α -субъединица может быть представлена тремя изоформами: HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α [2]. Изменением профилей экспрессии HIFs и тканеспецифических генов проявляется гипоксическая реакция многочисленных клеток организма, в основе которой лежит модуляция транскрипционной активности HIF-1 и HIF-2, канонически регулируемой посредством их O_2 -лабильных субъединиц HIF- α [3, 4]. HIF-1 α и HIF-2 α считаются основными изоформами HIF α , которые опосредуют положительную программу транскрипции HIF [5]. В данном обзоре основное внимание будет посвящено HIF-2 α , известному ранее как EPAS1 (белок 1 эндотелиального домена PAS человека), который влияет на важнейшие биологические процессы – ангиогенез, энергетический метаболизм, миграцию клеток и инвазию опухолей, а также участвует в регуляции липидного обмена, окислительного стресса, транспорта РНК, клеточного цикла и ремоделирования сосудов [6,7,8].

HIF-2 α в высокой степени гомологичен HIF-1 α , что подтверждает 48% идентичности консервативных аминокислот в их структурных и функциональных доменах. В результате данного сходства HIF-1 α и HIF-2 α имеют много общих свойств, включая отрицательную связь с O_2 , активирующую роль в транскрипции, индуцированных гипоксией и ДНК-связывающих доменов [9]. Тем не менее, в экспериментальных и клинических исследованиях получены доказательства, что HIF-1 α и HIF-2 α демонстрируют различия в структуре белка, моделях экспрессии, спектре регулируемых генов и их специфичности в кислородном гомеостазе, а также механизмов регуляции транскрипции генов-мишеней стабилизированными HIFs в гипоксических клетках [7, 10].

HIF2 α проявляет разнообразную биологическую активность и играет роли, выходящие за рамки гипоксии и метаболического перепрограммирования [5]. Известно, что HIFs адаптируют клетки к условиям низкого содержания O_2 и воспаления [11]. Баланс между HIF-1 α и HIF-2 α , а именно переключение на уровне

HIF- α , критически регулирует выработку вазоактивных медиаторов, регулирующих тонус сосудов, коллагеновых волокон межклеточного матрикса [10]. Установлены конкурентные взаимоотношения HIF-2 α с HIF-3 α за связывание с субъединицами HIF- β и их репрессию в генах-мишенях во время гипоксии [7], однако до настоящего времени недостаточно данных о взаимоотношениях между членами семейства HIFs. Последнее имеет принципиально важный прикладной аспект, поскольку определяет пато- или саногенетический характер механизмов коррекции тканевого метаболизма, морфогенетических процессов и необходим для дальнейшей разработки способов таргетной терапии заболеваний, связанных с формированием ткане- и органоспецифических зон гипоксии, а также методов адаптивной медицины с использованием гипо- и гиперокситерапии [12, 13].

Структура HIF-2 и его субъединиц у человека

HIFs составляют семейство гетеродимерных транскрипционных факторов, основной домен которых имеет вид спираль-петля-спираль/PER-ARNT-SIM (bHLH-PAS), сходные N-концевые (NAD) и C-концевые (CAD) домены трансактивации, что объясняет высокую гомологию HIF-1 α и HIF-2 α [14]. Эволюционно наиболее консервативные домены - bHLH и PAS, расположены в N-концевой области белка HIF. Домен bHLH отвечает за связывание ДНК и димеризацию белка. Домен PAS состоит из PAS-A, PAS-B и PAS-ассоциированного C-конца (PAC), которые определяют селективность генов, специфичность гетеродимеризации и позволяют связывать различные посттрансляционные модификаторы [15]. Домен PAS-B выполняет жизненно важную роль в ответе HIF-2 α на гипоксию, на что указывает подавление активности HIF-2 α при наличии единственной мутации (S305M) в домене PAS-B [16]. C-концевая область является вариативной частью белка, содержит домены трансактивации (TAD) и домены репрессии, что обеспечивает разнообразие функций семейства bHLH-PAS.

Кроме bHLH и PAS доменов HIF-2 α содержит в N-концевой области и два трансактивационных домена (TADS): N-концевой TAD (N-TAD) и C-концевой TAD (C-TAD), избирательно связывающихся с элементом гипоксического ответа (HRE), который имеет основную пентануклеотидную последовательность ДНК

5'-RCGTG-3', расположенную в промоторных областях генов-мишеней HIF-2. Эксперименты по замене доменов показали, что именно N-TAD HIF-2 α регулирует специфичность генов [17].

В отличие от HIF-1 α , HIF-2 α связывается с HRE обратного порядка - последовательностью 5'-CACGY-3', расположенной в промоторной области гена матриксной металлопротеиназы мембранного типа 1 [18]. Взаимодействие HIF2 α с HRE усиливает экспрессию генов эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и различных гликолитических ферментов, а также активирует транскрипцию репортерного гена, содержащего HRE [19]. Обнаружена также вариabельность их O₂-зависимого домена (ODD), расположенного в области N-TAD, которая содержит специфические остатки пролина. В случае HIF-1 α это позиции Pro402 и Pro564, тогда как HIF-2 α содержит остатки пролина в позициях Pro405 и Pro531. N-концевой TAD и ODD позволяют HIFs контролировать концентрацию O₂ в клетке.

В условиях нормоксии субъединицы HIF- α регулируются посредством посттрансляционных модификаций, которые обеспечивают их быстрое гидроксилирование при участии группы ферментов O₂-зависимого белка 1 домена пролилгидроксилазы (PHD): PHD1, PHD2 и PHD3 (кодируемые генами EGLN2, EGLN1 и EGLN3 соответственно) [11]. HIF-2 α в клетке гидроксилируется двумя типами O₂-зависимых ферментов диоксигеназ - PHD и ферментом, ингибирующим HIF, направленным на аспарагин (FIH1, также известный как HIF1AN). После гидроксилирования HIF-2 α подвергается конъюгации с комплексом убиквитинлигазы E3, содержащим белок-супрессор опухоли при болезни von Hippel-Lindau (VHL), затем полиубиквитинируется убиквитинлигазой E3, что зависит от наличия α -кетоглутарата (2-оксоглутарата), аскорбата, железа (Fe) и O₂, а в последующем разрушается цитоплазматическими протеасомами [20]. Во втором варианте регуляции HIF-2 α гидроксилирование его аспарагинильного остатка с помощью FIH1 инактивирует транскрипционную активность фактора, предотвращая взаимодействие с транскрипционным коактиватором, белком, связывающий цАМФ-чувствительный элемент (CREB) и гистон-ацетилтрансферазой p300 (p300 HAT) [21].

Когда клетка находится в состоянии гипоксии, гидроксилазная активность PHD и FIH ингибируется, блокируя сайт убиквитинирования, α -субъединица HIF не распознается белком pVHL и не гидроксилируется, что приводит к стабилизации и накоплению HIF-2 α в цитозоле для последующей транслокации в ядро. Гетеродимеризация с ядерным транслокатором арилеводородного рецептора (ARNT), также известным как HIF- β , делает HIF- α транскрипционно активной, что позволяет ему распознавать и связываться с консенсусной последовательностью (5'-CACGY-3'), а затем взаимодействовать с комплексом гистон-ацетилтрансфераз CBP-p300 и инициировать увеличение экспрессии и транскрипции генов-мишеней HIF-2 α [22].

Экспрессия и трансляция HIF-2 α , транскрипционная активность HIF-2

Профили тканеспецифической экспрессии HIF-2 α хорошо задокументированы [23]. Первоначально экспрессия HIF-2 α была обнаружена в эндотелиальных клетках, и поэтому ген, кодирующий HIF-2 α , был назван эндотелиальным белком EPAS1 [6]. HIF-2 α специфичен для определенного типа клеток, поскольку мРНК HIF-2 α обнаружена в эндотелиальных и эпителиальных клетках обильно кровоснабжаемых органов (сердце, головной мозг, легкие, кишечник, печень, поджелудочная железа почки и матка) [24, 25]. К настоящему времени спектр клеток, экспрессирующих HIF-2 α , значительно расширился, поскольку его транскрипты обнаружили и в других типах клеток: фибробластах почек, гепатоцитах, интерстициальных клетках (телоцитах) поджелудочной железы, эпителиальных клетках, выстилающих слизистую оболочку кишечника, альвеолоцитах II типа, глиальных клетках, производных клеток нервного гребня (хромаффиоцитах надпочечника) [6, 26].

В эндотелиальных клетках сосудов HIF-2 транскрипционно регулирует более крупный и функционально разнообразный набор генов-мишеней по сравнению с HIF-1 [27]. В недавних исследованиях ряд генов, кодирующих репрессоры транскрипции, были идентифицированы как положительно регулируемые мишени HIF-2. Кроме того, установлена роль гипоксии и HIF в регуляции специфических микрорНК, особенно miP-210, которые подавляют

экспрессию генов [5]. мРНК HIF-2 α (EPAS1) не склонна к дестабилизации, т.е. характеризуется высокой стабильностью по сравнению с транскриптами других HIFs. Дестабилизация мРНК HIF-2 α (EPAS1) во время гипоксии посредством индукции расщепления мРНК специфическими малоинтерферирующими РНК приводит к значительному снижению гипоксического уровня HIF-2 α .

Интересно, что в легочной ткани HIF-2 α обнаруживался при более высоких уровнях O₂ по сравнению с другими органами. Это предполагает важную роль негипоксической активации и/или стабилизации HIF-2 α в легких. Например, S1P является O₂-независимым регулятором HIF (путем внутриклеточного накопления Fe и продукции церамидов) [28]. Белок HIF-2 α обнаруживается как в эпителиальных клетках II типа, так и в мезенхимальных структурах легких, которые важны для формирования, созревания и ремоделирования сосудов органа.

Однако для большинства генов HIF-зависимое снижение экспрессии, вероятно, происходит из-за косвенных транс-эффектов, а не прямых эффектов HIF на промотор [29]. Внутренний домен PAS-B HIF-2 α может связываться с различными соединениями, которые обеспечивают диссоциацию HIF-2 α от ARNT и, как результат, блокируют транскрипционную активность данного фактора [22].

Сравнение связывания ДНК HIF-1 α и HIF-2 α показало, что различия во взаимодействии HIFs с многочисленными локусами обусловлены существованием множества моделей связывания. В общих сайтах связывания наблюдалась тенденция к большему обогащению ДНК иммунопреципитациями хроматина анти-HIF2 α , что позволяет предположить такую же высокую аффинность к HIF-2 α , как и к HIF-1 α . Точные механизмы выявленной избирательной функциональной транскрипции HIFs в настоящее время не установлены. Недавние исследования отдельных генов-мишеней HIF в эмбриональных стволовых клетках мышей показали, что связанный HIF-2 α транскрипционно неактивен в анализируемых локусах, возможно, из-за титруемого репрессора, хотя исследования на других клетках показали, что HIF-2 α транскрипционно неактивен в отношении специфических генов-мишеней HIFs, а HIF-2 α -зависимые транскрипционные эффекты высоко локус-специфичны и проявляются лишь при определенных обстоятельствах.

Полногеномные исследования иммунопреципитации хроматина и HIF- α -зависимой экспрессии генов продемонстрировали отсутствие прямой транскрипционной активности HIF-2 α в отношении HRE-ассоциированных мишеней по всему геному, несмотря на высокую аффинность связывания с этими сайтами. Связано ли это с взаимодействием HIF-2 α с другими путями, такими как Мус, ещё предстоит определить. I-M.Gkotiakou и соавт. (2020) в своих исследованиях доказали, что активация или ингибирование пути PI3K/Akt/mTOR конкретно участвуют в увеличении или уменьшении, соответственно, синтеза белка субъединиц HIF- α [10]. Хотя путь PI3K/Akt/mTOR обычно связан с повышенными уровнями HIF- α посредством контроля трансляции, передача сигналов Akt влияет на такие процессы, как активность серин/треониновую протеинкиназу (GSK3), которая связана со стабильностью HIF-1 α независимым от pVHL образом или влияет на опосредованные активными формами O₂ (ROS-опосредованные) процессы регуляции HIF- α . Последующее ядерное накопление HIF- α и димеризация с HIF- β контролируется посредством фосфорилирования HIF-2 α с помощью киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK1/2). Известно также, что гипоксия значительно усиливает передачу сигналов Wnt/ β -catenin путем регуляции ядерной транслокации белков β -catenin, лимфоидного энхансер-связывающего фактора-1 (LEF-1) и Т-клеточного фактора-1 (TCF-1) [30].

Регуляция трансляции HIF-2 α может осуществляться двумя классами регуляторных молекул (РНК-связывающие белки и мРНК) путем изменения скорости трансляции вследствие связывания с 3'- или 5'-нетранслируемой областью мРНК (3'- или 5'-UTR) конкретных мишеней. Два регуляторных белка Fe (IRP 1 и 2) могут взаимодействовать с мРНК HIF-2 α , подавляя скорость ее трансляции. IRP регулируют трансляцию этих мРНК путем связывания с элементами ответа на Fe (IRE), замедляющими трансляцию HIF-2 α при низких концентрациях O₂ и Fe. IRE был идентифицирован в 5'-UTR мРНК HIF-2 α как консервативный элемент ответа на Fe, способствующий трансляции белка HIF-2 α в условиях повышенной доступности Fe, тем самым связывая эритропоэз с гомеостазом данного металла. [31]. Этот механизм обратной связи, опосредованный Fe, специфичен для HIF-2 α , поскольку он является основным

медиатором эритропоэза, предотвращая нарушение доставки O_2 избыточным производством эритроцитов.

Регуляция активности HIF-2 α на посттранскрипционном уровне

Активность HIF-2 α регулируется преимущественно на посттрансляционном уровне с помощью различных сигнальных механизмов [32]. Существуют механизмы, которые могут специфически регулировать активность HIF-2 α на уровнях экспрессии мРНК, трансляции мРНК, стабильности белка и транскрипционной активности.

Уровень активации в клетке HIF-2 α могут обеспечивать ферменты PHD. Однако, судя по данным литературы, функциональные эффекты PHD носят органоспецифический характер, что зависит от имеющейся в клетках изоформы фермента. Так, в печени основной изоформой, которая регулирует HIF-2 α , является PHD3, тогда как в кишечнике для эффективной экспрессии HIF-2 α требуется удаление всех трёх изоформ PHD: PHD1, PHD2 и PHD3.

Известно, что в условиях гипоксии, когда потребность тканей превышает их снабжение O_2 , активируется каскад внутриклеточных событий с увеличением экспрессии HIFs, ускользанием субъединицы HIF- α от убиквитин-опосредованной протеасомной деградации и транслокацией в ядро, где инициируется транскрипция генов-мишеней для поддержания кислородного гомеостаза [19]. Увеличение уровня HIF-2 α в этих условиях обеспечивается неканонической регуляцией, что достаточно для стимулирования экспрессии различных генов гипоксического ответа [23]. Существует целый ряд альтернативных (неканонических) механизмов активации HIF-2 наряду с классическим, обусловленных воздействием гипоксии и процессом накопления HIF-2 α .

Внутриклеточный баланс PHD регулируется не только доступностью O_2 , но и некоторыми метаболитами, хотя специфичность метаболитов к HIF-2 α до настоящего времени четко не охарактеризована. Сдвиг метаболизма в эффекторных клетках воспаления, сопровождается дифференциальной экспрессией различных метаболитических генов [7]. Например, повышенная экспрессия или мутации сукцинатдегидрогеназы приводят к индукции экспрессии HIF, а повышенные уровни сукцината ингибируют PHD и стабилизируют экспрессию белка HIF-2 α в воспаленных

тканях [11]. Подобно сукцинату, другие метаболиты цикла трикарбоновых кислот (α -кетоглутарат и фумарат) также регулируют экспрессию HIF-2 α , модулируя активность фермента PHD [21]. Пируваткиназа M2 (PKM2), которая образует димеры или тетрамеры и способствует аэробному гликолизу за счет необратимого катализа фосфоенолпирувата до пирувата и АТФ, также действует как коактиватор и увеличивает транскрипционную активность с-туса и HIF-2 α по механизму положительной обратной связи.

Ядерная поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1 (PARP-1) специфически регулирует экспрессию мРНК HIF-2 α и защищает от деградации, опосредованной pVHL, посредством прямого связывания с HIF-2 α . Аналогично, гомолог фосфатазы и тензина (PTEN) регулирует экспрессию HIF-2 α на уровне транскрипции и посредством регуляции PHD2. Кроме того, белок Rictor, ассоциированный с комплексом-2 консервативной серин/треониновой протеинкиназы (mTORC2), увеличивает трансляцию HIF-2 α . В своих исследованиях В.К. Найак и соавт. [33] продемонстрировали, что непрерывная трансляция мРНК необходима для поддержания экспрессии и стабилизации белка HIF-2 α в отсутствие pVHL посредством механизмов, включающих p22 phox НАД(Ф)Н-оксидазы (Nox). Nox являются важными сенсорами O_2 и источником ROS в клетках. Подавление экспрессии p22phox (незаменимая субъединица нескольких Nox) ингибирует фосфорилирование Akt, Akt-зависимую инактивацию и деградацию туберина – ингибитора mTORC1, и таким образом снижает трансляцию мРНК HIF-2 α .

Возникшие в процессе филогенеза гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию Fe и O_2 , тесно переплетены на системном и клеточном уровнях. Активация HIF модулируется внутриклеточным Fe посредством регуляции активности PHD, для которой данный микроэлемент является кофактором, а хелатирование Fe активирует как HIF-1 α , так и HIF-2 α в клеточных линиях [34]. Кроме того, наличие в мРНК HIF-2 α IRE является средством, с помощью которого активность HIF-2 α может быть ослаблена в условиях истощения запасов Fe [35]. Как показал анализ результатов связывания РНК in vitro белки, регулирующие внутриклеточный уровень свободного Fe (IRP1 и IRP2), действуют как репрессоры HIF-2 α и с высоким сродством связываются с IRE, при-

чем взаимодействие IRP1 является физиологическим регулятором экспрессии белка HIF-2 α . Нарушение IRP1 в моделях на мышах привело к избирательной активации HIF-2 α и увеличению экспрессии генов-мишеней HIF-2 α . Однако связывание IRP приводит к ингибированию трансляции HIF-2 α , при этом IRP1 выполняет роль основного регулятора трансляции HIF-2 α .

Неканонические пути посттрансляционной модификации белка HIF-2 α могут быть реализованы путем фосфорилирования, сумоилирования, ацетилирования, метилирования и др., вызывая позитивные и негативные эффекты. Так, CREB-связывающий белок напрямую связывается с HIF-2 α и усиливает его ацетилирование, что увеличивает рекрутирование и транскрипционную активность HIF-2 α на генах-мишенях. И наоборот, деацетилирование HIF-2 α сиртуином 1 (Sirt1) снижает его транскрипционную активность [19].

Вышестоящий стимулирующий фактор-2 (USF-2) действует как коактиватор, специфический для HIF-2 α -зависимых генов [36]. Позже Y.S.Green и соавт. обнаружили, что связывание HIF-2 α с гипоксия-ассоциированным фактором (HAF) увеличивает его транскрипционную активность [37]. В дополнение к коактиваторам, специфический корепрессор (фактор транскрипции YY-1), напрямую связывает и ингибирует транскрипционную активность HIF-2 α . Более того, важность вспомогательных последовательностей, прилегающих к HRE, была определена для HIF-2 α -специфичных мишеней, таких как транспортер двухвалентного металла-1 (DMT-1, также известный как Slc11a2). Промотор DMT1 сохраняет специфичность HIF-2 α в короткой проксимальной области промотора длиной 200 п.н., которая содержит канонический HRE и прилегающие сайты для белков, связывающих энхансер СААТ [38]. Действительно, анализ промотора HIF-2 α -специфичных генов также выявил наличие предполагаемого сайта связывания для семейства транскрипционных факторов, специфичных для трансформации эритробластов (ETS), что указывает на потенциальное взаимодействие между членами семейства ETS и HIF-2 α при определении специфичности последнего.

Уровни экспрессии мРНК HIF-2 α повышались в условиях активации передачи сигналов Notch при участии транскрипционного комплекса Notch1 ICD/MAML1/CSL, и наоборот,

снижались в условиях блокирования Notch, причем повышенная передача сигналов Notch способствует гипоксическому ответу, управляемому HIF-2 α [39]. Несмотря на то, что белок HIF-2 α обычно разрушается при нормоксии, сильная индукция передачи сигналов Notch (за счет экспрессии Notch1 ICD) приводила к повышению уровня белка HIF-2 α . Данный факт свидетельствует о взаимосвязи степени накопления HIF-2 α в цитоплазме, обусловленного сверхэкспрессией HIF2 α с экзогенного промотора, с величиной индукции передачи сигналов Notch. Это также предполагает, что достаточно индуцированные уровни мРНК и белка HIF-2 α при нормоксии могут подавлять механизм деградации, опосредованный убиквитинированием. T.Wei и соавт. было показано, что экспрессию HIF2 α и Notch3 индуцирует сверхэкспрессия сиртуина 3 [40] и данная прямая взаимосвязь прослеживается при стимуляции воспаления липополисахаридами, что способствовало экспрессии PHD2 и сопровождалось снижением уровня Notch3, экспрессии сиртуина-3 и HIF2 α [41].

Сверхэкспрессия рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) достаточна для повышения клеточных уровней HIF-2 α [3]. При исследовании опухолей молочной железы было обнаружено, что это вызванное HER2 увеличение HIF-2 α в ответ на гипоксию происходит на уровне транскрипции и совпало с повышенными уровнями экспрессии гена HIF2A, наблюдаемыми в HER2-положительном подтипе [42].

Наконец, цитокины и ROS активируют HIF-2 α . Цитокины, продуцируемые Т-хелперами типа 2 (Th2), такие как IL-4 и IL-13, могут избирательно увеличивать экспрессию мРНК и экспрессию белка HIF-2 α в макрофагах [43]. HIF могут быть модифицированы ROS прямым и непрямым способом, но окисление остатков цистеина (прямой окислительно-восстановительный эффект) присутствует только в ДНК-связывающем домене HIF-2 α . Косвенные эффекты ROS опосредуются посредством модуляции PHD, FIH (фактора, ингибирующего HIF), редокс-чувствительных киназ и фосфатаз [44]. В частности, известно, что активные формы O₂ активируют ERK1/2, которая фосфорилирует HIF-2 α , контролируя таким образом его передвижение по ядру и транскрипционную активность.

Структурно-функциональные проявления транскрипционного ответа HIF-2

Воздействие гипоксии и связанных с ней угроз биоэнергетическому гомеостазу является частым событием, связанным с рядом общих физиологических процессов в течение онтогенеза, однако усиленная экспрессия большого количества специфических генов, особенно тех, которые регулируются с помощью HIFs, обеспечивает поддержание метаболического и структурного гомеостаза [45].

HIF влияет на сигнальные пути, влияющие на эмбриональное развитие, метаболизм, воспаление и физиологию функциональных систем. Установлено, что HIF-2 α работает в долгосрочных ответах на хроническую гипоксию, в течение которой индуцирует мощный транскрипционный ответ, регулирующий ангиогенез, метаболизм глюкозы, рост клеток, метастазирование и другие процессы [7].

В течение эмбрионального и постэмбрионального развития некоторых тканей уровень O₂ посредством передачи сигналов HIF выполняет функции, сходные с функциями хорошо охарактеризованных морфогенов в гистогенезе. HIF-2 α специфически регулирует экспрессию транскрипционного фактора Oct-4, участвующего в самообновлении недифференцированных эмбриональных стволовых клеток, и экспрессию его нижестоящих генов-мишеней транскрипционных факторов Sox2 и Nanog, которые необходимы для поддержания стволовых клеток и плюрипотентных свойств бластомеров эмбриобласта. Высокие уровни Oct-4 коррелируют с повышенными уровнями HIF-2 α в эмбриобласте по сравнению с клетками трофобласта [45]. Посредством модуляции сигнальных путей Notch и Wnt HIF-2 α регулирует динамику стволовых клеток кишечника. Нарушение HIF-2 α в нише гемопоэтических стволовых клеток приводит к значительному снижению плюрипотентности гемопоэтических стволовых клеток [31]. Это открытие предполагает, что экспрессия HIF-2 α в компартментах мезенхимы или стромальных ниш может иметь решающее значение для динамики стволовых клеток.

На моделях HIF-1 α -, HIF-2 α - и Vhl-нулевых мышей продемонстрирована важная роль передачи сигналов HIFs во время гастрюляции, когда в отсутствие HIF-2 α эмбрионы погибали на стадии E16.5 из-за нарушений регуляции сер-

дечного выброса и выработки катехоламинов. Независимая группа продемонстрировала, что HIF2 α -нулевые мышечные эмбрионы погибали на 11,5–12,5 день из-за дефектов развития и ремоделирования кровеносных сосудов [46]. Выявленные у выживших мышей с нулевым HIF-2 α структурно-функциональные нарушения митохондрий сопровождались полиорганной недостаточностью в виде сочетания ретинопатии, стеатоза печени, гипертрофии сердца, скелетной миопатии, гиподендритного костного мозга и азооспермии, что свидетельствует о критической роли HIF-2 α в морфогенезе многих тканей.

Ген, кодирующий VEGF, – основной фактор роста, инициирующий ангиогенез в эмбриональном и постэмбриональном периодах онтогенеза, является хорошо изученным геном-мишенью HIF [2]. Однако участие HIF-2 α в эндотелиальной дифференцировке и ангиогенезе не ограничивается экспрессией гена VEGF. В норме HIF-2 может усиливать экспрессию VEGF посредством усиления активности SP-1 при участии IL-8, а в злокачественных опухолях HIF-2 α специфически активирует экспрессию проангиогенного белка VE-кадгерина посредством транскрипционной активности протоонкогена ETS-1, участвующего в их васкулогенной мимикрии. Ген синтазы оксида азота (NO), участвующий в ангиогенезе, имеет промотор HER, для активации которого требуется гипоксическая среда и/или HIF-2 α . Повышение стабильности HIF-2 α в условиях хронической гипоксии вызывает повышенную экспрессию аргиназы и нарушает регуляцию нормального сосудистого гомеостаза NO в течение гипоксического ремоделирования легочных сосудов [47].

В свою очередь HIF-2 α может играть специфическую роль в целостности сосудов, регулируя экспрессию VEGF, рецептора VEGF-1 (Flt-1), VEGFR2 и Tie2 (тирозинкиназный рецептор ангиопоэтинов) в эндотелиальных клетках сосудов легких [48]. Было предложено несколько механизмов для объяснения роли эндотелиального HIF-2 α в развитии ремоделирования легочных сосудов, включая активацию эндотелина-1 (ET-1), хемокина подсемейства фактора 1, полученного из стромальных клеток (CXCL-12), аргиназы-2, тромбоспондина-1 (TSP-1), гипоксией-индуцированного митогенного фактора 1 (HIMF), резистоподобной молекулы (RELM) и молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1), а также подавление апопто-

вого рецептора. Что касается адвентициальных фибробластов, то HIF-2 α активирует передачу сигналов NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов), тем самым способствуя пролиферации фибробластов.

Примечательно, что HIF-2 α и VEGF сильно экспрессируются в строме матки после прикрепления эмбриона, что указывает на важность HIF2 α для фертильности [49]. Маточный HIF2 α может доминантно активировать передачу сигналов фактора ингибирования лейкоза-STAT3 (LIF-STAT3), что способствует успешной имплантации независимо от децидуализации и положения прикрепления эмбриона [50].

HIF-2 α играет решающую роль в кардиопротекции, регулируя различные наборы генов, участвующих в регуляции коронарного кровотока благодаря влиянию на вазодилатацию, сосудистые функции и ангиогенез [51]. В кардиомиоцитах HIF-2 α контролирует отдельные гены-мишени, такие как амфирегулин, активатор рецептора эпителиального фактора роста (EGFR). Индуцируя амфирегулин и его рецептор [52], HIF-2 α инициирует активацию киназ выживания, повышая шансы на выживание клеток за счет модуляции клеточного метаболизма.

Влияние HIF-2 α на клеточный метаболизм имеет различные проявления. Так, увеличение уровня HIF-2 α в печени за счет ингибирования VEGF или PHD3 улучшает толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, за счет увеличения экспрессии субстрата инсулинового рецептора IRS-2 на уровне транскрипции или косвенно за счет транспрессии с помощью регуляторного связывающего белка стерола (SREBP1C) [30]. Индукция IRS-2 с помощью HIF-2 α связана со значительным снижением экспрессии SREBP-1c, известного репрессора IRS-2. Однако механизм, с помощью которого HIF-2 α снижает SREBP-1c, в настоящее время неизвестен. Кроме того, HIF-2 α ослабляет передачу сигналов глюкагона при реактивной гипогликемии после приема пищи посредством активации ERK1/2, переноса ее в ядро с последующей регуляцией активности различных факторов транскрипции путем их фосфорилирования, регулируя в конечном итоге клеточный метаболизм и функции [53]. В основе ERK1/2-зависимого увеличения опосредованного фосфодиэстеразой (PDE) гидролиза

внутриклеточного циклического АМФ (цАМФ) лежит снижение опосредованной протеинкиназой А (ПКА) активации цАМФ-зависимого ответного элемента (CREB) – транскрипционного фермента семейства коактиваторов HIF-2 α p300-CBP, контролирующего доступность генов для транскрипции.

Несомненно, способность HIF-2 α изменять метаболизм АТФ отражается на синтезе белков, например, промежуточных филаментов эпителиальных клеток. Нарушение синтеза таких белков приводит к модуляции барьерной функции эпителиев, в частности, кишечника. В эпителиальных клетках кишечника HIF-2 α специфически регулирует креатинкиназы, имеют решающее значение в АТФ-зависимой сборке плотных межклеточных соединений и целостности эпителия [46]. Удаление HIF-2 α в клеточных линиях приводило к усилению экспрессии белков, участвующих в сборке апикального соединения, и снижению трансэпителиальной резистентности, что является точным показателем целостности барьера. Однако сверхэкспрессия HIF-2 α в эпителиальных клетках кишечника привела к увеличению экспрессии кавеоллина-1, необходимого для обмена окклюдина в плотных соединениях, что усиливало кавеоллин-1-зависимый эндоцитоз и проницаемость эпителиального пласта [17].

В интерстициальных клетках коркового вещества почек и гепатоцитах критической мишенью гена HIF-2 α является эритропоэтин (ЕРО). HIF-2 α путем транскрипционной регуляции выработки ЕРО стимулирует эритропоэз. Следствием конститутивной активации HIF-2 α из-за увеличения ЕРО-опосредованного эритропоэза является полицитемия. С помощью технологии РНК-интерференции на животных моделях *in vivo* было показано, что ЕРО специфически регулируется HIF-2 α , причем HIF-2 α -опосредованное повышение уровня системного ЕРО ингибирует глюконеогенез в печени посредством STAT3-зависимого механизма [54].

HIF-2 α , хорошо охарактеризован как ключевой фактор, способствующий абсорбции Fe в двенадцатиперстной кишке путем регуляции взаимодействия гепсидинового пути с экспрессией генов дуоденального цитохрома В – редуктазы железа (DCYTB, также известный как CYBRD1), переносчика двухвалентных металлов 1 (DMT-1, также известный как NRAMP2) и ферропортина (FPN) [35]. Так, в условиях избытка Fe гепсидин

конститутивно индуцирует деградацию FPN, что приводит к удержанию в энтероцитах данного микроэлемента, выполняющего роль обязательного кофактора PND, повышая ее активность и обеспечивая конститутивную деградацию HIF-2 α . В условиях дефицита Fe недостаток гепсидина приводит к стабилизации ФПН, оттоку ионов Fe и снижению его внутриклеточной концентрации. Это приводит к снижению активности Fe-зависимой PND, стабилизации HIF-2 α и активации генов-мишеней HIF-2 α – DCYTВ и FPN. DCYTВ восстанавливает Fe³⁺ до Fe²⁺, который, в свою очередь, транспортируется с апикальной поверхности в энтероцит с помощью DMT1 [55]. Примечательно, что в подвздошной кишке людей с ожирением экспрессия HIF-2 α и его генов-мишеней DCYTВ и DMT1 повышена по сравнению с людьми, не страдающими ожирением, предполагая роль фактора транскрипции в регуляции липидного обмена.

Поскольку потребление O₂ в митохондриях существенно влияет на окисление жирных кислот (ЖК) в условиях гипоксии, можно предположить, что липидный обмен должен изменяться за счет активации HIF-2 α , индуцированной гипоксическим микроокружением, т.е. индуцированная гипоксией активация HIF-2 α может быть вовлечена в модуляцию липидного обмена в печени и жировой ткани. В недавних исследованиях была выявлена прямая корреляция экспрессии и передачи сигналов HIF2 α у людей с ожирением, а также регуляторная роль HIF в ожирении и передаче сигналов инсулина [16]. Было обнаружено, что белки HIF-1 α и HIF-2 α стабильно увеличиваются в жировой ткани мышей с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (HFD) [16].

При острой активации HIF-2 α активируются гены различных путей метаболической регуляции липидного обмена. Так, в печени HIF-2 α усиливает экспрессию генов, участвующих в синтезе ЖК, включая синтазу жирных кислот (FASN), которая контролируется фактором транскрипции 1, связывающим регуляторный элемент стерола (SREBP1C) и поглощением жирных кислот (через CD36); последний является переносчиком в плазматической мембране клетки, ответственным за импорт жирных кислот. Активация HIF-2 α также коррелирует с подавлением рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом (PPAR α) и ферментов, кодируемых его геном-мишенью, включая пероксисомальную ацил-коА оксидазу 1 (ACOX1), которая участву-

ет в β -окислении ЖК [48]. Пероксисомы, которые осуществляют β -окисление жирных кислот с длинной и очень длинной цепью ЖК, зависят от O₂, что указывает на потенциальную роль O₂-чувствительных HIF в контроле метаболизма этой органеллы. У VHL- и HIF-1 α -нулевых мышей, которые конститутивно экспрессируют HIF-2 α , активация последнего в печени приводит к уменьшению пероксисом, экспрессирующих ген, кодирующий следующий за белком гена 1 BRCA1 (NBR1) посредством пексофагии, селективной аутофагии пероксисом. Возможно, при низком уровне O₂ количество пероксисом снижается, что приводит к снижению потребления O₂ и накоплению ЖК с очень длинной цепью из-за усиления передачи сигналов HIF2 α . Более того, HIF-2 α напрямую регулирует ангиопозитин-подобный белок 3 (ANGPTL3) - важный медиатор липидного гомеостаза, выполняющий роль эндогенного ингибитора липопротеинлипазы и эндотелиальной липазы, увеличивающий плазменный уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности.

Еще одним механизмом модуляции липидного обмена HIF-2 α является активация гена, кодирующего сиалидазу 3 (NEU3), которая гидролизует ганглиозиды плазмолеммы клеток с образованием церамидов [28]. Повышенные уровни церамидов, в свою очередь, вызывают ожирение в результате уменьшения бурой жировой ткани, увеличения стеатоза вследствие активации синтеза ЖК и повышения резистентности к инсулину [46].

HIF2 α проявляет разнообразную биологическую активность и играет роли, выходящие за рамки гипоксии и метаболического перепрограммирования [5].

До сих пор не ясны механизмы участия HIF2 α в воспалительно-репаративном процессе, хотя имеются доказательства его роли в воспалении и фиброзе. Активации HIF-2 α в печени достаточно, чтобы вызвать фиброгенный ответ. Учитывая тот факт, что решающее значение для созревания коллагеновых фибрилл и фиброза в печени и кишечнике имеют гены, кодирующие коллаген-пролилгидроксилазы (P4HA1, P4HA2 и P4HA3), то вероятным механизмом в этом случае может быть смещение баланса между активирующим эффектом HIF-2 α на данные гидроксилазы и ключевые матриксные металлопротеиназы (ММР), которые также являются прямыми генами-мишенями HIF-2 α [56].

Интересно, что у пациентов с неалкогольной

жировой болезнью печени выявили сверхэкспрессию HIF2 α в печени и усиление фиброза и воспаления органа за счет активации провоспалительных медиаторов и ангиогенных факторов, а также путем подавления продукции гепатоцитами богатого гистидином гликопротеина, усиливающего миграцию и поляризацию макрофагов M1 [57]. Аналогичную прогрессию воспалительного ответа при активации HIF-2 α обнаружили при опухолях.

Недавние данные S.Sormendi и соавт. (2021) также подтвердили экспрессию HIF-2 α в нейтрофилах [58]. Активация HIF-2 α привела к нейтрофильному воспалению, тогда как нарушение HIF-2 α привело к усилению апоптоза и уменьшению воспаления. Используя систематический анализ секвенирования РНК и механистические подходы, эти же авторы идентифицировали организатор цитоскелета – малую ГТФазу, активированная форма которой представляет собой серин/тирозинпротеинкиназу (RhoA), который опосредует HIF2 α -зависимую подвижность нейтрофилов. Таким образом, новая ось RHD2-HIF2 α -RhoA жизненно важна на начальных стадиях воспаления, поскольку она способствует движению нейтрофилов в воспалительных тканевых компартментах.

В многочисленных исследованиях, посвященных изучению роли HIF-2 α в онкогенезе, доказана его способность регулировать метаболизм липопротеинов, биогенез рибосом и индукцию протоонкогенного белка Мус и семейства E2F факторов трансляции, регулирующих жизненный цикл клеток [30]. HIF-2 α способствует стабилизации комплекса Мус/МАХ, способствуя пролиферации клеток. В условиях димеризации Мус с белком МАХ данный комплекс стабилизируется и связывается с промоторами и коактиваторами ДНК, стимулируя активность циклина D1 и, следовательно, пролиферацию клеток. Когда комплекс Мус/МАХ не связывает промоторы, а вместо этого связывает факторы транскрипции Miz1 и Sp1, транскрипция генов-мишеней Мус ингибируется. С другой стороны, HIF-2 α способствует пролиферации клеток путем активации транскрипции генов-мишеней для Мус, участвующих в репликации ДНК, процессинге РНК, дифференцировке, делении и апоптозе клеток [59].

Возможность регуляции активности циклинов и ферментов клеточного цикла HIF2 α -зависимым путем предполагает участие данного транскрипционного фактора в контроле морфо-

генеза обновляющихся тканей (например, гемопоэтической, эпителиальной, рыхлой соединительной), патология стволовых клеток которых может проявиться опухолевым ростом при определенных условиях.

К. Rouault-Pierre и соавт. (2013) определили HIF-2 α как основной регулятор самообновления в долгосрочно репопуляционных гемопоэтических предшественниках человека [60]. Анализ экспрессии HIF α в нормальном гемопоэзе показал, что в условиях нормоксии EPAS1 преимущественно экспрессируется в гемопоэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках с минимальной экспрессией в дифференцированных линиях, а также может обеспечивать блок дифференцировки клеток миелоидного ряда с маркером CD11b, активируя транскрипционные репрессоры/корепрессоры (RUNX2 и BCL11A) [61]. HIF-2 α усиливает экспрессию колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF) и способствует периваскулярной инфильтрации и дифференцировке моноцитов в воспалительные макрофаги [62].

HIFs выполняют множество функций в органах иммуногенеза, где резидентные и рекрутированные иммунокомпетентные клетки обычно подвергаются воздействию перепадов градиента O₂ (гипоксии) при хоуминге из богатого O₂ кровотока, одновременно нуждаясь в пролиферации и функционировании. Тем не менее, роль HIF-2 α в этих типах клеток до настоящего времени тщательно не изучена.

Имеются сведения о роли HIF как ключевого регулятора иммунометаболизма в контроле фенотипа и функции иммунных клеток, а также в регуляции метаболизма иммунных клеток, в смягчении последствий гипоксии путем активации O₂-независимых путей, например, гликолиза, для удовлетворения энергетических потребностей в условиях, когда окислительное фосфорилирование снижено [45].

В дендритных клетках лимфоидных органов HIF модулирует выживаемость, миграцию, презентацию антигена, синтез и дифференцировку интерферона. Сходным образом, в Т-клетках HIF важен для регуляции не только выживания и дифференцировки, но также пролиферации и противоопухолевой способности. Интересно, что HIF-2 α индуцирует экспрессию лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) [11]. PD-L1 связывается со своим трансмембранным рецептором, белком запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1), который обычно экспрессируется в цито-

токсических Т-лимфоцитах, подавляя их активацию и, следовательно, иммунный ответ. В В-клетках HIF также регулирует выживаемость, помимо развития и процессинга антител. Показано, что в дополнение к своей роли в индукции эпителио-мезенхимального перехода и индукции раковых стволовых клеток, HIF-2α необходим для развития регуляторных Т-клеток (T-reg) [1].

В свете вышеизложенного ответ на гипоксию, опосредованный HIF-2α, играет решающую роль в регуляторной активности врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также связан с множественными воспалительными заболеваниями.

Заключение

В настоящем обзоре мы описали установленные к настоящему времени сведения о роли транскрипционного фактора HIF-2 и особенности его регуляции в физиологических условиях и патологических состояниях, сопровождающихся тканевой гипоксией. HIF-2α экспрессируется в клетках тканей с развитым микроциркуляторным руслом и высоким уровнем кровоснабжения, а тканевая гипоксия является главным модулятором HIF-зависимого пути метаболической адаптации. Воздействие гипоксии и связанных с ней угроз биоэнергетическому гомеостазу является частым событием, связанным с рядом общих физиологических процессов в течение онтогенеза, однако усиленная

экспрессия большого количества специфических генов, особенно тех, которые регулируются с помощью HIFs, обеспечивает поддержание метаболического и структурного гомеостаза. Активность HIF-2α могут специфически регулировать механизмы на уровне экспрессии мРНК, трансляции мРНК, стабильности белка и транскрипционной активности. При внутриклеточном дефиците O₂ HIF-2α обеспечивает метаболический, морфогенетический и функциональный ответ различных типов клеток, моделирующих архитектуру сосудистого русла органа, с помощью активации своих генов-мишеней. Посттрансляционная регуляция α-субъединицы HIF-2 обеспечивается балансирующей канонических и неканонических механизмов ее активации. Экспрессия генов-мишеней HIF-2 приводит к структурно-функциональным изменениям протеома клетки, сопровождающим процессы эмбрионального и постэмбрионального морфогенеза, воспаления и репарации, иммунного ответа, онкогенеза. Белки-продукты экспрессии генов-мишеней HIF-2α имеют важное значение при воспалительных и пролиферативных заболеваниях. Адаптивная клеточная терапия различных состояний, ассоциированных с гипоксией, путем модуляции активности HIF-2α может стать перспективной целью будущих исследований по разработке методов лечения и способов реабилитации пациентов после перенесенных заболеваний.

Литература:

- Zaarour R.F., Ribeiro M., Azzarone B., Kapoor S., Chouaib S. Tumor microenvironment-induced tumor cell plasticity: relationship with hypoxic stress and impact on tumor resistance. *Front. Oncol.* 2023;13:1222575. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1222575>
- Yang Y., Chen W., Mai W., Gao Y. HIF-2α regulates proliferation, invasion, and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via VEGF/Notch1 signaling axis after insufficient radiofrequency ablation. *Front. Oncol.* 2022;12:998295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.998295>
- Jarman E.J., Ward C., Turnbull A.K., Martinez-Perez C., Meehan J., Xintaropoulou C., Sims A.H., Langdon S.P. HER2 regulates HIF-2α and drives an increased hypoxic response in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1097-0>
- Игнатенко Г.А., Бондаренко Н.Н., Туманова С.В., Игнатенко Т.С., Калуга А.А., Валигун Я.С. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают "картину". Часть I. HIF-1. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2023;8(3):93-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>
- Downes N.L., Laham-Karam N., Kaikkonen M.U., Ylä-Herttuala S. Differential but Complementary HIF1α and HIF2α Transcriptional Regulation. *Mol. Ther.* 2018;26(7):1735-1745. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.004>
- Tian H., McKnight S.L., Russell D.W. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev.* 1997;11:72-82.
- Loboda A., Jozkowicz A., Dulak J. HIF-1 versus HIF-2—is one more important than the other? *Vasc. Pharmacol.* 2012;56(5-6):245-251. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.02.006>
- Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(6):46-53. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53>
- Keith B., Johnson R.S., Simon M.C. HIF1α and HIF2α: Sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2011;12:9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>
- Gkoutinako I.-M., Kechagia E., Pazaitou-Panayiotou K., Mylonis I., Liakos P., Tsakalof A. Calcitriol Suppresses HIF-1 and HIF-2 Transcriptional Activity by Reducing HIF-1/2α Protein Levels via a VDR-Independent Mechanism. *Cells.* 2020;9(11):2440. <https://doi.org/10.3390/cells9112440>
- Castillo-Rodríguez R.A., Trejo-Solis C., Cabrera-Cano A., Gómez-Manzo S., Dávila-Borja V.M. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2291. <https://doi.org/10.3390/cancers14092291>
- Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2021;6(4):73-80.
- Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гаврильяк В.Г., Чеботарева Е.Н., Дзюбан А.С., Паниева Н.Ю., Паниев Д.С. Гипокси-гиперокситерапия в лечении больных коморбидной кардиальной патологией. *Университетская клиника.* 2019;1(30):5-10. [https://doi.org/10.26435/uc.v0i1\(30\).219](https://doi.org/10.26435/uc.v0i1(30).219)
- Davis L., Recktenwald M., Hutt E., Fuller S., Briggs M., Goel A., Daringer N. Targeting HIF-2α in the Tumor Microenvironment: Redefining the Role of HIF-2α for Solid Cancer Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(5):1259. <https://doi.org/10.3390/cancers14051259>
- Kolonko M., Greb-Markiewicz B. bHLH-PAS Proteins: Their Struc-

- ture and Intrinsic Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:3653. <https://doi.org/10.3390/ijms20153653>
16. Feng Z., Zou X., Chen Y., Wang H., Duan Y., Bruick R.K. Modulation of HIF-2 α PAS-B domain contributes to physiological responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2018;115(52):13240-13245. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810897115>
 17. Ramakrishnan S.K., Shah Y.M. A central role for hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α in hepatic glucose homeostasis. *Nutr. Healthy Aging.* 2017;4(3):207-216. <https://doi.org/10.3233/NHA-170022>
 18. Petrella B.L., Lohi J., Brinckerhoff C. Identification of membrane type-1 matrix metalloproteinase as a target of hypoxia-inducible factor-2 α in von Hippel-Lindau renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2004;24:1043-1052. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208305>
 19. Ullah K., Ai L., Humayun Z., Wu R. Targeting Endothelial HIF2 α /ARNT Expression for Ischemic Heart Disease Therapy. *Biology (Basel).* 2023;2(7):995. <https://doi.org/10.3390/biology12070995>
 20. Schödel J., Grampp S., Maher E.R., Moch H., Ratcliffe P.J., Russo P., Molee D.R. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. *Eur. Urol.* 2016;69(4):646-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.007>
 21. Gonzalez F.J., Xie C., Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;15(1):21-32. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0096-z>
 22. Motta S., Minici C., Corrada D., Bonati L., Pandini A. Ligand-induced perturbation of the HIF-2 α :ARNT dimer dynamics. *PLoS Comput. Biol.* 2018;14(2):e1006021. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006021>
 23. Bartoszewski R., Moszyńska A., Serocki M., Cabaj A., Polten A., Ochocka R., Dell'Italia L., Bartoszewski S., Króliczewski J., Dąbrowski M., Collawn J.F. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J.* 2019;33(7):7929-7941. <https://doi.org/10.1096/fj.201802650RR>
 24. Wiesener M.S., Jargensen J.S., Rosenberger C., Scholze C.K., Harstrup J.H., Warnecke C., Mandriota S., Bechmann I., Frei U.A., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Bachmann S., Maxwell P.H., Eckardt K.-U. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs. *FASEB J.* 2003;17(2):271-3. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0445fje>
 25. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J. Physiol.* 2021;599(1):23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
 26. Hu Ch.-J., Iyer S., Sataur A., Covello K.L., Chodosh L.A., Simon M.C. Differential Regulation of the Transcriptional Activities of Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1 α) and HIF-2 α in Stem Cells. *Mol. Cell. Biol.* 2006;26(9):3514-3526. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.9.3514-3526.2006>
 27. Uchida T., Rossignol F., Matthay M.A., Mounier R., Couette S., Clottes E., Clerici C. Prolonged hypoxia differentially regulates hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α expression in lung epithelial cells: implication of natural antisense HIF-1 α . *J. Biol. Chem.* 2004;279(15):14871-14878. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400461200>
 28. Xia Q.S., Lu F.E., Wu F., Huang Z.Y., Dong H., Xu L.J., Gong J. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(18):2177-2186. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2177>
 29. Eberhart T., Schönenberger M.J., Walter K.M., Charles K.N., Faust P.L., Kovacs W.J. Peroxisome-Deficiency and HIF-2 α Signaling Are Negative Regulators of Ketohexokinase Expression. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020;8:566. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00566>
 30. Ramakrishnan S.K., Shah Y.M. Role of Intestinal HIF-2 α in Health and Disease. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:301-325. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105202>
 31. Patel S.A., Simon M.C. Biology of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in Development and Disease. *Cell. Death. Differ.* 2008;15(4):628-634. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.17>
 32. Pan R., Zhou C., Dai J., Ying X., Yu H., Zhong J., Zhang Y., Wu B., Mao Y., Wu D., Ying J., Zhang W., Duan S. Endothelial PAS domain protein 1 gene hypomethylation is associated with colorectal cancer in Han Chinese. *Exp. Ther. Med.* 2018;16(6):4983-4990. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6856>
 33. Nayak B.K., Feliars D., Sudarshan S., Friedrichs W.E., Day R.T., New D.D., Fitzgerald J.P., Eid A., DeNapoli T., Parekh D.J., Gorin Y., Block K. Stabilization of HIF-2 α through redox regulation of mTORC2 activation and initiation of mRNA translation. *Oncogene.* 2013;32(26):3147-3155. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.333>
 34. Dvornikova K.A., Platonova O.N., Bystrova E.Y. Hypoxia and Intestinal Inflammation: Common Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2425. <https://doi.org/10.3390/ijms24032425>
 35. Lee F.S. At the crossroads of oxygen and iron sensing: hepcidin control of HIF-2 α . *J. Clin. Invest.* 2019;129(1):72-74. <https://doi.org/10.1172/JCI125509>
 36. Koh M.Y., Nguyen V., Lemos R.Jr., Darnay B.G., Kiriakova G., Abdelmelek M., Ho T.H., Karam J., Monzon F.A., Jonasch E., Powis G. Hypoxia-induced SUMOylation of E3 ligase HAF determines specific activation of HIF2 in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2015;75(2):316-329. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2190>
 37. Green Y.S., Sargis T., Reichert E.C., Rudasi E., Fuja D., Jonasch E., Koh M.Y. Hypoxia-Associated Factor (HAF) Mediates Neurofibromin Ubiquitination and Degradation Leading to Ras-ERK Pathway Activation in Hypoxia. *Mol. Cancer Res.* 2019;17(5):1220-1232. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1080>
 38. Pawlus M.R., Wang L., Ware K., Hu C.J. Upstream stimulatory factor 2 and hypoxia-inducible factor 2 α (HIF2 α) cooperatively activate HIF2 target genes during hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 2012;32(22):4595-610. <https://doi.org/10.1128/MCB.00724-12>
 39. Mutvei A.P., Landor S.K.-J., Fox R., Braune E.-B., Tsoi Y.L., Phoon Y.P., Sahlgren C., Hartman J., Bergh J., Jin S., Lendahl U. Notch signaling promotes a HIF2 α -driven hypoxic response in multiple tumor cell types. *Oncogene.* 2018;37(46):6083-6095. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0400-3>
 40. Wei T., Gao J., Huang C., Song B., Sun M., Shen W. SIRT3 (Sirtuin-3) Prevents Ang II (Angiotensin II)-Induced Macrophage Metabolic Switch Improving Perivascular Adipose Tissue Function. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41:714-730. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315337>
 41. Zeng H., He X., Tuo Q.H., Liao D.F., Zhang G.Q., Chen J.X. LPS causes pericyte loss and microvascular dysfunction via disruption of Sirt3/angiopoietins/Tie-2 and HIF-2 α /Notch3 pathways. *Sci. Rep.* 2016;6:20931. <https://doi.org/10.1038/srep20931>
 42. Albadari N., Deng S., Li W. The Transcriptional Factors HIF-1 and HIF-2 and Their Novel Inhibitors in Cancer Therapy. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(7):667-682. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1613370>
 43. Eleftheriadis T., Pissas G., Mavropoulos A., Nikolaou E., Filippidis G., Liakopoulos V., Stefanidis I. In Mixed Lymphocyte Reaction, the Hypoxia-Inducible Factor Prolyl-Hydroxylase Inhibitor Roxadustat Suppresses Cellular and Humoral Alloimmunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(6):31. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00596-0>
 44. Singhal R., Mitta S.R., Das N.K., Kerk S.A., Sajjakulnukit P., Solanki S., Andren A., Kumar R., Olive K.P., Banerjee R., Lyssiotis C.A., Shah Y.M. HIF-2 α activation potentiates oxidative cell death in colorectal cancers by increasing cellular iron. *J. Clin. Invest.* 2021;131(12):e143691. <https://doi.org/10.1172/JCI143691>
 45. Taylor C.T., Scholz C.C. The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nat. Rev. Nephrol.* 2022;18(9):573-587. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8>
 46. Solanki S., Devenport SN, Ramakrishnan SK, Shah Y.M. Temporal induction of intestinal epithelial hypoxia-inducible factor-2 α is sufficient to drive colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(2):G98-G107. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00081.2019>
 47. Cowburn A.S., Crosby A., Macias D., Branco C., Colaco R.D.D.R., Southwood M., Toshner M., Alexander L.E.C., Morrell N.W., Chilvers E.R., Johnson R.S. HIF2 α -arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113(31):8801-8806. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602978113>
 48. Myronenko O., Foris V., Crnkovic S., Olschewski A., Rocha S., Nicolls M.R., Olschewski H. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular "switch" between the vascular and airway phenotypes? *Eur. Respir. Rev.* 2023;32(167): 220173. <https://doi.org/10.1183/16000617.0173-2022>
 49. Matsumoto L., Hirota Y., Saito-Fujita T., Takeda N., Tanaka T., Hiraoka T., Akaeda S., Fujita H., Shimizu-Hirota R., Igaue S., Matsuo M., Haraguchi H., Saito-Kanatani M., Fujii T., Osuga Y. HIF2 α in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *J. Clin. Invest.* 2018;128(7):3186-3197. <https://doi.org/10.1172/JCI98931>
 50. Zheng X., Ma J., Hu M., Long J., Wei Q., Ren W. Analysis of HIF2 α polymorphisms in infertile women with polycystic ovary syndrome or unexplained infertility. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:986567. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.986567>
 51. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Михайличенко Е.С. Возможности и перспективы применения гипокситерапии в кардиологии. *Архив внутренней медицины.* 2023;13(4):245-252. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252>
 52. Heck-Swain K.-L., Koeppen M. The Intriguing Role of Hypoxia-Inducible Factor in Myocardial Ischemia and Reperfusion: A Comprehensive Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023;10(5):215. <https://doi.org/10.3390/>

- jcd10050215
53. Guo Y.-J., Pan W.-W., Liu S.-B., Shen Z.-F., Xu Y., Hu L.-L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp. Ther. Med.* 2020;19(3):1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
 54. Rankin E.B., Biju M.P., Liu Q., Unger T.L., Rha J., Johnson R.S., Simon M.C., Keith B., Haase V.H. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J Clin Invest.* 2007;117(4):1068-1077. <https://doi.org/10.1172/JCI30117>
 55. Ogawa C., Tsuchiya K., Maeda K. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):3037. <https://doi.org/10.3390/ijms24033037>
 56. Gilkes D.M., Bajpai S., Chaturvedi P., Wirtz D., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 2013;288:10819-10829. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.442939>
 57. Harris A.L. Hypoxia - a key regulatory factor in tumour growth. *Nat. Rev. Cancer.* 2002;2(1):38-47. <https://doi.org/10.1038/nrc704>
 58. Sormendi S., Deygas M., Sinha A., Bernard M., Kruger A., Kourtzelis I., Le Lay G., Saez P.J., Gerlach M., Franke K., Meneses A., Krater M., Palladini A., Guck J., Coskun A., Chavakis T., Vargas P., Wielockx B. HIF2α is a direct regulator of neutrophil motility. *Blood.* 2021;137(24):3416-3427. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007505>
 59. Gordan J.D., Bertout J.A., Hu C.J., Diehl J.A., Simon M.C. HIF-2α promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-Myc transcriptional activity. *Cancer Cell.* 2007;11(4):335-347. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.006>
 60. Rouault-Pierre K., Lopez-Onieva L., Foster K., Anjos-Afonso F., Lamrissi-Garcia I., Serrano-Sanchez M., Mitter R., Ivanovic Z., de Verneuil H., Gribben J., Taussig D., Rezvani H.R., Mazurier F., Bonnet D. HIF-2α protects human hematopoietic stem/progenitors and acute myeloid leukemic cells from apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Cell. Stem. Cell.* 2013;13(5):549-563. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.08.011>
 61. Magliulo D., Simoni M., Caserta C., Fracassi C., Belluschi S., Giannetti K., Pini R., Zapparoli E., Beretta S., Ugga M., Draghi E., Rossari F., Coltella N., Tresoldi C., Morelli M.J., Di Micco R., Gentner B., Vago L., Bernardi R. The transcription factor HIF2α partakes in the differentiation block of acute myeloid leukemia. *EMBO Mol. Med.* 2023;15(11):e17810. <https://doi.org/10.15252/emmm.202317810>
 62. Wang N., Hua J., Fu Y., An J., Chen X., Wang C., Zheng Y., Wang F., Ji Y., Li Q. Updated perspective of EPAS1 and the role in pulmonary hypertension. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2023;11:1125723. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1125723>

References:

1. Zaarour RF, Ribeiro M, Azzarone B, Kapoor S, Chouaib S. Tumor microenvironment-induced tumor cell plasticity: relationship with hypoxic stress and impact on tumor resistance. *Front Oncol.* 2023;13:1222575. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1222575>
2. Yang Y, Chen W, Mai W, Gao Y. HIF-2α regulates proliferation, invasion, and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via VEGF/Notch1 signaling axis after insufficient radiofrequency ablation. *Front Oncol.* 2022;12:998295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.998295>
3. Jarman EJ, Ward C, Turnbull AK, Martinez-Perez C, Meehan J, Xintropoulou C, Sims AH, Langdon SP. HER2 regulates HIF-2α and drives an increased hypoxic response in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1097-0>
4. Ignatenko GA, Bondarenko NN, Tumanova SV, Ignatenko TS, Kaluga AA, Valigin YS. Hypoxia-inducible factors: details create a picture. Part I. HIF-1. *Fundamental and Clinical Medicine.* (In Russ). 2023;8(3):93-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-93-106>
5. Downes NL, Laham-Karam N, Kaikkonen NU, Ylä-Herttuala S. Differential but Complementary HIF1α and HIF2α Transcriptional Regulation. *Mol. Ther.* 2018;26(7):1735-1745. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.004>
6. Tian H, McKnight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev.* 1997;11:72-82.
7. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 versus HIF-2--is one more important than the other? *Vascul Pharmacol.* 2012;56(5-6):245-251. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.02.006>
8. Ignatenko GA, Dubovaya AV, Naumenko YuV. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(6):46-53. (In Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53>
9. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1α and HIF2α: Sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer.* 2011;12:9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>
10. Gkotiakou I-M, Kechagia E, Pazaitou-Panayiotou K, Mylonis I, Liakos P, Tsakalof A. Calcitriol Suppresses HIF-1 and HIF-2 Transcriptional Activity by Reducing HIF-1/2α Protein Levels via a VDR-Independent Mechanism. *Cells.* 2020;9(11):2440. <https://doi.org/10.3390/cells9112440>
11. Castillo-Rodríguez RA, Trejo-Solís C, Cabrera-Cano A, Gómez-Manzo S, and Dávila-Borja VM. Hypoxia as a Modulator of Inflammation and Immune Response in Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2291. <https://doi.org/10.3390/cancers14092291>
12. Ignatenko GA, Denisova EM, Sergienko NV. Hypoxotherapy as a prospective method of increasing the effectiveness of complex treatment of comorbid pathology. *Bulletin of urgent and recovery.* 2021;6(4):73-80. (In Russ).
13. Ignatenko GA, Mukhin IV, Gavriljak VG, Chebotareva EN, Dzuban AS, Panieva NYu, Paniev DS. Hypoxia hyperoxithery in the treatment of patients with comorbid cardiac pathology. *University clinic.* 2019;1(30):5-10. (In Russ). [https://doi.org/10.26435/uc.v0i1\(30\).219](https://doi.org/10.26435/uc.v0i1(30).219)
14. Davis L, Recktenwald M, Hutt E, Fuller S, Briggs M, Goel A, Daringer N. Targeting HIF-2α in the Tumor Microenvironment: Redefining the Role of HIF-2α for Solid Cancer Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(5):1259. <https://doi.org/10.3390/cancers14051259>
15. Kolonko M., Greb-Markiewicz B. bHLH-PAS Proteins: Their Structure and Intrinsic Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3653. <https://doi.org/10.3390/ijms20153653>
16. Feng Z, Zou X, Chen Y, Wang H, Duan Y, Bruckb RK. Modulation of HIF-2α PAS-B domain contributes to physiological responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(52):13240-13245. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810897115>
17. Ramakrishnan SK, Shah YM. A central role for hypoxia-inducible factor (HIF)-2α in hepatic glucose homeostasis. *Nutr Healthy Aging.* 2017;4(3):207-216. <https://doi.org/10.3233/NHA-170022>
18. Petrella BL, Lohi J, Brinckerhoff C. Identification of membrane type-1 matrix metalloproteinase as a target of hypoxia-inducible factor-2α in von Hippel-Lindau renal cell carcinoma. *Oncogene.* 2004;24:1043-1052. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208305>
19. Ullah K, Ai L, Humayun Z, Wu R. Targeting Endothelial HIF2α/ARNT Expression for Ischemic Heart Disease Therapy. *Biology (Basel).* 2023;12(7):995. <https://doi.org/10.3390/biology12070995>
20. Schödel J, Grampp S, Maher ER, Moch H, Ratcliffe PJ, Russo P, Molee DR. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. *Eur Urol.* 2016;69(4):646-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.007>
21. Gonzalez FJ, Xie C, Jiang C. The role of hypoxia-inducible factors in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;15(1):21-32. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0096-z>
22. Motta S, Minici C, Corrada D, Bonati L, Pandini A. Ligand-induced perturbation of the HIF-2α:ARNT dimer dynamics. *PLoS Comput Biol.* 2018;14(2):e1006021. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006021>
23. Bartoszewski R, Moszyńska A, Serocki M, Cabaj A, Polten A, Ochocka R, Dell'Italia L, Bartoszevska S, Królcizewski J, Dąbrowski M, Collawn JF. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J.* 2019;33(7):7929-7941. <https://doi.org/10.1096/fj.201802650RR>
24. Wiesener MS, Jargensen JS, Rosenberger C, Scholze CK, Harstrup JH, Warnecke C, Mandriota S, Bechmann I, Frei UA, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Bachmann S, Maxwell PH, Eckardt K-U. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2α in distinct cell populations of different organs. *FASEB J.* 2003;17(2):271-3. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0445fje>
25. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol.* 2021;599(1):23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
26. Hu Ch-J, Iyer S, Sataur A, Covello KL, Chodosh LA, Simon MC. Differential Regulation of the Transcriptional Activities of Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1α) and HIF-2α in Stem Cells. *Mol Cell Biol.* 2006;26(9):3514-3526. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.9.3514-3526.2006>
27. Uchida T, Rossignol F, Matthay MA, Mounier R, Couette S, Clottes E, Clerici C. Prolonged hypoxia differentially regulates hypoxia-in-

- ducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α expression in lung epithelial cells: implication of natural antisense HIF-1 α . *J Biol Chem.* 2004;279(15):14871-14878. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400461200>
28. Xia QS, Lu FE, Wu F, Huang ZY, Dong H, Xu LJ, Gong J. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2177-2186. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i18.2177>
 29. Eberhart T, Schönerberger MJ, Walter KM, Charles KN, Faust PL, Kovacs WJ. Peroxisome-Deficiency and HIF-2 α Signaling Are Negative Regulators of Ketohexokinase Expression. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:566. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00566>
 30. Ramakrishnan SK, Shah YM. Role of Intestinal HIF-2 α in Health and Disease. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:301-325. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105202>
 31. Patel SA, Simon MC. Biology of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in Development and Disease. *Cell Death Differ.* 2008;15(4):628-634. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.17>
 32. Pan R, Zhou C, Dai J, Ying X, Yu H, Zhong J, Zhang Y, Wu B, Mao Y, Wu D, Ying J, Zhang W, Duan S. Endothelial PAS domain protein 1 gene hypomethylation is associated with colorectal cancer in Han Chinese. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4983-4990. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6856>
 33. Nayak BK, Feliars D, Sudarshan S, Friedrichs WE, Day RT, New DD, Fitzgerald JP, Eid A, DeNapoli T, Parekh DJ, Gorin Y, Block K. Stabilization of HIF-2 α through redox regulation of mTORC2 activation and initiation of mRNA translation. *Oncogene.* 2013;32(26):3147-3155. <https://doi.org/10.1038/ncr.2012.333>
 34. Dvornikova KA, Platonova ON, Bystrova EY. Hypoxia and Intestinal Inflammation: Common Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2425. <https://doi.org/10.3390/ijms24032425>
 35. Lee FS. At the crossroads of oxygen and iron sensing: hepcidin control of HIF-2 α . *J Clin Invest.* 2019;129(1):72-74. <https://doi.org/10.1172/JCI125509>
 36. Koh MY, Nguyen V, Lemos RJ, Darnay BG, Kiriakova G, Abdelmelek M, Ho TH, Karam J, Monzon FA, Jonasch E, Powis G. Hypoxia-induced SUMOylation of E3 ligase HAF determines specific activation of HIF2 in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2015;75(2):316-329. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2190>
 37. Green YS, Sargis T, Reichert EC, Rudasi E, Fuja D, Jonasch E, Koh MY. Hypoxia-Associated Factor (HAF) Mediates Neurofibromin Ubiquitination and Degradation Leading to Ras-ERK Pathway Activation in Hypoxia. *Mol Cancer Res.* 2019;17(5):1220-1232. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1080>
 38. Pawlus MR, Wang L, Ware K, Hu CJ. Upstream stimulatory factor 2 and hypoxia-inducible factor 2 α (HIF2 α) cooperatively activate HIF2 target genes during hypoxia. *Mol Cell Biol.* 2012;32(22):4595-4610. <https://doi.org/10.1128/MCB.00724-12>
 39. Mutvei AP, Landor SK-J, Fox R, Braune E-B, Tsoi YL, Phoon YP, Sahlgren C, Hartman J, Bergh J, Jin S, Lendahl U. Notch signaling promotes a HIF2 α -driven hypoxic response in multiple tumor cell types. *Oncogene.* 2018;37(46):6083-6095. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0400-3>
 40. Wei T, Gao J, Huang C, Song B, Sun M, Shen W. SIRT3 (Sirtuin-3) Prevents Ang II (Angiotensin II)-Induced Macrophage Metabolic Switch Improving Perivascular Adipose Tissue Function. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2021;41:714-730. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315337>
 41. Zeng H, He X, Tuo QH, Liao DF, Zhang GQ, Chen JX. LPS causes pericyte loss and microvascular dysfunction via disruption of Sirt3/angiopoietins/Tie-2 and HIF-2 α /Notch3 pathways. *Sci. Rep.* 2016;6:20931. <https://doi.org/10.1038/srep20931>
 42. Albadari N, Deng S, Li W. The Transcriptional Factors HIF-1 and HIF-2 and Their Novel Inhibitors in Cancer Therapy. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(7):667-682. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1613370>
 43. Eleftheriadis T, Pissas G, Mavropoulos A, Nikolaou E, Filippidis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. In Mixed Lymphocyte Reaction, the Hypoxia-Inducible Factor Prolyl-Hydroxylase Inhibitor Roxadustat Suppresses Cellular and Humoral Alloimmunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(6):31. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00596-0>
 44. Singhal R, Mitta SR, Das NK, Kerk SA, Sajjakulnukit P, Solanki S, Andren A, Kumar R, Olive KP, Banerjee R, Lyssiotis CA, Shah YM. HIF-2 α activation potentiates oxidative cell death in colorectal cancers by increasing cellular iron. *J Clin Invest.* 2021;131(12):e143691. <https://doi.org/10.1172/JCI143691>
 45. Taylor CT, Scholz CC. The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(9):573-587. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00587-8>
 46. Solanki S, Devenport SN, Ramakrishnan SK, Shah YM. Temporal induction of intestinal epithelial hypoxia-inducible factor-2 α is sufficient to drive colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(2):G98-G107. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00081.2019>
 47. Cowburn AS, Crosby A, Macias D, Branco C, Colaço RDDR, Southwood M, Toshner M, Alexander LEC, Morrell NW, Chilvers ER, Johnson RS. HIF2 α -arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(31):8801-8806. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602978113>
 48. Myronenko O, Foris V, Crnkovic S, Olschewski A, Rocha S, Nicolls MR, Olschewski H. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular "switch" between the vascular and airway phenotypes? *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220173. <https://doi.org/10.1183/16000617.0173-2022>
 49. Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, Takeda N, Tanaka T, Hiraoka T, Akaeda S, Fujita H, Shimizu-Hirota R, Igaue S, Matsuo M, Haraguchi H, Saito-Kanatani M, Fujii T, Osuga Y. HIF2 α in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *J Clin Invest.* 2018;128(7):3186-3197. <https://doi.org/10.1172/JCI98931>
 50. Zheng X, Ma J, Hu M, Long J, Wei Q, Ren W. Analysis of HIF2 α polymorphisms in infertile women with polycystic ovary syndrome or unexplained infertility. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:986567. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.986567>
 51. Ignatenko GA, Bagriy AE, Ignatenko TS, Tolstoy VA, Evtushenko IS, Mykhailichenko ES. Possibilities and Prospects of Hypoxia Therapy Application in Cardiology. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023;13(4):245-252. (In Russ). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252>
 52. Heck-Swain K-L, Koeppen M. The Intriguing Role of Hypoxia-Inducible Factor in Myocardial Ischemia and Reperfusion: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 May;10(5):215. <https://doi.org/10.3390/jcdd10050215>
 53. Guo Y-J, Pan W-W, Liu S-B, Shen Z-F, Xu Y, Hu L-L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
 54. Rankin EB, Biju MP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Johnson RS, et al. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J Clin Invest.* 2007;117(4):1068-1077. <https://doi.org/10.1172/JCI30117>
 55. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):3037. <https://doi.org/10.3390/ijms24033037>
 56. Gilkes DM, Bajpai S, Chaturvedi P, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J Biol Chem.* 2013;288:10819-10829. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.442939>
 57. Harris AL. Hypoxia - a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(1):38-47. <https://doi.org/10.1038/nrc704>
 58. Sormendi S, Deygas M, Sinha A, Bernard M, Kruger A, Kourtzelis I, Le Lay G, Saez PJ, Gerlach M, Franke K, Meneses A, Krater M, Palladini A, Guck J, Coskun A, Chavakis T, Vargas P, Wielockx B. HIF2 α is a direct regulator of neutrophil motility. *Blood.* 2021;137(24):3416-3427. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007505>
 59. Gordan JD, Bertout JA, Hu CJ, Diehl JA, Simon MC. HIF-2 α promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-Myc transcriptional activity. *Cancer Cell.* 2007;11(4):335-347. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.02.006>
 60. Rouault-Pierre K, Lopez-Onieva L, Foster K, Anjos-Afonso F, Lamrissi-Garcia I, Serrano-Sanchez M, Mitter R, Ivanovic Z, de Verneuil H, Gribben J, Taussig D, Rezvani HR, Mazurier F, Bonnet D. HIF-2 α protects human hematopoietic stem/progenitors and acute myeloid leukemic cells from apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Cell Stem Cell.* 2013;13(5):549-563. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.08.011>
 61. Magliulo D, Simoni M, Caserta C, Fracassi C, Belluschi S, Giannetti K, Pini R, Zapparoli E, Beretta S, Ugga M, Draghi E, Rossari F, Coltellà N, Tresoldi C, Morelli MJ, Di Micco R, Gentner B, Vago L, Bernardi R. The transcription factor HIF2 α partakes in the differentiation block of acute myeloid leukemia. *EMBO Mol Med.* 2023;15(11):e17810. <https://doi.org/10.15252/emmm.202317810>
 62. Wang N, Hua J, Fu Y, An J, Chen X, Wang C, Zheng Y, Wang F, Ji Y, Li Q. Updated perspective of EPAS1 and the role in pulmonary hypertension. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1125723. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1125723>

Сведения об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: создание концепции обзора, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0003-3611-1186

Бондаренко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии им. акад. В.Н. Казакова, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: написание статьи, подготовка окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-7452-7006

Дубовая Анна Валериевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии №3, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7999-8656

Игнатенко Татьяна Степановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: написание и корректировка статьи.

ORCID: 0009-0001-2138-2277

Валигун Янина Сергеевна, ассистент кафедры трансплантологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: сбор источников литературы, написание статьи.

ORCID: 0009-0009-4364-1995

Беляева Елена Александровна, кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической и медицинской химии, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации (283003, Россия, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16).

Вклад в статью: сбор источников литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7454-6685

Гавриляк Валентина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ «Больница интенсивного лечения г. Мариуполя», координатор учреждений здравоохранения г. Мариуполя (Россия, Донецкая Народная Республика, г. Мариуполь, ул. 50 лет СССР, 46).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0009-0006-5316-9813

Статья поступила: 20.11.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Grigoriy A. Ignatenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of internal diseases propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3611-1186

Prof. Nadezhda N. Bondarenko, MD, DSc, Professor, Head of the Academician V.N. Kazakov Department of Physiology with the Laboratory of Theoretical and Applied Neurophysiology, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, prepared the final version for publication.

ORCID: 0000-0001-7452-7006

Prof. Anna V. Dubovaya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics №3, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7999-8656

Prof. Tatyana S. Ignatenko, MD, DSc, Professor of the Department of internal diseases propaedeutics, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: wrote and corrected the manuscript.

ORCID: 0009-0001-2138-2277

Dr. Yanina S. Valigun, Assistant of the Professor, Department of transplantology and clinical laboratory diagnostics M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: collected literature sources, wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0009-4364-1995

Dr. Elena A. Belyaeva, PhD (Chemistry), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Medical Chemistry, M. Gorky Donetsk State Medical University (16, Ilyich avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic, 283003, Russian Federation).

Contribution: collected literature sources, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7454-6685

Dr. Valentina G. Gavril'yak, MD, PhD, Chief physician of the "Intensive Treatment Hospital of Mariupol", coordinator of healthcare institutions of Mariupol (46, 50 Let USSR St., Mariupol, Donetsk People's Republic, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0005-4330-8528

Received: 20.11.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.89-008.454-071

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-101-114>

ФАКТОРЫ РИСКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

ХАСАНОВА Г. Р.¹, МУЗАФФАРОВА М. Ш.^{2*}¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан), г. Казань, Россия

Резюме

«Старение» населения актуализировало исследования в области эпидемиологии хронических заболеваний, в т.ч. болезни Альцгеймера (БА) – наиболее распространенной в популяции причины деменции.

Цель. Оценка роли потенциальных факторов риска БА путем проведения систематического обзора и мета-анализа.

Материалы и методы. С использованием электронных баз данных PubMed, Scopus, E-library проведен поиск статей на русском и английском языках, опубликованных с 1995 по 2022 гг. В соответствии с клиническим вопросом по формуле PECO отбирали работы, в которых авторы исследовали роль различных факторов риска в группах с БА и без нее. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и мета-анализов «PRISMA». Качество исследований анализировали по шкале Ньюкасл-Оттава для статей типа когортных и «случай-контроль». Степень гетерогенности оценивали с использованием критерия «хи-квадрат» и коэффициента I². Публикационное смещение анализировали с помощью построения воронкообразной диаграммы. Использовали программное обеспечение Review Manager 5.3 и Microsoft Office Excel 2010.

Результаты. Изначально из баз данных было извлечено 3197 статей; после скрининга и анализа на приемлемость в мета-анализ были

включены 17 исследований (11 исследований – типа «случай-контроль» и 6 – когортных). В совокупности эти публикации включали данные 134 732 респондентов с подтвержденным диагнозом БА и 1 058 143 респондентов – без БА (контрольная группа). По результатам проведенного мета-анализа значимыми факторами риска явились: наследственность (отношение шансов (ОШ) 1,82; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 1,66–1,99), артериальная гипертензия (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,29–2,13), гиперхолестеринемия (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,13–1,38), ожирение (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,09–1,17), наличие сахарного диабета 2-го типа (ОШ 1,36; 95%; ДИ 1,15–1,62), низкий уровень образования (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,18–2,18), депрессия (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,03–1,76). Не выявлена связь с употреблением алкоголя, курением, наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и/или ишемической болезни сердца, наличием в анамнезе перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, бессонницей, женским полом, черепно-мозговыми травмами.

Заключение. Проведенный мета-анализ позволил получить подтверждение роли различных потенциальных факторов риска БА; при этом многие из них являются модифицируемыми и связаны с метаболическими нарушениями, на фоне которых, возможно, и происходит процесс накопления и отложения в клетках нервной системы бета-амилоида, что играет решающую роль в

Для цитирования:

Хасанова Г. Р., Музаффарова М. Ш. Факторы риска болезни Альцгеймера. Систематический обзор и мета-анализ. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 101-114. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-101-114>.

*Корреспонденцию адресовать:

Музаффарова Милляуша Шамилевна, 420111, Россия, г. Казань, ул. Большая Красная, д.30, E-mail: Shamilevnamed@mail.ru
© Хасанова Г. Р., Музаффарова М. Ш.

патогенезе заболевания. Продолжение исследований данного вопроса могло бы способствовать разработке прогностических шкал и персонализированных рекомендаций профилактики этого неизлечимого на данный момент заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, систематический обзор, мета-анализ, факторы риска, наследственность, артериальная гипер-

тензия, метаболические нарушения.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

REVIEW ARTICLE

RISK FACTORS FOR THE ALZHEIMER'S DISEASE. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

GULSHAT R. KHASANOVA¹, MILYAUSHA SH. MUZAFFAROVA*

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

²The office of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare (Rospotrebnadzor) in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

English ►

The “aging” of the population increased the importance of researches in the field of the epidemiology of chronic diseases, including Alzheimer's disease (AD) -the most common cause of dementia in the population.

Aim. The role of potential risk factors for AD through a systematic review and meta-analysis. The “aging” of the population has updated research in the field of the epidemiology of chronic diseases, incl. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the population. The aim of the study was to assess the role of potential risk factors for AD through a systematic review and meta-analysis.

Materials and Methods. Using the electronic databases PubMed, Scopus, E-library, a search was made for articles in Russian and English, published from 1995 to 2022. In accordance with the clinical question, using the PECO formula, papers were selected in which the authors investigated the role of various risk factors in groups with and without AD. The study was carried out in accordance with the international guidelines for writing systematic reviews and meta-analyses “PRISMA”. Study quality was analyzed using the Newcastle-Ottawa scale for cohort and case-control studies. The degree of

heterogeneity was assessed using the chi-square test and the I² coefficient. Publication bias was analyzed using a funnel plot. We used the software Review Manager 5.3 and Microsoft Office Excel 2010.

Results. Initially, 3197 articles were retrieved from the databases; After screening and eligibility analysis, 17 studies were included in the meta-analysis (11 case-control studies and 6 cohort studies). Totally, these publications included data from 134,732 people with a confirmed diagnosis of AD and 1,058,143 respondents without AD (control group). According to the results of the meta-analysis, significant risk factors were: heredity (odds ratio (OR) 1.82; 95% confidence interval (95% CI) 1.66–1.99), arterial hypertension (OR 1.65; 95% CI 1.29–2.13), hypercholesterolemia (OR 1.25; 95% CI 1.13–1.38), obesity (OR 1.13; 95% CI 1.09–1.17), presence of diabetes mellitus 2 type (OR 1.36; 95%; CI 1.15–1.62), low level of education (OR 1.61; 95% CI 1.18–2.18), depression (OR 1.35; 95% CI 1.03–1.76). There was no relationship with alcohol consumption, smoking, a history of myocardial infarction and / or coronary heart disease, a history of acute cerebrovascular accident, insomnia, female gender, traumatic brain injury.

For citation:

Gulshat R. Khasanova, Milyausha Sh. Muzaffarova. Risk factors for the alzheimer's disease. Systematic review and meta-analysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 101-114. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-101-114>

*Corresponding author:

Dr. Milyausha Sh. Muzaffarova, 30, Bolshaya Krasnaja Street, Kazan, 420111, Russian Federation, E-mail: Shamilevnamed@mail.ru
© Gulshat R. Khasanova, Milyausha Sh. Muzaffarova.

Conclusion. The conducted meta-analysis allowed to obtain confirmation of the role of various potential risk factors for AD; at the same time, many of them are modifiable and are associated with metabolic disorders, which can probably be involved into the process of accumulation and deposition of beta-amyloid in the cells of the nervous system. Continued research on this issue could contribute to the development of prognostic scales and personalized

recommendations for the prevention of this currently incurable disease.

Keywords: Alzheimer's disease, systematic review, meta-analysis, risk factors, heredity, arterial hypertension, metabolic disorders.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

Согласно оценкам экспертов, к 2050 году на планете будет проживать около 2 млрд. человек в возрасте старше 60 лет [1]. «Старение» населения неизбежно актуализирует проблему хронических заболеваний, в т. ч. деменции [1]. Наиболее распространенной причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА), на долю которой приходится до 70% всех диагностированных случаев деменции. По данным Международной организации по борьбе с болезнью Альцгеймера (Alzheimer's Disease International, ADI), каждые три секунды в мире диагностируется новый случай заболевания деменцией, в том числе болезнью Альцгеймера [2]. Вопрос о причинах БА на сегодняшний день остается открытым. Предполагается, что БА является многофакторным заболеванием. На сегодняшний день считается, что в основе прогрессирующей дегенерации нервной системы при БА лежит отложение в мембранах клеток нервной системы бета-амилоидных пептидов [3,4]. Проведено довольно большое количество эпидемиологических исследований, ставящих целью поиск причин развития БА. С учетом растущей распространенности заболевания и серьезных социальных и медицинских его последствий актуальность научных изысканий в данном направлении не вызывает сомнений. Выяснение причин и факторов риска заболевания могло бы дать ориентиры для разработки мер профилактики и лечения БА. Предпринимались многочисленные попытки поиска факторов риска заболевания. Пожалуй, единственным фактором, однозначно ассоциированным с БА, является возраст – большая часть случаев БА начинает проявляться в возрасте 65 лет и старше [4]. Опубликованы работы, посвященные роли некоторых генетических полиморфизмов [5,6], нарушений обмена веществ [7,8,9], сердечно-сосудистых заболеваний [10,11], вредных факторов окружающей среды, таких как загрязнение воздуха и почвы химическими веществами и т. п. [12,13]. Результаты

этих исследований демонстрируют разные, иногда противоречащие друг другу данные о роли отдельных факторов риска в развитии БА.

Цель исследования

Оценка роли потенциальных факторов риска болезни Альцгеймера путем проведения систематического обзора и мета-анализа.

Материалы и методы

Был проведен поиск литературы на английском и русском языках с использованием электронных баз данных PubMed, Scopus, E-library. Также проанализированы ссылки из найденных исследований. Отбирались статьи, опубликованные с 1989 по 2022 годы.

Мы использовали следующие критерии включения статей:

- 1) исследование содержит результаты изучения влияния факторов риска на возникновение БА;
- 2) исследование относится к типам: «случай-контроль» или когортное;
- 3) факторы риска выявлены у пациентов не менее, чем за 1 год до постановки диагноза БА;
- 4) результаты исследований каждого фактора риска представлены отношением шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) или содержат необработанные данные, достаточные для проведения последующих расчетов;
- 5) качество статьи 7 баллов и более по шкале Ньюкасл-Оттава для исследований типа случай-контроль и когортных исследований [14];
- 6) открытый доступ к статье.

Критерии исключения: исследования на животных, описания клинических случаев, рефераты, материалы конференций, повторные публикации, обзоры и редакционные статьи, закрытый доступ к статье.

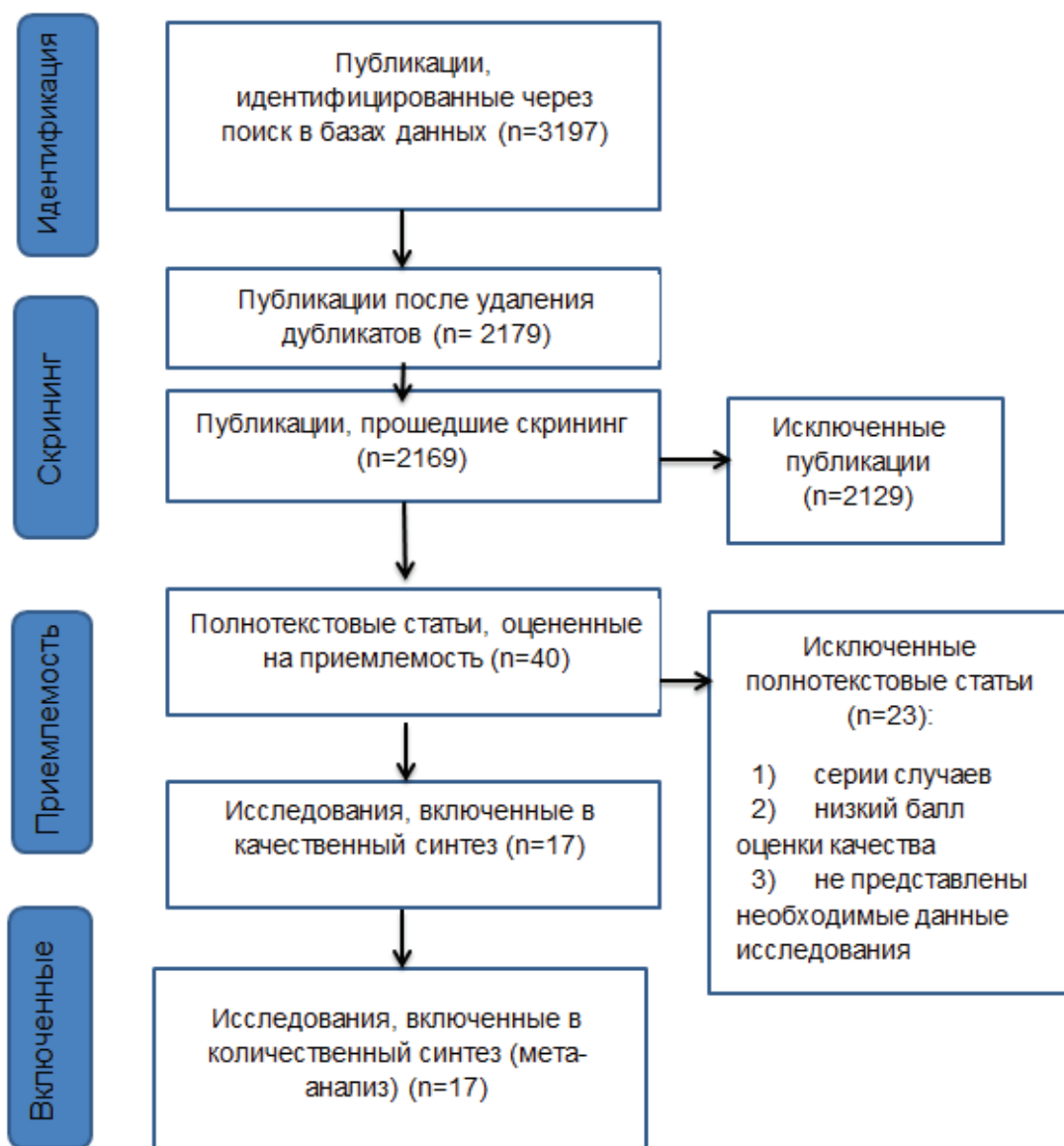
Поиск литературных данных осуществлен двумя исследователями. При возникновении разногласий относительно включения исследований в мета-анализ решение принималось коллегиально. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и мета-анализов «PRISMA» [15]. Из отобранных публикаций извлекались следующие данные: первый автор, год публикации, страна исследования, дизайн исследования, размер выборки, данные пациентов, количество пациентов с каждым фактором риска в группах с БА и без БА и значения ОШ с 95% ДИ.

На первом этапе был сформирован клинический вопрос в соответствии с формулой PECO: participants/population – взрослые люди (старше 18 лет); exposure – воздействие фак-

тора риска; comparison – отсутствие воздействия фактора риска; outcomes – болезнь Альцгеймера. Далее, с опорой на клинический вопрос и формулу, определены ключевые слова: «Alzheimer's disease», «Alzheimer Dementia», «Alzheimer Dementias», «Dementia, Alzheimer», «Alzheimer's Disease», «Dementia», «Senile», «Senile Dementia» и «risk factors» (для англоязычных систем; «Болезнь Альцгеймера», «Деменция Альцгеймера», «Деменция», «Слабоумие», «Старческое слабоумие», «Сенильная деменция» и «факторы риска» – для русскоязычных систем с последующим ручным отбором статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствовавшие критериям включения в исследование. На третьем этапе

Рисунок 1.
Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в мета-анализ.

Figure 1.
Strategy of search and selection of articles for inclusion in meta-analysis.



просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований (**рисунок 1**)

Качество исследований на систематические ошибки оценивалось по шкале Ньюкасл-Оттава для исследований типа «случай-контроль» и когортных [14]. Качественным считалось исследование с оценкой в 7 или более баллов (**таблица 1**).

Для дихотомических переменных рассчитаны отношения шансов и 95 % доверительные интервалы. Использована модель случайных эффектов и метод Мантеля-Хензеля. Степень гетерогенности оценена с помощью критерия «хи-квадрат» и коэффициента I². Гетерогенность в исследованиях считалась статистически значимой при $p < 0,1$ в тесте Хи-квадрат и $I^2 > 40\%$. Публикационное смещение анализировали с помощью построения воронкообразной диаграммы. Построение «форест» и воронкообразных диаграмм выполнено с использованием программного обеспечения Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания) и Microsoft Office Excel 2010. Результаты мета-анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В мета-анализ были включены 17 исследований, 11 из которых относились к типу «случай-контроль», 6 – были когортными. В совокупности исследования включали 134 732 респондента с подтвержденным диагнозом БА и 1 058 143 респондента без болезни Альц-

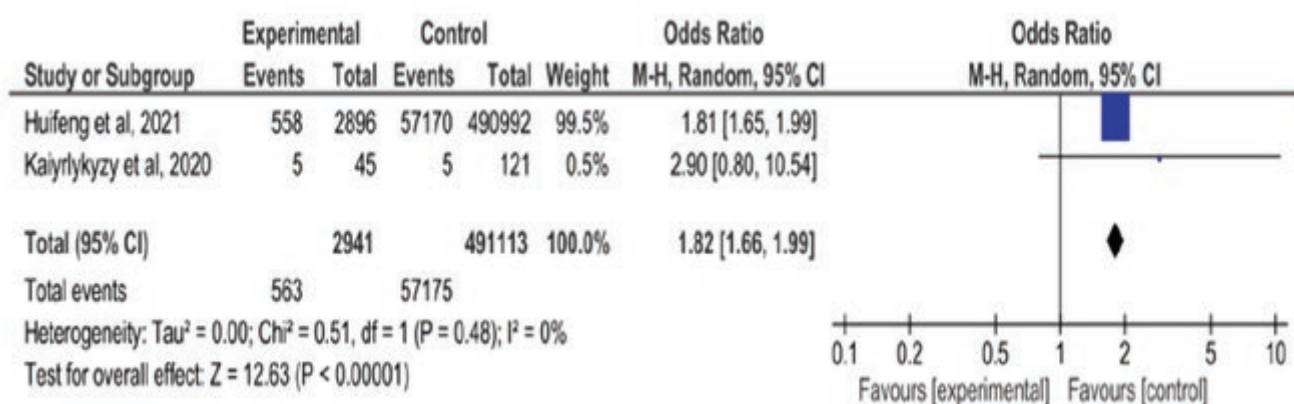
геймера (контрольная группа). 3 исследования проведены в США, по 2 исследования – в Финляндии, Канаде, Испании и Азии, по 1 – в Италии, Дании, Германии, Южной Корее, Англии, Казахстане (**таблица 1**).

Связь болезни Альцгеймера с наследственностью. В данный мета-анализ было отобрано 2 исследования [16,17], посвященных оценке связи наследственности с возникновением (постановкой диагноза) БА. Авторы оценивали влияние генетической предрасположенности у пациентов, а именно: наличие изменчивости в гене APOE, участвующем в переносе холестерина, а также наличие БА в анамнезе у родственников первой линии. Суммированы данные 2 941 пациента с БА и 491 113 пациентов контрольной группы (**рисунок 2**). Суммарный результат показал наличие исследуемой связи (ОШ = 1,82; 95% ДИ 1,66–1,99; $p = 0,00001$). Гетерогенность в исследованиях и публикационное смещение отсутствовали.

Связь артериальной гипертензии и БА. Семь исследований рассматривали артериальную гипертензию (АГ) как потенциальный фактор риска БА [18,19,20,21,22,23,24]. Исследования представляли данные 25721 пациентов с БА и 32137 пациентов контрольной группы. Результат мета-анализа показал, что искомая зависимость является статистически значимой (ОШ = 1,65; 95% ДИ = 1,29–2,13; $p = 0,00001$) (**рисунок 3**). Обнаружена статистически значимая гетерогенность. На воронкообразной диаграмме публикационное смещение не выявлено.

Рисунок 2. «Форест» диаграмма связи наследственности с риском возникновения БА.

Figure 2. «Forest» diagram of the relationship between heredity and the risk of AD.



Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; OddsRatio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; OddsRatio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

Таблица 1.
Базовые характеристики и оценка качества включенных исследований

Table 1.
Basic characteristics and quality assessment of the included studies

Включенные исследования / Included studies	Страна, город / Country, city	Этническая принадлежность / Ethnicity	Дизайн исследования / Study design	Выборка (n) БА / Sample (n) AD / control group	Возраст (годы) / БА / контроль / Age (years) AD / control	Пол (n) (муж / жен) / Gender (n) (male / female)		Факторы риска / Risk factors	Оценка качества в баллах / Quality rating in points
						БА / AD	Контрольная группа / Control group		
Solomon et al., 2009	Финляндия, Куопио / Finland, Kuopio	Смешанные / Mixed	Когортное / Cohort study	469 / 9248	56,1 / 55,6	188 / 281	4281 / 4967	3,7,11,13	7
Frank et al., 2011	США / USA	Смешанные / Mixed	Когортное / Cohort study	58 / 581	78,3 / 62,2	33 / 25	327 / 254	2,5,9,13,16	7
Billioti de Gage et al., 2014	Канада, Монреаль / Canada, Montreal	Смешанные / Mixed	Случай-контроль / Case-control study	1796 / 7184	79 / 80,1	593 / 1203	2372 / 4812	2,3,5,6,10,11,12,13	7
Tolppanen et al., 2016	Финляндия / Finland	Европейцы / Europeans	Случай-контроль / Case-control study	70719 / 282862	86,2 / 80,1	24602 / 46117	98436 / 184426	14	8
Morton et al., 2019	Канада / Canada	Смешанные / Mixed	Когортное / Cohort study	34 / 628	75,1 / 81,5	23 / 11	242 / 386	2,7,5,6,10,11,13	9
Adani et al., 2020	Италия, Модена / Italy, Modena	Европейцы / Europeans	Случай-контроль / Case-control study	58 / 54	65,6 / 63,8	25 / 33	23 / 31	7,9,13	7
Kairylukyz et al., 2020	Казахстан, Нур-Султан / Kazakhstan, Nur-Sultan	Смешанные / Mixed	Случай-контроль / Case-control study	45 / 121	65,5 / 67,2	27 / 18	71 / 50	1,6,7,8,9,10,11,13,14,15	7
Zhang et al., 2021	США / USA	Азиаты / Asians	Случай-контроль / Case-control study	295 / 264	71,9 / 72,2	145 / 150	118 / 146	2,8,13	9
Yuek et al., 2021	Азия, Сингапур / Asia, Singapore	Смешанные / Mixed	Случай-контроль / Case-control study	140 / 80	75,7 / 68,8	54 / 86	39 / 41	2,3,5,10,13	7

Nelsan et al., 2021	Дания, Копен-гаген Denmark, Copenhagen	Европейцы Europeans	Случай-контроль Case-control study	4574/45740	66,7/68,6	0/4574	0/45740	5	8
Huifeng et al., 2021	США/USA	Смешанные Mixed	Когортное Cohort study	2896/490992	63,7/56,5	1625/1271	223066/267926	1,4,7,8,9,12,13,16	8
Vaquero-Puyelo, 2021	Испания, Сарагоса Spain, Zaragoza	Европейцы Europeans	Случай-контроль Case-control study	77/1565	84,1/73,4	22/55	691/874	5,6,10,13	8
Encarnación et al., 2021	Испания, Мурсия Spain, Murcia	Европейцы Europeans	Когортное Cohort study	308/15701	59,9/48,3	121/187	6727/8974	4,7,9,13	9
Fink et al., 2021	Германия Germany	Смешанные Mixed	Случай-контроль Case-control study	23354/23354	80,6/80,6	7668/15686	7668/15686	2,5,10,15	8
Lochana et al., 2022	Азия, Катманду Asia, Kathmandu	Смешанные Mixed	Случай-контроль Case-control study	44/46	68,2/72,4	22/22	18/28	2,5,8,9,13	8
Huewon et al., 2022	Юж. Корея, Сеул South Korea, Seoul	Азиаты Asians	Когортное Cohort study	29865/179723	70,5/61,5	0/29865	0/179723	4,5,8,9	8

Примечание. Факторы риска / Note. Risk factors

- | | |
|--|---|
| 1. Наследственность/ Heredity
2. Гипертония/ Hypertension
3. Гиперхолестеринемия/ Hypercholesterolemia
4. Ожирение/ Obesity
5. Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes melitus, Type 2
6. Депрессия/ Depression
7. Низкий уровень образования / Low level of education
8. Употребление алкоголя/ Alcohol consumption | 9. Курение/ Smoking
10. Инфаркт миокарда и/или наличие ИБС/ Myocardial infarction and/or ischemic heart disease
11. Острое нарушение мозгового кровообращения/ Stroke
12. Бессонница/ Insomnia
13. Женский пол/ Female gender
14. Сезон рождения/ Season of birth
15. Черепно-мозговые травмы/ Traumatic brain injuries
16. Раса/ Race |
|--|---|

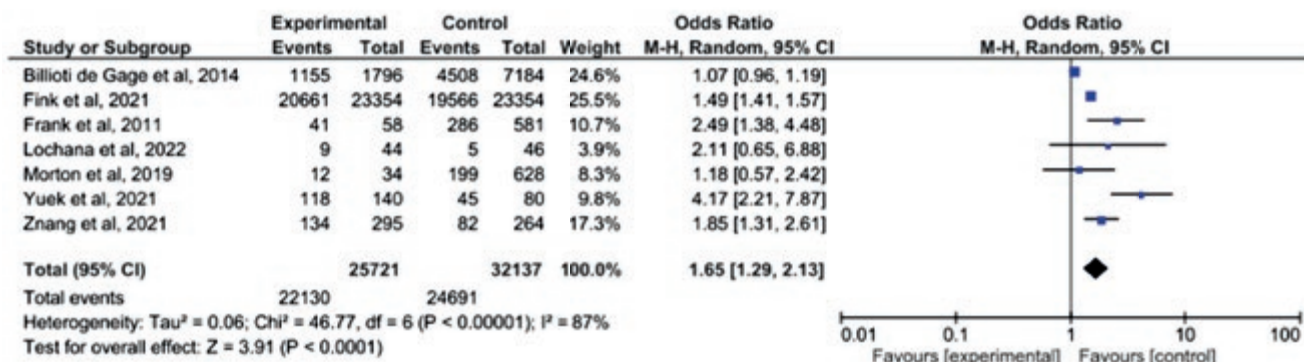


Рисунок 3.
«Форест» диаграм-
ма связи АД с риском
развития БА.

Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

Figure 3.
«Forest» diagram
of the relationship
between hypertension
and the risk of
developing AD.

Гиперхолестеринемия как фактор риска развития БА. В анализ было включено 4 исследования, изучавшие роль гиперхолестеринемии как фактора риска БА [18,23,25,26]. Представлены данные 32270 пациентов с БА и 196235 человек из контрольной группы (без БА). Выявлена ассоциация между гиперхолестеринемией и развитием БА (ОШ = 1,25; 95% ДИ = 1,13–1,38; $p = 0,0001$) (рисунок 4). Гетерогенность исследований статистически не значима. Публикационное смещение отсутствовало.

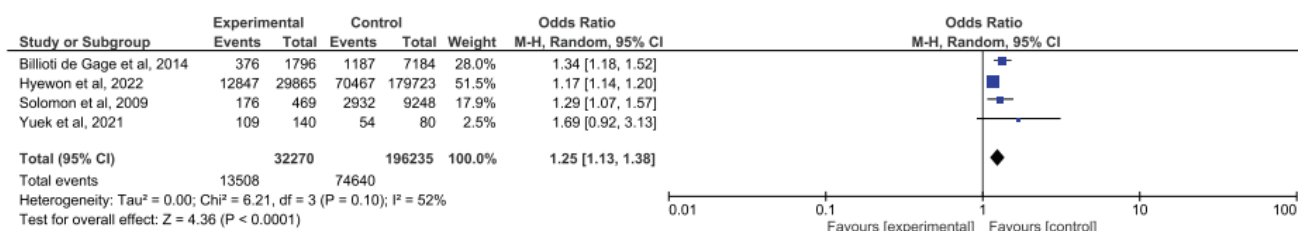
Влияние избыточной массы тела на риск развития БА. Данные о влиянии избыточной массы тела на возникновение БА были извлечены из двух исследований [17,27], в которых приняли участие 3204 пациента с БА и 506693 человека из контрольной группы. Мета-анализ показал, что ожирение является значимым фактором риска развития БА (ОШ = 1,13; 95% ДИ 1,09–1,17; $p = 0,00001$) (рисунок 5). Гетерогенность исследований статистически не значима. Публикационное смещение отсутствовало.

РИСУНОК 4.
«Форест» диаграм-
ма связи гиперхле-
стеринемии с риском
развития БА.

Figure 4.
«Forest» diagram
of the relationship
between
hypercholesterolemia
and the risk of
developing AD.

Сахарный диабет 2-го типа как фактор риска развития БА. В 9 исследованиях изучалась связь сахарного диабета (СД) с риском возникновения БА [18,19,20,21,22,23,25,28,29]. В исследованиях приняли участие 30671 пациентов с БА и 78320 респондентов из контрольной группы. Исследование показало, что распространенность сахарного диабета в 1,36 раза выше среди пациентов с БА, чем среди контрольной группы (ОШ = 1,36; 95% ДИ = 1,15–1,62; $p = 0,0004$) (рисунок 6). Выявлена статистически значимая гетерогенность в исследованиях. Воронкообразная диаграмма имеет асимметричность относительно оси центральной тенденции в области больших значений оси ординат, что свидетельствует о публикационном смещении среди результатов исследований, включающих небольшое количество пациентов. При этом результаты исследований с большим числом участников распределены симметрично относительно оси центральной тенденции, что в целом свидетельствует об отсутствии публикационного смещения среди таких исследований.

Депрессия и риск развития БА. Связь депрессии с развитием БА была описана в четырех исследованиях [16,18,22,29], в которых



Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

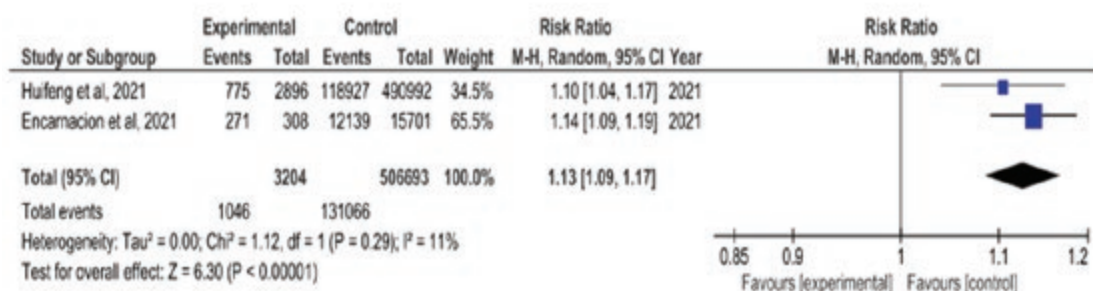


Рисунок 5.

«Форест» диаграмма связи между ожирением с риском развития БА.

Figure 5.

«Forest» diagram of the relationship between obesity and the risk of developing AD.

Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

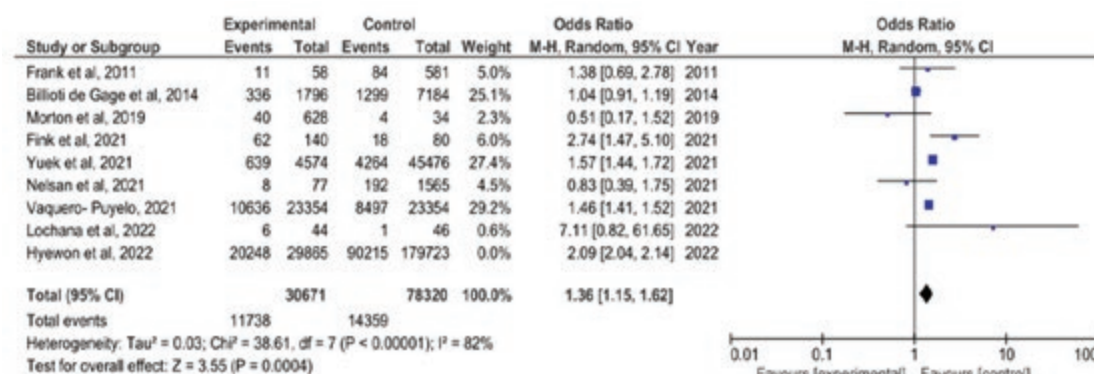


Рисунок 6.

«Форест» диаграмма связи сахарного диабета с риском развития БА.

Figure 6.

«Forest» diagram of the relationship between diabetes mellitus and the risk of developing AD.

Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

приняли участие 1952 пациента с БА и 9498 респондентов без БА. После объединения данных этих исследований депрессия была оценена как существенный фактор риска возникновения БА (ОШ = 1,35; 95% ДИ = 1,03-1,76); $p = 0,03$) (рисунок 7). Статистически значимой

гетерогенности в исследованиях не выявлено. Воронкообразная диаграмма не показала публикационного смещения.

Уровень образования и риск развития БА. Влияние низкого уровня образования на развитие БА было изучено в шести исследо-

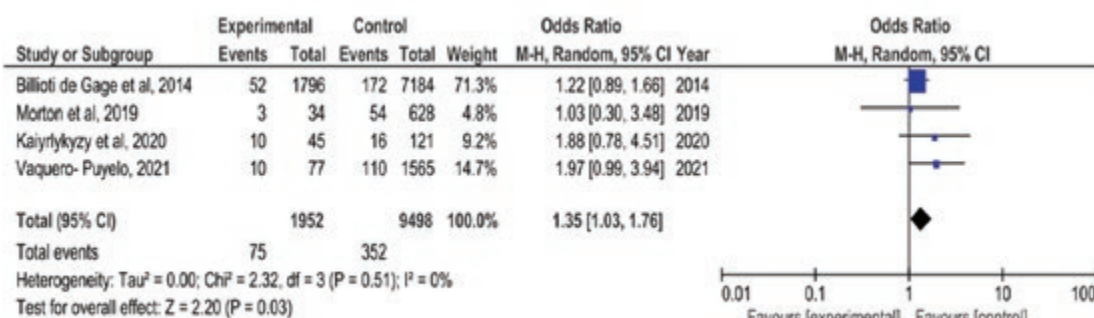


Рисунок 7.

«Форест» диаграмма связи депрессии с риском развития БА.

Figure 7.

«Forest» diagram of the relationship between depression and the risk of developing AD.

Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

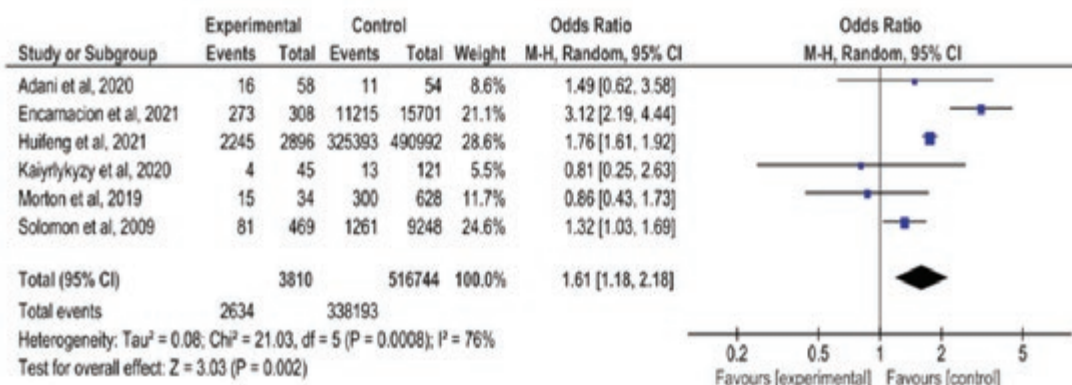
Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

Рисунок 8.

«Форест» диаграмма связи низкого уровня образования с риском развития БА.

Figure 8.

«Forest» diagram of the relationship between a low level of education and the risk of developing AD.



Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval.

ваниях [16,17,22,26,27,30]. В совокупности в них приняли участие 3810 пациентов с БА и 516744 человека из контрольной группы. По результатам мета-анализа низкий уровень образования имел статистически значимое влияние на риск развития БА (ОШ = 1,61; 95% ДИ = 1,18–2,18; $p = 0,002$) (рисунок 8). Гетерогенность исследований статистически значима. Публикационное смещение на воронкообразной диаграмме не выявлено.

Потенциальные факторы риска развития БА, в отношении которых связь с заболеванием не продемонстрирована. Помимо вышеназванных факторов риска, нами анализировались другие, представленные в отобранных нами исследованиях. В отношении них мета-анализ показал отсутствие статистически значимой связи. Это такие факторы, как: употребление алкоголя (ОШ = 1,38; 95% ДИ = 0,77–2,46; $p = 0,28$), курение табака (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,8–1,31; $p = 0,84$), наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и/или наличие ишемической болезни сердца (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,62–1,65; $p = 0,96$), наличие в анамнезе перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,26–2,26; $p = 0,62$), бессонница (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,98–1,25; $p = 0,1$), женский пол (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,82–1,16; $p = 0,77$), раса (ОШ = 1,3; 95% ДИ 0,82–2,07; $p = 0,27$), сезон рождения (ОШ 1,0; 95% ДИ 0,99–1,01; $p = 1$), черепно-мозговые травмы в анамнезе (ОШ 1,88; 95% ДИ 0,86–4,11; $p = 0,75$).

Обсуждение

Несмотря на большое количество исследований, изучавших болезнь Альцгеймера, яс-

ности в отношении этиологии, факторов риска данного заболевания по-прежнему нет. A.S. Henderson еще в 1988 году описал более 20 различных факторов риска, связанных с БА, и предложил модель патогенеза заболевания [34]. Связь наследственных (генетических) факторов с БА признается многими исследователями [3, 12, 13, 34 35, 36]. Различают болезнь Альцгеймера с ранним (до 65 лет) и поздним началом (после 65 лет). Влияние наследственных факторов при поздней форме болезни Альцгеймера составляет около 5–10% от всех случаев БА. При ранних же формах БА наследственные факторы имеют существенное значение, и основная роль при этом отводится полиморфизмам генов PSEN1/2 [3, 34]. В выполненном нами систематическом обзоре эта связь была подтверждена. Механизм влияния данного фактора связывают с мутациями гена белка-предшественника амилоида (APP). Исследованиями выявлено также влияние таких генов, как пресенилин 1/2 (PSEN1/2). Отложение бета-амилоида в форме сенильных бляшек может выступать в качестве пускового механизма, приводящего к формированию нейрофибриллярных клубков (NFT), гибели клеток и развитию деменции. Имеются исследования, подтверждающие роль в развитии БА генов, участвующих в переносе холестерина, таких как аполипопротеин E (APOE), аполипопротеин C1 (APOC1) и аполипопротеин J (APOJ) (кластерин) [37].

Исторически первые исследования, касающиеся факторов риска БА, анализировали недоедание и дефицит микроэлементов в качестве пусковых факторов развития заболевания,

однако убедительного подтверждения этому получено не было [38]. Более поздние работы, в том числе и проведенный нами мета-анализ, продемонстрировали связь ожирения с развитием БА. По данным Толппанен А.М. с соавт., риск БА ассоциирован с высоким уровнем индекса массы тела в среднем возрасте. В качестве возможного механизма рассматривается роль метаболических нарушений, сопутствующих ожирению, способствующих повреждению и гибели клеток нервной системы [7].

Связь сахарного диабета с развитием БА отчасти может быть обусловлена тем, что инсулин играет ключевую роль в качестве нейромодулятора. Кроме этого, было показано, что нарушение баланса инсулина и глюкозы приводит к накоплению сенильных бляшек [39]. Впрочем, не исключается, что данная связь является ложной. По крайней мере, по результатам исследования R.F. Lane с соавт., дефицит белка семейства сортилинов SorCS1 ассоциирован с избыточным накоплением белков APP/A β , являющимся звеном патогенеза как БА, так и сахарного диабета. В связи с этим он может играть роль конфаундера для выявленной ассоциации [40].

Сосудистые факторы исследуются в качестве важного фактора риска БА [3,10,11,34]. Изменения в сосудах приводят к нарушению трофики клеток нервной системы, изменениям проницаемости гемато-энцефалического барьера и т.д., что может способствовать снижению когнитивных функций и, в совокупности с другими факторами, потенцировать риск БА [10,11,42].

В опубликованных ранее работах приводятся противоречивые данные о влиянии курения, пола, эпизодов черепно-мозговой травмы на риск БА. В данном мета-анализе не получено статистически значимых результатов, подтверждающих наличие такой связи.

Заключение

Болезнь Альцгеймера является многофакторным заболеванием. Индивидуальный риск

развития БА в значительной части случаев, по-видимому, связан с модифицируемыми факторами риска. Так, согласно результатам исследования, опубликованного в журнале могли бы быть предупреждены при условии исключения модифицируемых факторов риска [33].

Проведенный нами мета-анализ подтвердил роль наследственности как немодифицируемого фактора риска развития БА (ОШ = 1,82; 95% ДИ 1,66–1,99; $p = 0,00001$). Кроме этого, установлена связь БА с такими модифицируемыми факторами риска, как: артериальная гипертензия (ОШ = 1,65; 95% ДИ = 1,29–2,13; $p = 0,00001$), гиперхолестеринемия (ОШ = 1,25; 95% ДИ = 1,13–1,38; $p = 0,0001$), ожирение (ОШ = 1,13; 95% ДИ 1,09–1,17; $p = 0,00001$), сахарный диабет (ОШ = 1,36; 95% ДИ = 1,15–1,62; $p = 0,0004$), депрессия (ОШ = 1,35; 95% ДИ = 1,03–1,76; $p = 0,002$), низкий уровень образования (ОШ = 1,61; 95% ДИ = 1,18–2,18; $p = 0,002$).

Проведенный систематический обзор исследований роли различных факторов в развитии БА показал, что в качестве наиболее вероятных факторов риска БА могут выступать заболевания и состояния, связанные с метаболическими нарушениями, воспалением и эндотелиальной дисфункцией, такие как гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия. Не исключается влияние факторов, отчасти социально обусловленных, таких как депрессия и низкий уровень образования. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с большими выборками и точным контролем качества для получения валидных результатов в отношении рассмотренных нами и других потенциальных факторов риска БА. Результаты такого рода исследований могли бы способствовать разработке прогностических шкал и персонализированных рекомендаций профилактики этого на данный момент неизлечимого заболевания.

Литература:

1. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey*. London; 2019. Ссылка активна на 15.11.2023. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
2. Alzheimer's Disease International (ADI). *Dementia facts figures*. London; 2022. Ссылка активна на 15.11.2023. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures>
3. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*. 2019;57(2):87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
4. Breijyeh, Z., Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25:5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
5. Van Cauwenberghe C., Van Broeckhoven C., Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genet. Med.* 2016;18(5):421-430. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>
6. Khanahmadi M., Farhud D.D., Malmir M. Genetic of Alzheimer's dis-

- ease: A narrative review article. *Iran. J. Public Health*. 2015;44(7):892-901.
7. Tolppanen A.M., Ngandu T., Kåreholt I., Laatikainen T., Rusanen M., Soininen H., Kivipelto M. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J. Alzheimers. Dis.* 2014;38(1):201-209. <https://doi.org/10.3233/JAD-130698>
8. Biessels G.J., Kappelle L.J.; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem. Soc. Trans.* 2005;33(Pt 5):1041-104. <https://doi.org/10.1042/BST0331041>
9. Matsuzaki T., Sasaki K., Tanizaki Y., Hata J., Fujimi K., Matsui Y., Sekita A., Suzuki S.O., Kanba S., Kiyohara Y., Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer's disease: The Hisayama study. *Neurology*. 2010;75(9):764-770. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ee25f>
10. Santos C.Y., Snyder P.J., Wu W.C., Zhang, M., Echeverria A., Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's Dement.* 2017;7:69-87. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.01.005>
11. De Bruijn, R.F., Ikram M.A. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014;12:130. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0130-5>
12. Wainaina M.N., Chen Z., Zhong C. Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci. Bull.* 2014;30(2):253-270. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1425-9>
13. Grant W.B., Campbell A., Itzhaki R.F., Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis. J.* 2002;4(3):179-189. <https://doi.org/10.3233/jad-2002-4308>
14. Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 2010;25(9):603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
15. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* 2009;62(10):1-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
16. Kaiyrylkyzy A., Tsoy A., Olzhayev F., Alzhanova D., Zhussupova A., Askarova Sh. Risk factors for age-related dementia in Kazakhstan: a case-control study. *Science Healthcare*. 2020;22(4):80-85. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.008>
17. Zhang H., Greenwood D.C., Risch H.A., Bunce D., Hardie L.J., Cade J.E. Meat consumption and risk of incident dementia: cohort study of 493,888 UK Biobank participants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;114(1):175-184. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab028>
18. Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T., Kurth T., Verdoux H., Tournier M., Pariente A., Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349:g5205. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
19. Fink A., Doblhammer G., Tamgüney G. Recurring Gastrointestinal Infections Increase the Risk of Dementia. *J. Alzheimers. Dis.* 2021;84(2):797-806. <https://doi.org/10.3233/JAD-210316>
20. Lin F.R., Metter E.J., O'Brien R.J., Resnick S.M., Zonderman A.B., Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch. Neurol.* 2011;68(2):214-220. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.362>
21. Shrestha L., Shrestha B., Gautam K., Khadka S., Mahara Rawal N. Plasma Vitamin B-12 Levels and Risk of Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Gerontol. Geriatr. Med.* 2022;8:23337214211057715. <https://doi.org/10.1177/23337214211057715>
22. Morton R.E., St John P.D., Tyas S.L. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2019;34(11):1667-1676. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
23. Morton R.E., St John P.D., Tyas S.L. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2019;34(11):1667-1676. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
24. Chai Y.L., Chong J.R., Raquib A.R., Xu X., Hilal S., Venketasubramanian N., Tan B.Y., Kumar A.P., Sethi G., Chen C.P., Lai M.K.P. Plasma osteopontin as a biomarker of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Sci Rep.* 2021;11(1):4010. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83601-6>
25. Zhang G., Liu S., Chen Z., Shi Z., Hu W., Ma L., Wang X., Li X., Ji Y. Association of Elevated Plasma Total Homocysteine With Dementia With Lewy Bodies: A Case-Control Study. *Front. Aging. Neurosci.* 2021;13:724990. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.724990>
26. Kim H., Yoo J., Han K., Lee D.Y., Fava M., Mischoulon D., Jeon H.J. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. *Alzheimers Res. Ther.* 2022;14(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01026-3>
27. Solomon A., Kivipelto M., Wolozin B., Zhou J., Whitmer R.A. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009;28(1):75-80. <https://doi.org/10.1159/000231980>
28. Andreu-Reinón M.E., Chirlaque M.D., Gavrila D., Amiano P., Mar J., Tainta M., Ardanaz E., Larumbe R., Colorado-Yohar S.M., Navarro-Mateu F., Navarro C., Huerta J.M. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(2):700. <https://doi.org/10.3390/nu13020700>
29. Pourhadi N., Mørch L.S., Holm E.A., Torp-Pedersen C.T., Meaidi A. Vaginal estrogen and association with dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers. Dement.* 2022;18(4):625-634. <https://doi.org/10.1002/alz.12417>
30. Pourhadi N., Mørch L.S., Holm E.A., Torp-Pedersen C.T., Meaidi A. Vaginal estrogen and association with dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers. Dement.* 2022;18(4):625-634. <https://doi.org/10.1002/alz.12417>
31. Vaquero-Puyuelo D., De-la-Cámara C., Olaya B., Gracia-García P., Lobo A., López-Antón R., Santabárbara J. Anhedonia as a Potential Risk Factor of Alzheimer's Disease in a Community-Dwelling Elderly Sample: Results from the ZARADEMP Project. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(4):1370. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041370>
32. Adani G., Filippini T., Garuti C., Malavolti M., Vinceti G., Zamboni G., Tondelli M., Galli C., Costa M., Vinceti M., Chiari A. Environmental Risk Factors for Early-Onset Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: A Case-Control Study in Northern Italy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(21):7941. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217941>
33. Forster D.P., Newens A.J., Kay D.W., Edwardson J.A. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J. Epidemiol. Community Health*. 1995;49(3):253-258. <https://doi.org/10.1136/jech.49.3.253>
34. Tolppanen A.M., Ahonen R., Koponen M., Lavikainen P., Purhonen M., Taipale H., Tanskanen A., Tiitonen J., Tiitonen M., Hartikainen S. Month and Season of Birth as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Nationwide Nested Case-control Study. *J. Prev. Med. Public Health*. 2016;49(2):134-138. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.018>
35. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S., Brayne C., Burns A., Cohen-Mansfield J., Cooper C., Costafreda S.G., Dias A., Fox N., Gitlin L.N., Howard R., Kales H.C., Kivimäki M., Larson E.B., Ogunniyi A., Orgeta V., Ritchie K., Rockwood K., Sampson E.L., Samus Q., Schneider L.S., Selbæk G., Teri L., Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
36. Henderson A.S. The risk factors for Alzheimer's disease: a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988;78(3):257-275. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb06336.x>
37. Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M., Brown J., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., James L., et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-706. <https://doi.org/10.1038/349704a0>
38. Chartier-Harlin M.C., Crawford F., Houlden H., Warren A., Hughes D., Fidani L., Goate A., Rossor M., Roques P., Hardy J., et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*. 1991;353(6347):844-846. <https://doi.org/10.1038/353844a0>

39. Leduc V., Jasmin-Bélanger S., Poirier J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends. Mol. Med.* 2010;16(10):469-477. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.008>
40. Abalan F. Alzheimer's disease and malnutrition: a new etiological hypothesis. *Med. Hypotheses.* 1984;15(4):385-393. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(84\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0306-9877(84)90154-3)
41. Biessels G.J., Kappelle L.J.; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem. Soc. Trans.* 2005;33(Pt 5):1041-1044. <https://doi.org/10.1042/BST0331041>
42. Lane R.F., Raines S.M., Steele J.W., Ehrlich M.E., Lah J.A., Small S.A., Tanzi R.E., Attie A.D., Gandy S. Diabetes-associated SorCS1 regulates Alzheimer's amyloid-beta metabolism: evidence for involvement of SorL1 and the retromer complex. *J. Neurosci.* 2010;30(39):13110-13115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3872-10.2010>
43. Kalaria R.N. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr. Rev.* 2010;68 Suppl 2(Suppl 2):S74-87. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00352.x>

References:

1. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey*. London; 2019. Available at: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>. Accessed: November 14, 2023.
2. Alzheimer's Disease International (ADI). *Dementia facts figures*. London; 2022. Available at: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures>. Accessed: November 14, 2023.
3. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica.* 2019;57(2):87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
4. Breijyeh, Z., Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020;25:5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
5. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genet Med.* 2016;18(5):421-430. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>
6. Khanahmadi M, Farhud, DD, Malmir M. Genetic of Alzheimer's disease: A narrative review article. *Iran J Public Health.* 2015;44(7):892-901.
7. Tolppanen AM, Ngandu T, Kåreholt I, Laatikainen T, Rusanen M, Soininen H, Kivipelto M. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(1):201-209. <https://doi.org/10.3233/JAD-130698>
8. Kappelle L, Biessels G. Increased risk of Alzheimer's disease in type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 5):1041-1044. <https://doi.org/10.1042/bst20051041>
9. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama study. *Neurology.* 2010;75(9):764-770. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ee25f>
10. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's Dement.* 2017;7:69-87. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.01.005>
11. De Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014;12:130. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0130-5>
12. Wainaina MN, Chen Z, Zhong C. Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014;30(2):253-270. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1425-9>
13. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis Jad.* 2002;4(3):179-189. <https://doi.org/10.3233/jad-2002-4308>
14. Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin. Epidemiol.* 2009;62(10):1-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
16. Kaiyrykyzy A., Tsoy A., Olzhayev F., Alzhanova D., Zhussupova A., Askarova Sh. Risk factors for age-related dementia in Kazakhstan: a case-control study. *Science Healthcare.* 2020;22(4):80-85. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.008>
17. Zhang H, Greenwood DC, Risch HA, Bunce D, Hardie LJ, Cade JE. Meat consumption and risk of incident dementia: cohort study of 493,888 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(1):175-184. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab028>
18. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349:g5205. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
19. Fink A, Doblhammer G, Tamgüney G. Recurring Gastrointestinal Infections Increase the Risk of Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2021;84(2):797-806. <https://doi.org/10.3233/JAD-210316>
20. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol.* 2011;68(2):214-220. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.362>
21. Shrestha L, Shrestha B, Gautam K, Khadka S, Mahara Rawal N. Plasma Vitamin B-12 Levels and Risk of Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Gerontol Geriatr Med.* 2022;8:23337214211057715. <https://doi.org/10.1177/23337214211057715>
22. Morton RE, St John PD, Tyas SL. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(11):1667-1676. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
23. Morton RE, St John PD, Tyas SL. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(11):1667-1676. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
24. Chai YL, Chong JR, Raquib AR, Xu X, Hilal S, Venketasubramanian N, Tan BY, Kumar AP, Sethi G, Chen CP, Lai MKP. Plasma osteopontin as a biomarker of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Sci Rep.* 2021;11(1):4010. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83601-6>
25. Zhang G, Liu S, Chen Z, Shi Z, Hu W, Ma L, Wang X, Li X, Ji Y. Association of Elevated Plasma Total Homocysteine With Dementia With Lewy Bodies: A Case-Control Study. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:724990. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.724990>
26. Kim H, Yoo J, Han K, Lee DY, Fava M, Mischoulon D, Jeon HJ. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01026-3>
27. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(1):75-80. <https://doi.org/10.1159/000231980>
28. Andreu-Reinón ME, Chirlaque MD, Gavrilá D, Amiano P, Mar J, Tainta M, Ardanaz E, Larumbe R, Colorado-Yohar SM, Navarro-Mateu F, Navarro C, Huerta JM. Mediterranean Diet and Risk of Dementia

- and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(2):700. <https://doi.org/10.3390/nu13020700>.
29. Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, Torp-Pedersen CT, Meaidi A. Vaginal estrogen and association with dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):625-634. <https://doi.org/10.1002/alz.12417>.
 30. Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, Torp-Pedersen CT, Meaidi A. Vaginal estrogen and association with dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):625-634. <https://doi.org/10.1002/alz.12417>.
 31. Vaquero-Puyuelo D, De-la-Cámara C, Olaya B, Gracia-García P, Lobo A, López-Antón R, Santabárbara J. Anhedonia as a Potential Risk Factor of Alzheimer's Disease in a Community-Dwelling Elderly Sample: Results from the ZARADEMP Project. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1370 <https://doi.org/10.3390/ijerph18041370>
 32. Adani G, Filippini T, Garuti C, Malavolti M, Vinceti G, Zamboni G, Tondelli M, Galli C, Costa M, Vinceti M, Chiari A. Environmental Risk Factors for Early-Onset Alzheimer's Dementia and Frontotemporal Dementia: A Case-Control Study in Northern Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7941. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217941>
 33. Forster DP, Newens AJ, Kay DW, Edwardson JA. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(3):253-258. <https://doi.org/10.1136/jech.49.3.253>
 34. Tolppanen AM, Ahonen R, Koponen M, Lavikainen P, Purhonen M, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Tiihonen M, Hartikainen S. Month and Season of Birth as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Nationwide Nested Case-control Study. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(2):134-138. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.018>
 35. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbaek G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
 36. Henderson AS. The risk factors for Alzheimer's disease: a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr Scand*. 1988;78(3):257-275. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb06336.x>.
 37. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-706. <https://doi.org/10.1038/349704a0>
 38. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, Goate A, Rossor M, Roques P, Hardy J, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*. 1991;353(6347):844-846. <https://doi.org/10.1038/353844a0>
 39. Leduc V, Jasmin-Bélanger S, Poirier J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2010;16(10):469-477. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.008>
 40. Abalan F. Alzheimer's disease and malnutrition: a new etiological hypothesis. *Med Hypotheses*. 1984;15(4):385-393. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(84\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0306-9877(84)90154-3).
 41. Biessels GJ, Kappelle LJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 5):1041-1044. <https://doi.org/10.1042/BST0331041>
 42. Lane RF, Raines SM, Steele JW, Ehrlich ME, Lah JA, Small SA, Tanzi RE, Attie AD, Gandy S. Diabetes-associated SorCS1 regulates Alzheimer's amyloid-beta metabolism: evidence for involvement of SorL1 and the retromer complex. *J Neurosci*. 2010;30(39):13110-13115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3872-10.2010>.
 43. Kalaria RN. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev*. 2010;68 Suppl 2(Suppl 2):S74-87. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00352.x>

Сведения об авторах

Хасанова Гульшат Рашатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

Вклад в статью: разработка концепции, идеи исследования, отбор публикаций, написание и редактирование статьи.

ORCID: 0000-0003-4282-9119

Музаффарова Милыуша Шамилевна, специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан) (420111, Россия, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 30).

Вклад в статью: поиск публикаций, отбор публикаций, статистическая обработка, написание и оформление статьи.

ORCID: 0000-0003-1732-6974

Статья поступила: 19.07.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Authors

Prof. Gulshat R. Khasanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Kazan State Medical University (49, Butlerov Street, Kazan, 420012, Russian Federation).

Contribution: idea and planning of the study, selection of publications, writing and editing the article.

ORCID: 0000-0003-4282-9119

Dr. Milyausha Sh. Muzaffarova, MD, specialist-expert of the Epidemiological Surveillance Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Tatarstan (Tatarstan) (30 B. Krasnaya Street, 420111, Kazan, Russian Federation).

Contribution: search for publications, selection of publications, statistical processing, writing the article.

ORCID: 0000-0003-1732-6974

Received: 19.07.2023

Accepted: 30.11.2023

УДК: 615.277.3-072.85

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-115-123>

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ. ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА

АКИМЕНКО М. А.^{1,2*}, ВОРОНОВА О. В.^{1,2}, АЛХУСЕЙН-КУЛЯГИНОВА М. С.¹, АЛЬНИКИН А. Б.¹,
КОРНИЕНКО Н. А.¹, ДОДОХОВА М. А.¹, ГУЛЯН М. В.¹, КОТИЕВА И. М.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Несмотря на широкий арсенал химиотерапевтических средств, актуальными являются поиск и изучение новых соединений, предположительно обладающих противоопухолевым действием. Морфологическая диагностика патологических процессов, происходящих под действием фармакологически активных веществ, является важнейшей составляющей доклинического исследования соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. О возможном цитотоксическом действии кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства целесообразно судить, используя иммуногистохимический метод исследования органов и систем экспериментальных животных на разных сроках развития опухолевого процесса по косвенным маркерам активности опухолевой прогрессии. Морфологическое исследование паренхиматозных органов и опухолевой ткани в динамике развития злокачественного новообразования является более информативным и доказательным, чем биохимическое исследование. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ маркеров активности опухолевого процесса для более эффективного

использования морфологического и иммуногистохимического методов исследования в доклиническом изучении соединений с предполагаемой противоопухолевой активностью для оценки перспектив их применения. Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY. В работе представлен обзор актуальных молекулярно-биологических маркеров для оценки активности злокачественного процесса в эксперименте: Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1), Ki-67, Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), p53, Poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) и Anti-8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), beta III Tubulin, p120 Catenin, Beta Actin. Перечисленные маркеры являются косвенными и могут быть использованы в монорежиме только для скрининговых исследований противоопухолевой и антиметастатической активности, в которых идет сортировка большого количества соединений по принципу эффективности. При проведении углубленного исследования фармакологической активности соединений-лидеров необходимо выполнение комплексного иммуногистохимического исследования. Проведенный нами анализ лите-

Для цитирования:

Акименко М. А., Воронина О. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Альникин А. Б., Корниенко Н. А., Додохова М. А., Гулян М. В., Котиева И. М. Возможности иммуногистохимии для оценки патогенетических механизмов действия соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. Часть I. Общие показатели активности процесса. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 115-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-115-123>

*Корреспонденцию адресовать:

Акименко Марина Анатольевна, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, E-mail: akimenkoma@yandex.ru
© Акименко М. А. и др.

ратурных данных подтверждает значимость подбора оптимальных, чувствительных, экономически целесообразных и доступных маркеров, что в свою очередь ведет к улучшению диагностических панелей и их стандартизации для упрощения их перехода в клиническую практику.

Ключевые слова: доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные

средства, иммуногистохимия, морфологический метод.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

REVIEW ARTICLE

THE POSSIBILITIES OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR ASSESSING THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ACTION OF COMPOUNDS WITH A SUSPECTED ANTITUMOR EFFECT. PART I. GENERAL INDICATORS OF THE PROCESS ACTIVITY

MARINA A. AKIMENKO^{1,2*}, OLGA A. VORONOVA^{1,2}, MARGARITA S. ALKHUSEYN-KULIAGINOVA¹, ALEXANDER B. ALNIKIN¹, NATALIA A. KORNIENKO¹, MARGARITA A. DODOKHOVA¹, MARINA V. GULYAN¹, INGA M. KOTIEVA¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Private healthcare institution Clinical hospital "RZD medicine", Rostov-on-Don, Russian Federation

English ►

Abstract

Despite the wide arsenal of chemotherapeutic agents, the search and study of new compounds with an alleged antitumor effect is relevant. Morphological diagnostics of pathological processes occurring under the action of pharmacologically active substances is the most important component of preclinical research of compounds with an alleged antitumor effect. It is advisable to use information about the possible cytotoxic effect of candidates for antitumor drugs using an immunohistochemical method for studying organs and systems of experimental animals at different stages of the development of the tumor process by indirect markers of tumor progression activity. Morphological examination of parenchymal organs and tumor tissue in the dynamics of the development of malignant neoplasm is more in-

formative and evidence-based than biochemical research. **The aim of the study** is to conduct a comparative analysis of markers of tumor process activity for more effective use of morphological and immunohistochemical research methods in the preclinical study of compounds with suspected antitumor activity to assess the prospects for their use with the detection of tumor process activity. The literature search was carried out using the Scopus, Web of Science, PubMed and eLIBRARY databases. The paper presents an overview of current molecular biological markers for assessing the activity of the malignant process in the experiment: Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1), Ki-67, Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), p53, Poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) and Anti-8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), beta III Tubulin, p120

For citation:

Marina A. Akimenko, Olga A. Voronova, Margarita S. Alkhuseyn-Kuliaginova, Alexander B. Alnikin, Natalia A. Kornienko, Margarita A. Dodokhova, Marina V. Gulyan, Inga M. Kotieva. The possibilities of immunohistochemistry for assessing the pathogenetic mechanisms of action of compounds with a suspected antitumor effect. Part I. General indicators of the process activity. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 115-123. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-115-123>

*Corresponding author:

Dr. Marina A. Akimenko, 29, Nahichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation, E-mail: akimenkoma@yandex.ru
© Marina A. Akimenko, et al.

Catenin, Beta Actin. The listed markers are indirect and can be used in a single mode only for screening studies of antitumor and antimetastatic activity in which a large number of compounds are sorted according to the principle of effectiveness. When conducting an in-depth study of the pharmacological activity of the leader compounds it is necessary to perform a comprehensive immunohistochemical study. Our analysis of the literature data confirms the importance of selecting optimal, sensitive, eco-

nomically feasible and affordable markers, which in turn leads to the improvement of diagnostic panels and their standardization to simplify their transition into clinical practice.

Keywords: preclinical studies, anticancer drugs, immunohistochemistry, morphological method.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

В России на конец отчетного 2021 года число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, составило около 4 миллионов человек [1]. Лекарственная терапия является основным методом для лечения пациентов всех групп диспансерного наблюдения. В реестре лекарственных средств зарегистрировано около 120 наименований противоопухолевых лекарственных препаратов [2], которые классифицированы на группы по признакам: химическая структура, основной механизм противоопухолевого действия и происхождение. Результирующим действием всех противоопухолевых средств является реализация нескольких механизмов: повреждение структуры ДНК различными биохимическими превращениями; нарушение процесса митотического деления путем изменения транскрипции и трансляции, а также воздействия на динамическое состояние тубулиновых микротрубочек; угнетение активности ферментов окислительного фосфорилирования, энергообеспечения синтетических процессов и митоза; запуск апоптоза; снижение активности опухолевого неоангиогенеза, активация противоопухолевого иммунного ответа и др.

Несмотря на широкий арсенал химиотерапевтических средств, актуальными являются поиск и изучение новых соединений, предположительно обладающих противоопухолевым действием. Процесс создания лекарственного средства требует колоссальных затрат времени и средств, не говоря о его трудоемкости [3]. Морфологическая оценка патологических процессов, происходящих под действием фармакологически активных веществ, является важнейшей составляющей доклинического исследования соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. Информацию

о патогенетических звеньях действия кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства можно получить, используя иммуногистохимический метод исследования органов и систем экспериментальных животных на разных сроках развития опухолевого процесса по косвенным маркерам активности опухолевой прогрессии. Морфологическое исследование паренхиматозных органов и опухолевой ткани в динамике развития злокачественного новообразования является более информативным и доказательным, чем биохимическое исследование.

Цель исследования

Проанализировать и систематизировать информацию об использовании морфологического и иммуногистохимического методов исследования в доклиническом изучении соединений с предполагаемой противоопухолевой активностью для оценки перспектив их применения.

Материалы и методы

Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY.

Основная часть

При морфологическом исследовании для оценки активности развития онкологического процесса в эксперименте используются следующие молекулярно-биологические маркеры: Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- β 1), Ki67, Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), p53, Poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) и Anti-8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), beta III Tubulin, p120 Catenin, Beta Actin.

Дадим краткую характеристику используемых в иммуногистохимическом исследовании маркеров.

TGF- β представляет собой сложный полипептид, который оказывает существенное влияние на регуляцию клеточного цикла, рост и развитие, дифференцировку, синтез внеклеточного матрикса (ВКМ), гемопоэз, хемотаксис и иммунный ответ [4]. TGF- β существует в виде 5 изоформ, три из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 [5]. Каждая изоформа кодируется своим уникальным геном, расположенным на различных хромосомах [6]. Три изоформы TGF- β имеют сходные биологические эффекты, однако наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов обладает TGF- β 1. Свои различные эффекты TGF- β 1 осуществляет через сложную сеть лиганд-рецепторных взаимодействий, проводящих соответствующие сигналы. TGF- β 1 может выполнять двоякую роль: в зависимости от стадии и типа опухоли он действует как супрессор опухоли или как активатор. Такое переключение от опухолевой супрессии к онкогенной активности также известно, как «парадокс TGF- β » [7,8]. Почти все клетки в организме, не только эпителий и лимфоциты, но и строма, клеточный иммунитет и эндотелиоциты, связаны с возникновением и развитием опухоли. Большинство опухолевых клеток экспрессируют TGF- β 1 [9]. Данный полипептид не может являться маркером выбора при анализе изменения активности опухолевого прогрессирования в силу переключения модальности при интерпретации.

Ki-67 представляет собой специфический белок, находящийся в ядерном материале опухолевой клетки, и является необходимым для осуществления ее пролиферации. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 проводится для выявления в организме человека активного опухолевого роста и помогает выявить опухолевые клетки в активной фазе клеточного цикла (G1-, S-, G2- и M-фазы) [10]. Ki-67 может быть обнаружен в фазах активного клеточного цикла, включая фазы G1, S, G2 и M, с максимальной экспрессией в фазах G2 и ранних митозах, но меньшей экспрессией в ранней фазе G1 [11]. Затем уровень Ki-67 быстро снижается в анафазе и телофазе во время митоза. Этот вариабельный паттерн экспрессии Ki-67 играет роль не только в пролиферации опухоли, но и в стабилизации репликации ДНК. Во

время митоза Ki-67 является основным белковым компонентом перихромосомного слоя, который сохраняется на протяжении всего митоза, предотвращая агрегацию хромосом [12]. Ki-67 позволяет принять его в качестве индикатора клеточной пролиферации при различных видах рака [13]. Активно пролиферирующие раковые клетки представляют «фракцию роста» опухоли. Изучение ядерного белка Ki-67 и его ассоциации с механизмами деления клетки открывают новые перспективы в изучении патоморфоза онкологических заболеваний. Интерпретация результатов при изучении данного маркера является простой и однозначной.

TNF- α является основным воспалительным цитокином с плейотропным действием, который производит различные стимулы при различных физиологических и патологических состояниях и может присутствовать как в виде трансмембранного белка, так и в виде растворимого цитокина. Оба лиганда взаимодействуют с двумя разными рецепторами, TNFR1 и TNFR2, которые опосредуют их биологические эффекты. TNF α – член надсемейства цитокинов TNF/TNFR и, как другие члены семейства, участвует в поддержании гомеостаза иммунной системы. Парадоксален эффект TNF α : с одной стороны, он выступает как противоопухолевый агент, а с другой – как медиатор роста опухоли [14]. TNF- α участвует в активации множественных клеточных сигнальных каскадов, которые связывают воспаление и эволюцию опухоли. Вместе с тем среди большого количества медиаторов воспаления отмечают особую роль TNF α в дисфункциях сосудистого эндотелия. Масычева В. И. с соавторами показали, что цитокин способствует повышению проницаемости эндотелия, накоплению нейтрофилов и макрофагов в тканях, усилению прокоагулянтных и ослаблению антикоагулянтных свойств эндотелия. TNF α может запускать сигнальные каскады, ведущие к апоптозу эндотелиальных клеток *in vitro*, что, предположительно, может усиливать прокоагулянтные свойства сосудов и усиление их проницаемости *in vivo* [15]. Явление множественного разнонаправленного действия не позволяет охарактеризовать этот маркер как оптимальный для использования в области доклинических исследований новых лекарственных субстанций.

Повреждение ДНК является важным шагом в процессе канцерогенеза [16]. Надежные механизмы репарации защищают ДНК, удаляя

повреждения. Известно, что отклонения в этой тонкой настройке дестабилизируют клеточный метаболический гомеостаз [17]. В настоящее время для выявления возможных повреждений ДНК используют такие молекулярно-биологические маркеры, как p53, Poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) и Anti-8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) [18, 19].

Белок p53 — это транскрипционный фактор, критический регулятор ответов на острое повреждение ДНК [20]. В контексте повреждения ДНК считается, что p53 является решающим фактором транскрипции, который избирательно активирует гены как часть специфических программ экспрессии генов для определения клеточных результатов [21]. Выполняя свою контрольную функцию, p53 не является непосредственным участником, необходимым для протекания тех или иных процессов: его активность проявляется только в ответ на отклонения от нормы. Его биологическая роль заключается в обеспечении стабильности генома и генетической однородности клеток в целостном организме [22]. Белок p53, часто называемый «стражем генома», который в ответ на повреждение ДНК становится функционально активным и запускает либо временную остановку клеточного цикла, либо гибель клеток (апоптоз), либо постоянную остановку клеточного цикла (клеточное старение). И апоптоз, и клеточное старение являются мощными механизмами подавления опухолей, которые необратимо предотвращают неопластическую трансформацию поврежденных клеток.

PARP-1 представляет собой фермент, участвующий в различных путях репарации ДНК и в поддержании стабильности генома [23]. PARP1 может специфически связываться и восстанавливать разрывы нитей ДНК, вызванные несколькими генотоксическими агентами, помимо этого, он также участвует в регуляции широкого спектра важных клеточных процессов, включая регуляцию транскрипции, модификацию хроматина, клеточный гомеостаз, пролиферацию и гибель клеток [24]. Новые данные показывают, что чрезмерная активация PARP-1 вызывает фрагментацию ДНК хроматина и запускает внутреннюю PARP-1-зависимую программу гибели клеток, которая может быть заблокирована генетической делецией или фармакологическим ингибированием PARP-1. Таким образом, PARP-1 играет важную роль в поддержании стабильности генома, либо способствуя репарации/репли-

кации ДНК, либо запуская фрагментацию ДНК для уничтожения клеток [25].

Активные формы кислорода (АФК) могут повреждать липиды, нуклеиновые кислоты и белки, тем самым изменяя их функции. При нарушении баланса между продукцией АФК и антиоксидантной защитой возникает состояние окислительного стресса. Биомаркер 8-OHdG был основным маркером для измерения эффекта эндогенного окислительного повреждения ДНК и в качестве фактора инициации и стимулирования канцерогенеза [26]. Среди всех азотистых оснований гуанин наиболее подвержен окислению АФК, и его окислительное повреждение приводит к образованию 8-OHdG [27]. Образование 8-OHdG на ДНК может вызывать мутации неправильного спаривания G:C-T:A, которые, как считается, тесно связаны с развитием и прогрессированием опухолей, старением клеток и некоторыми дегенеративными заболеваниями [28].

Молекулярно-биологические маркеры p53, PARP-1 и 8-OHdG являются очень опосредованными маркерами и не могут быть использованы в области скринингового исследования новых противоопухолевых лекарственных средств.

Злокачественные новообразования — это заболевание, при котором утрачиваются или нарушаются многие характеристики нормального поведения клеток. Неконтролируемая пролиферация клеток и неадекватная выживаемость клеток являются общими чертами всех видов рака, но, кроме того, прогрессированию рака также сопутствуют дефекты клеточного морфогенеза, которые приводят к разрушению тканей, приобретению несоответствующих миграционных и инвазивных характеристик и генерации геномной нестабильности из-за дефектов митоза [29]. Метастазирование является причиной наибольшего числа смертей от опухолей. Перемещение опухолевых клеток из одного места в другое представляет собой сложный процесс, требующий резкого ремоделирования клеточного цитоскелета. Различные компоненты цитоскелета — микрофиламенты, микротрубочки и промежуточные филаменты высоко интегрированы, и их функции хорошо организованы в нормальных клетках. Напротив, мутации и аномальная экспрессия цитоскелетных и ассоциированных с цитоскелетом белков играют важную роль в способности раковых клеток сопротивляться химиотерапии и метастазировать [30]. Для достижения этих

фундаментальных изменений формы и положения клеток необходимы механизмы, связывающие клеточный цикл с модуляцией цитоархитектоники. Ремоделирование формы клетки подразумевает существование специфических механизмов, которые связывают механизм клеточного цикла с контролем адгезии и цитоскелета [31]. Для установления признаков ремоделирования в морфологической диагностике используют следующие иммуногистохимические маркеры: β III - tubulin, p120 Catenin, Beta Actin.

Микротрубочки представляют собой многофункциональные белки цитоскелета, которые участвуют в важнейших клеточных функциях, включая поддержание формы клеток, внутриклеточный транспорт, мейоз и митоз [32]. Микротрубочки представляют собой полимерные структуры, состоящие из субъединиц тубулина. Каждая субъединица состоит из гетеродимера α - и β -тубулина. Beta III-tubulin условно экспрессируется в ряде тканей после воздействия токсичной микросреды, характеризующейся гипоксией и плохой обеспеченностью питательными веществами [33]. Повышенные уровни β III - tubulin связаны с резистентностью к широкому спектру лекарств при различных карциномах и с неблагоприятным прогнозом различных эпителиальных раков [34]. Экспрессия белков микротрубочек часто нарушается при злокачественных новообразованиях [30].

Белок p120-Catenin (p120) – важный регуляторный компонент адгезивного комплекса кадгерина. Основной функцией p120 в клетках млекопитающих является стабилизация кадгеринов на клеточной мембране путем модулирования доставки и деградации кадгерина через мембрану. Экспрессия молекул адгезии на

клеточной поверхности становится регуляторным механизмом, фундаментально важным для тканевой организации [35]. Изменение клеточной подвижности является отличительной чертой метастазирования, ключевым требованием этого процесса является динамическая реорганизация актинового цитоскелета [36]. Актиновый цитоскелет играет решающую роль во многих клеточных процессах, а его реорганизация важна для поддержания клеточного гомеостаза. Однако в случае раковых клеток актин и актин-связывающие белки участвуют во всех стадиях опухолевой прогрессии [37].

Beta Actin (β -actin) – высококонсервативный структурный белок цитоскелета, связанный с ростом и миграцией клеток [38]. Новые данные свидетельствуют о том, что β -actin по-разному экспрессируется и играет решающую роль при многих заболеваниях человека, особенно при злокачественных новообразованиях. Структура цитоскелета и система актиновых микрофиламентов регулируют адгезию и передвижение опухолевых клеток, что важно для роста опухоли и метастазирования [39].

Из цитоскелетных и ассоциированных с цитоскелетом белков наибольшей информативностью обладает маркер p120-Catenin, он наиболее полно из перечисленных показателей, отражает изменение активности роста и метастазирования злокачественных новообразований.

Проведенный нами анализ литературных данных подтверждает значимость подбора оптимальных, чувствительных, экономически целесообразных и доступных маркеров, что, в свою очередь, ведет к улучшению диагностических панелей и их стандартизации для упрощения их перехода в клиническую практику.

Литература:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
2. Министерство здравоохранения РФ. Государственный реестр лекарственных средств. М., 2021. Ссылка активна на 26.03.2023. <http://grls.rosminzdrav.ru>
3. Казанчева О.Д., Герасименко А.С. Методология поиска новых биологически активных фармакологических веществ с рецепторной активностью. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;8-4:522-525.
4. Hata A., Chen Y.G. TGF- β Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016;8(9):a022061. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022061>
5. Zhang Y., Alexander P.B., Wang X.F. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017;9(4):a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145>
6. Ma W., Qin Y., Chapuy B., Lu C. LRRC33 is a novel binding and potential regulating protein of TGF- β 1 function in human acute myeloid leukemia cells. *PLoS One*. 2019;14(10):e0213482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213482>
7. Wang J., Xiang H., Lu Y., Wu T. Role and clinical significance of TGF β 1 and TGF β R1 in malignant tumors (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2021;47(4):55. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4888>
8. de Streele G., Lucas S. Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy. *Biochem. Pharmacol.* 2021;192:114697. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>
9. Sato R., Imamura K., Semba T., Tomita Y., Saeki S., Ikeda K., Komohara Y., Suzuki M., Sakagami T., Saya H., Arima Y. TGF β Signaling Activated by Cancer-Associated Fibroblasts Determines the Histological Signature of Lung Adenocarcinoma. *Cancer Research*. 2021;81(18):4751-4765. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3941>
10. Genç C.G., Falconi M., Partelli S., Muffatti F., van Eeden S., Dogliani C., Klumpen H.J., van Eijck C., Nieveen E. Recurrence of pan-

- creatic neuroendocrine tumors and survival predicted by Ki67. *Ann. Surg. Oncol.* 2018;25(8):2467-2474. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6518-2>
11. Sobecki M., Mrouj K., Colinge J., Gerbe F., Jay P., Krasinska L., Dulic V., Fisher D. Cell-Cycle Regulation Accounts for Variability in Ki-67 Expression Levels. *Cancer Res.* 2017;77(10):2722-2734. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0707>
 12. Sun X., Bizhanova A., Matheson T.D., Yu J., Zhu L.J., Kaufman P.D. Ki-67 Contributes to Normal Cell Cycle Progression and Inactive X Heterochromatin in p21 Checkpoint-Proficient Human Cells. *Mol. Cell. Biol.* 2017;37(17):e00569-16. <https://doi.org/10.1128/MCB.00569-16>
 13. Sun X., Kaufman P.D. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018;127(2):175-186. <https://doi.org/10.1007/s00412-018-0659-8>
 14. Liu D., Wang X., Chen Z. Tumor Necrosis Factor- α , a Regulator and Therapeutic Agent on Breast Cancer. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2016;17(6):486-494. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301102713>
 15. Масычева В.И., Белкина А.О., Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М. Некоторые аспекты клинических испытаний препаратов фактора некроза опухоли. *Российский биотерапевтический журнал.* 2010;9(4):39-44.
 16. Chatterjee N., Walker G.C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ. Mol. Mutagen.* 2017;58(5):235-263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>
 17. Carusillo A., Mussolino C. DNA Damage: From Threat to Treatment. *Cells.* 2020;9(7):1665. <https://doi.org/10.3390/cells9071665>
 18. Boutelle A.M., Attardi L.D. p53 and Tumor Suppression: It Takes a Network. *Trends Cell Biol.* 2021;31(4):298-310. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.12.011>
 19. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Котиева В.М. Вторичная митохондриальная дисфункция как механизм противоопухолевого и антиметастатического действия гибридных оловоорганических соединений. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2021;24(11):28-33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>
 20. Hafner A., Bulky M.L., Jambhekar A., Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019;20(4):199-210. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0110-x>
 21. Vaddavalli P.L., Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends Genet.* 2022;38(6):598-612. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.010>
 22. Chen A.C.H., Peng Q., Fong S.W., Lee K.C., Yeung W.S.B., Lee Y.L. DNA Damage Response and Cell Cycle Regulation in Pluripotent Stem Cells. *Genes (Basel).* 2021;12(10):1548. <https://doi.org/10.3390/genes12101548>
 23. Kim C., Wang X.D., Yu Y. PARP1 inhibitors trigger innate immunity via PARP1 trapping-induced DNA damage response. *Elife.* 2020;9:e60637. <https://doi.org/10.7554/eLife.60637>
 24. Wang Y., Luo W., Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response. *DNA Repair (Amst).* 2019;81:102651. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102651>
 25. Jelic M.D., Mandic A.D., Maricic S.M., Srdjenovic B.U. Oxidative stress and its role in cancer. *J. Cancer Res. Ther.* 2021;17(1):22-28. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_16
 26. Nakabeppu Y., Ohta E., Abolhassani N. MTH1 as a nucleotide pool sanitizing enzyme: Friend or foe? *Free Radic. Biol. Med.* 2017;107:151-158. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.002>
 27. Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Гибридные оловоорганические соединения – модуляторы апоптотических процессов в печени при однократном и многократном введении крысам линии Wistar. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(4):18-23. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>
 28. Qing X., Shi D., Lv X., Wang B., Chen S., Shao Z. Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):997. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6189-9>
 29. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятики Л.К., Бандовкина В.А., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли.* 2017;(3-4(54)):17-25.
 30. Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Шлык С.В., Дробота Н.В., Шпаковский Д.Б. Микротрубочки цитоскелета клеток как одна из возможных мишеней действия противоопухолевых препаратов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):25-31. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-25-31>
 31. Person F., Wilczak W., Hube-Magg C., Burdelski C., Möller-Koop C., Simon R., Noriega M., Sauter G., Steurer S., Burdak-Rothkamm S., Jacobsen F. Prevalence of β III-tubulin (TUBB3) expression in human normal tissues and cancers. *Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317712166. <https://doi.org/10.1177/1010428317712166>
 32. Mariani M., Karki R., Spennato M., Pandya D., He S., Andreoli M., Fiedler P., Ferlini C. Class III β -tubulin in normal and cancer tissues. *Gene.* 2015;563(2):109-114. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.061>
 33. Akalovich S., Portyanko A., Pundik A., Mezheyeuski A., Doroshenko T. 5-FU resistant colorectal cancer cells possess improved invasiveness and β III-tubulin expression. *Exp. Oncol.* 2021;43(2):111-117. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-2.16314>
 34. Duly A.M.P., Kao F.C.L., Teo W.S., Kavallaris M. β III-Tubulin Gene Regulation in Health and Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:851542. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.851542>
 35. Davis M.A., Ireton R.C., Reynolds A.B. A core function for p120-catenin in cadherin turnover. *J. Cell Biol.* 2003;163(3):525-534. <https://doi.org/10.1083/jcb.200307111>
 36. Izdebska M., Zielińska W., Hałas-Wiśniewska M., Grzanka A. Involvement of Actin and Actin-Binding Proteins in Carcinogenesis. *Cells.* 2020;9(10):2245. <https://doi.org/10.3390/cells9102245>
 37. Liu K., Gao R., Wu H., Wang Z., Han G. Single-cell analysis reveals metastatic cell heterogeneity in clear cell renal cell carcinoma. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(9):4260-4274. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16479>
 38. Gu Y., Tang S., Wang Z., Cai L., Lian H., Shen Y., Zhou Y. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of β -actin (ACTB) in human cancers. *Bioengineered.* 2021;12(1):6166-6185. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1973220>
 39. Mondal C., Di Martino J.S., Bravo-Cordero J.J. Actin dynamics during tumor cell dissemination. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2021;360:65-98. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.09.004>

References:

1. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoy AO, editors. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 g.* Moscow : MNIOI im PA Gertsena - filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ).
2. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. *State Register of Medicines.* Moscow, 2021. (In Russ). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 26.03.2023.
3. Kazancheva OD, Gerasimenko AS. Search methodology of the new biologically active pharmaceutical substances with receptor activity. *International journal of applied and fundamental research.* 2016;8-4:522-525. (In Russ).
4. Hata A, Chen YG. TGF- β Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(9):a022061. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022061>
5. Zhang Y, Alexander PB, Wang XF. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145>
6. Ma W, Qin Y, Chapuy B, Lu C. LRRC33 is a novel binding and potential regulating protein of TGF- β 1 function in human acute myeloid leukemia cells. *PLoS One.* 2019;14(10):e0213482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213482>
7. Wang J, Xiang H, Lu Y, Wu T. Role and clinical significance of TGF β 1 and

- TGF β R1 in malignant tumors (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(4):55. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4888>
8. de Streel G, Lucas S. Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2021;192:114697. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>
 9. Sato R, Imamura K, Semba T, Tomita Y, Saeki S, Ikeda K, Komohara Y, Suzuki M, Sakagami T, Saya H, Arima Y. TGF β Signaling Activated by Cancer-Associated Fibroblasts Determines the Histological Signature of Lung Adenocarcinoma. *Cancer Research*. 2021;81(18):4751-4765. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3941>
 10. Genç CG, Falconi M, Partelli S, Muffatti F, van Eeden S, Doglioni C, Klumpen HJ, van Eijck C, Nieveen E. Recurrence of pancreatic neuroendocrine tumors and survival predicted by Ki67. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25(8):2467-2474. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6518-2>
 11. Sobacki M, Mrouj K, Colinge J, Gerbe F, Jay P, Krasinska L, Dulic V, Fisher D. Cell-Cycle Regulation Accounts for Variability in Ki-67 Expression Levels. *Cancer Res*. 2017;77(10):2722-2734. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0707>
 12. Sun X, Bizhanova A, Matheson TD, Yu J, Zhu LJ, Kaufman PD. Ki-67 Contributes to Normal Cell Cycle Progression and Inactive X Heterochromatin in p21 Checkpoint-Proficient Human Cells. *Mol Cell Biol*. 2017;37(17):e00569-16. <https://doi.org/10.1128/MCB.00569-16>
 13. Sun X., Kaufman P.D. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma*. 2018;127(2):175-186. <https://doi.org/10.1007/s00412-018-0659-8>
 14. Liu D, Wang X, Chen Z. Tumor Necrosis Factor- α , a Regulator and Therapeutic Agent on Breast Cancer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17(6):486-94. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301102713>
 15. Masysheva VI, Belkina AO, Danilenko ED, Sysoeva GM. Some Aspects of clinical trials of the TNF- α based preparations. *Russian journal of biophysics*. 2010;9(4):39-44. (In Russ).
 16. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235-263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>
 17. Carusillo A, Mussolino C. DNA Damage: From Threat to Treatment. *Cells*. 2020;9(7):1665. <https://doi.org/10.3390/cells9071665>
 18. Boutelle AM, Attardi LD. p53 and Tumor Suppression: It Takes a Network. *Trends Cell Biol*. 2021;31(4):298-310. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.12.011>
 19. Dodokhova MA, Safronko AV, Kotieva IM, Milaeva ER, Shpakovsky DB, Trepel VG, Alkhuseyn-kulyaginova MS, Kotieva VM. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of antitumor and antimetastatic action of hybrid organotin compounds. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(11):28-33. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05> (In Russ).
 20. Hafner A, Bulyk ML, Jambhekar A, Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(4):199-210. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0110-x>
 21. Vaddavalli P.L., Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging. *Trends Genet*. 2022;38(6):598-612. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.010>
 22. Chen ACH, Peng Q, Fong SW, Lee KC, Yeung WSB, Lee YL. DNA Damage Response and Cell Cycle Regulation in Pluripotent Stem Cells. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1548. <https://doi.org/10.3390/genes12101548>
 23. Kim C, Wang XD, Yu Y. PARP1 inhibitors trigger immune immunity via PARP1 trapping-induced DNA damage response. *Elife*. 2020;9:e60637. <https://doi.org/10.7554/eLife.60637>
 24. Wang Y, Luo W, Wang Y. PARP-1 and its associated nucleases in DNA damage response. *DNA Repair (Amst)*. 2019;81:102651. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102651>
 25. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(1):22-28. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_16
 26. Nakabeppu Y, Ohta E, Abolhassani N. MTH1 as a nucleotide pool sanitizing enzyme: Friend or foe? *Free Radic Biol Med*. 2017;107:151-158. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.002>
 27. Dodokhova MA, Kotieva IM, Safronko AV, Trepel VG, Alkhuseyn-kulyaginova MS, Shpakovsky DB, Milaeva ER. Hybrid organotin compounds – modulators of apoptotic processes in the liver when administered once and repeatedly to wistar rats. 2021;20(4):18-23. (In Russ). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>
 28. Qing X, Shi D, Lv X, Wang B, Chen S, Shao Z. Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):997. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6189-9>
 29. Kit OI, Kotieva IM, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, Rozenko LY, Cheryarina ND, Pogorelova UA. Angiogenesis growth factors in the intact and pathologically changed skin of female mice with malignant melanoma, which develops on the background of chronic pain. *Russian journal of pain*. 2017;(3-4(54)):17-25. (In Russ).
 30. Dodokhova MA, Kotieva IM, Safronko AV, Shlyk SV, Drobotya NV, Shpakovsky DB. Microtubules as a target of antitumor drugs. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):25-31. (In Russ). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-25-31>
 31. Person F, Wilczak W, Hube-Magg C, Burdelski C, Möller-Koop C, Simon R, Noriega M, Sauter G, Steurer S, Burdak-Rothkamm S, Jacobsen F. Prevalence of β III-tubulin (TUBB3) expression in human normal tissues and cancers. *Tumour Biol*. 2017;39(10):1010428317712166. <https://doi.org/10.1177/1010428317712166>
 32. Mariani M, Karki R, Spennato M, Pandya D, He S, Andreoli M, Fiedler P, Ferlini C. Class III β -tubulin in normal and cancer tissues. *Gene*. 2015;563(2):109-114. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.061>
 33. Akalovich S, Portyanko A, Pundik A, Mezheyski A, Doroshenko T. 5-FU resistant colorectal cancer cells possess improved invasiveness and β III-tubulin expression. *Exp Oncol*. 2021;43(2):111-117. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-2.16314>
 34. Duly AMP, Kao FCL, Teo WS, Kavallaris M. β III-Tubulin Gene Regulation in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:851542. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.851542>
 35. Davis MA, Ireton RC, Reynolds AB. A core function for p120-catenin in cadherin turnover. *J Cell Biol*. 2003;163(3):525-534. <https://doi.org/10.1083/jcb.200307111>
 36. Izdebska M, Zielińska W, Hałas-Wiśniewska M, Grzanka A. Involvement of Actin and Actin-Binding Proteins in Carcinogenesis. *Cells*. 2020;9(10):2245. <https://doi.org/10.3390/cells9102245>
 37. Liu K, Gao R, Wu H, Wang Z, Han G. Single-cell analysis reveals metastatic cell heterogeneity in clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Mol Med*. 2021;25(9):4260-4274. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16479>
 38. Gu Y, Tang S, Wang Z, Cai L, Lian H, Shen Y, Zhou Y. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of β -actin (ACTB) in human cancers. *Bioengineered*. 2021;12(1):6166-6185. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1973220>
 39. Mondal C., Di Martino J.S., Bravo-Cordero J.J. Actin dynamics during tumor cell dissemination. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;360:65-98. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.09.004>

Сведения об авторах

Акименко Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29), биолог высшей категории патологоанатомического отделения ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Ростов-на-Дону» (344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а).
Вклад в статью: анализ литературных источников, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров.
ORCID: 0000-0001-8792-6911

Authors

Dr. Marina A. Akimenko, MD, PhD, Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics of Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russia); .biologist of the Pathological Department of Private Health Care Institution «Rostov-on-Don Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"» (92a, Varfolomeeva str., Rostov-on-Don, 344011, Russia).

Contribution: analysis of literary sources, practical search studies using the listed markers.

ORCID: 0000-0001-8792-6911

Воронова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29), заведующая патологоанатомическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Ростов-на-Дону» (344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а).
Вклад в статью: анализ литературных источников, идея написания статьи, оценка маркеров с практической точки зрения.
ORCID: 0000-0003-2976-0794

Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров.
ORCID: 0000-0001-5123-5289

Альникин Александр Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №2, главный врач клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-6853-766X

Корниенко Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-0485-5869

Додохова Маргарита Авдеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-3104-827X

Гулян Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).
Вклад в статью: анализ литературных источников, оформление статьи.
ORCID: 0000-0001-6023-8916

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону).
Вклад в статью: анализ литературных источников, идея написания статьи.
ORCID: 0000-0002-2796-9466

Dr. Olga V. Voronova, MD, PhD, Assistant of the Department of Forensic Medicine of Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russia), Head of the Pathological Department of Private Health Care Institution «Rostov-on-Don Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"» (92a, Varfolomeeva str., Rostov-on-Don, 344011, Russia).

Contribution: analysis of literary sources, the idea of writing an article, evaluation of markers from a practical point of view.
ORCID: 0000-0003-2976-0794

Dr. Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, MD, assistant of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, practical search studies using the listed markers.
ORCID: 0000-0001-5123-5289

Dr. Alexander B. Alnikin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2, Chief Physician of the clinic of the Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, writing an article.
ORCID: 0000-0002-6853-766X

Dr. Natalia A. Kornienko, MD, PhD, associate Professor of the Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, writing an article.
ORCID: 0000-0003-0485-5869

Prof. Margarita A. Dodokhova, MD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, writing an article.
ORCID: 0000-0003-3104-827X

Dr. Marina V. Gulyan, MD, PhD, associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, design of the article.
ORCID: 0000-0001-6023-8916

Prof. Inga M. Kotieva, MD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky av., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).
Contribution: analysis of literary sources, the idea of writing an article.
ORCID: 0000-0002-2796-9466

Статья поступила: 11.02.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 11.02.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.12-039.34:004

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-124-132>

СОВРЕМЕННЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ МОБИЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аргунова Ю. А.*, Ляпина И. Н., Зверева Т. Н., Барбараш О. Л.

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

Резюме

На современном этапе развития медицины использование информационных технологий является неотъемлемой частью всех этапов курации пациента. Особенно актуально внедрение инновационных разработок в данной сфере при ведении пациентов с кардиоваскулярной патологией на амбулаторном этапе, вторичная профилактика и реабилитация у которых продолжаются на протяжении всей жизни. В мире широкое внедрение в клиническую практику нашли различные носимые устройства для мониторинга параметров гемодинамики, электрокардиографии и физической активности, обеспечивающие контроль за состоянием пациента в ходе проведения реабилитационных мероприятий. Однако, рассматривая амбулаторный этап, специалисту–кардиологу или реабилитологу важно иметь возможность мониторировать полученные данные в едином источнике, осуществляя связь с пациентом с целью коррекции терапии. С этой позиции удобным инструментом могут выступать приложения для мобильных устройств с функцией обратной связи. На сегодняшний день разработано множество приложений для смартфонов, в том числе синхронизирующихся с носимыми устройствами, для регистрации параметров пациента, включая уровень физиче-

ской активности. Большинство из них ограничены функцией самоконтроля. Как в России, так и за рубежом существует ряд проблем и ограничений в использовании указанных технологий, связанных с пациентом и несовершенством системы здравоохранения, а также погрешностями в работе самих устройств. Представленная статья посвящена обзору существующих дистанционных технологий в реабилитации с акцентом на использование приложений для мобильных устройств. Авторами дано представление об отечественных и мировых разработках в данной сфере, обозначены проблемы и перспективы развития данного направления в здравоохранении.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, кардиореабилитация, телемедицинские технологии, физические тренировки.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования 419-11 «Разработка технологий дистанционной реабилитации на амбулаторном этапе реабилитации пациентов после открытых операций на сердце».

Для цитирования:

Аргунова Ю. А., Ляпина И. Н., Зверева Т. Н., Барбараш О. Л. Современные информационные технологии в кардиореабилитации. Использование приложений для мобильных устройств (обзор литературы). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 124-132. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-124-132>

*Корреспонденцию адресовать:

Аргунова Юлия Александровна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, E-mail: argunova-u@mail.ru
©Аргунова Ю. А. и др.

REVIEW ARTICLE

MODERN INFORMATION TECHNOLOGY IN CARDIAC REHABILITATION. APPLICATIONS FOR MOBILE DEVICES (REVIEW)

YULIA A. ARGUNOVA *, IRINA N. LYAPINA, TATIANA N. ZVEREVA, OLGA L. BARBARASH

Research institute for complex issues of cardiovascular diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Using information technologies at all stages of patient care is necessary at the current state of medical development. It is particularly important to implement innovative information technologies in the management of patients with cardiovascular diseases in the outpatient setting, in secondary prevention and rehabilitation that continues throughout life. Various wearable devices for hemodynamic monitoring, electrocardiographic and physical activity assessment, that help the patient's condition during rehabilitation, have been widely used in clinical practice all over the world. However, considering the outpatient setting, a cardiologist or rehabilitologist should be able to monitor the data obtained using a single source, and to communicate with the patient in order to adjust treatment. Applications for mobile devices providing feedback can be a convenient tool in this regard. To date, many applications have been developed for smartphones, including those that synchronize with wearable devices, to record patient parameters, including the level of physical activity. Most of them are limited by self-control.

Both in Russia and in other countries, a number of problems and limitations associated with the use of these technologies are related to the patient, the imperfection of the health care system, and problems with the devices themselves. The present article is devoted to an overview of existing remote rehabilitation technologies focusing on the applications for mobile devices. The authors present a short summary on domestic and international development in information technologies, identify the problems and future development of this area in health care.

Keywords: coronary artery bypass grafting, cardiac rehabilitation, telemedicine technologies, physical training.

Conflict of Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

The study was carried out within the framework of the exploratory study 419-11 "Development of remote rehabilitation technologies for rehabilitation of patients after open-heart surgery in the outpatient setting".

◀ English

For citation:

Yulia A. Argunova, Irina N. Lyapina, Tatiana N. Zvereva, Olga L. Barbarash. Modern information technology in cardiac rehabilitation. Applications for mobile devices (review). *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 124-132. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-124-132>

*Corresponding author:

Dr. Yulia A. Argunova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: argunova-u@mail.ru

© Yulia A. Argunova, et al.

Введение

На протяжении последних лет во всем мире в системе здравоохранения находят широкое применение разработки в области информационных технологий, позволяющие осуществлять не только диагностику, но и дистанционный мониторинг состояния пациента [1]. Цифровые технологии получили наиболь-

шее развитие в США и странах Европы, однако и в Российской Федерации наблюдается рост востребованности дистанционных технологий в медицине [2,3]. Дополнительный стимул к развитию данные разработки получили в условиях пандемии COVID-19. Преимущества применения дистанционных технологий в курации пациентов заключаются в возмож-

ности их комфортного использования в домашних условиях, обеспечении оповещения о нежелательных событиях, снижении затрат на дополнительные исследования и очные визиты пациентов. Особое значение цифровые технологии имеют для пациентов, проживающих отдаленно от учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь, обеспечивая ее доступность [4].

Одним из направлений, в котором имеют перспективу быть использованными дистанционные медицинские технологии, является кардиореабилитация (КР) – признанный метод снижения частоты неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [5]. Особое значение такой подход приобретает в свете имеющихся ограничений в системе КР в Российской Федерации: отсутствии достаточной обеспеченности квалифицированными кадрами, недостаточного числа реабилитационных центров и отделений кардиореабилитации, низкой комплаентности пациентов к программам реабилитации (только 30% пациентов направляются на КР, еще меньшее число проходят полный курс реабилитационной программы) [6,7,8]. Использование информационных технологий и телемониторинга в реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и кардиохирургические вмешательства, является одной из ключевых задач федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в рамках национального проекта «Здравоохранение».

Одним из перспективных инструментов преодоления указанных ограничений может выступать использование информационных технологий для дистанционной реабилитации кардиологических пациентов, что потенциально увеличит доступность оказания данного вида помощи, улучшит профиль безопасности домашних тренировок за счет возможности контроля со стороны персонала специализированного центра, а также улучшит приверженность пациентов программам кардиореабилитации [9–11]. Современные технологии предлагают множество неинвазивных носимых и имплантируемых устройств, позволяющих контролировать параметры гемодинамики и электрокардиограммы, показатели функции респираторной системы, объем двигательной активности [9]. Однако при проведении реабилитационных мероприятий важно, что-

бы регистрация этих параметров дополнялась возможностью обратной связи от пациента, регистрацией субъективных параметров (жалобы, тяжесть одышки по шкале Борга), а также возможностью задать вопрос врачу. Это особенно важно при мониторинге состояния пациентов пожилого возраста, с коморбидной патологией [12]. В этой связи наиболее оптимальным представляется использование мобильных приложений в дополнение к методикам объективного контроля состояния пациента с возможностью кумулировать функции сбора объективных и субъективных показателей и регистрации обратной связи.

Мобильные приложения для пациентов с сердечно-сосудистой патологией

В зарубежной литературе широко представлены возможности применения мобильных приложений для первичной и вторичной профилактики в кардиологии, способствующие обучению пациентов. Результаты систематического обзора семи исследований Davis A.J. с соавторами демонстрируют, что использование игровых мобильных приложений у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ассоциировалось с повышением физической активности, лучшим контролем терапии сахарного диабета. При этом не отмечалось улучшения контроля артериального давления и индекса массы тела, приверженности к медикаментозной терапии [13]. В рандомизированном исследовании Gallagher R. с соавторами с участием 390 пациентов с ИБС использовалось мобильное приложение «MyHeartMate», где отслеживалась динамика факторов риска в течение 6 месяцев: уровня физической активности, параметров липидограммы, артериального давления, индекса массы тела, статуса курения. В игровой форме пользователям предлагались к выполнению мероприятия по модификации образа жизни, повышению физической активности, когнитивного тренинга. По результатам исследования отмечено повышение физической активности в основной группе и достоверное снижение уровня триглицеридов без эффектов в отношении других оцениваемых параметров [14].

В свою очередь рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности домашней реабилитации при допол-

нительном использовании носимых устройств и мобильных технологий продемонстрировало улучшение усвоения пациентами информации, полученной от врача, приверженности терапии и увеличение числа пациентов, продолжающих реабилитацию в домашних условиях после перенесенного ИМ [15].

В течение последних лет разработано большое количество демонстрирующих свою эффективность приложений с акцентом на повышение приверженности пациентов к медикаментозным и немедикаментозным методам лечения. Так, в систематическом обзоре, включавшем 1657 участников, доказан положительный эффект использования мобильных приложений у пациентов с артериальной гипертензией в отношении контроля уровня артериального давления за счет повышения приверженности терапии, при этом не показаны преимущества для повышения физической активности [16].

Следует отметить, что для достижения эффектов дистанционной кардиореабилитации важно соблюдение комплексного подхода: повышение комплаентности пациентов не только к физической реабилитации, но и к медикаментозной терапии, возможность отслеживать параметры гемодинамики во время и после тренировок, а также получение индивидуальных рекомендаций по коррекции программы реабилитации в зависимости от динамики состояния пациента.

В литературе имеются доказательства целесообразности внедрения телемедицинских технологий в виде приложений для мобильных устройств в практику кардиореабилитации на амбулаторном этапе. Так, в рандомизированном исследовании HEART оценивали эффективность использования мобильного приложения, представляющего собой автоматизированный пакет текстовых сообщений и веб-сайт с видеосообщениями, для кардиореабилитации пациентов с ИБС в амбулаторных условиях в течение 24 недель. В качестве первичной конечной точки рассматривалось значение пикового потребления кислорода (VO_{2peak}), не имевшее достоверной динамики у пациентов, использовавших приложение. В качестве вторичных конечных точек оценивались: уровень физической активности, качество жизни, мотивация. Результаты продемонстрировали, что применение мобильного приложения ассоциировалось с более высо-

ким уровнем физической активности и показателей качества жизни по сравнению с пациентами, не использовавшими телемедицинские технологии. Кроме того, такой подход оказался экономически целесообразным [17].

Положительный эффект в отношении приверженности к программам кардиореабилитации показали в своем исследовании Imgran T.F. с соавторами. Использование мобильного приложения, обеспечивающего образовательный контент, подсчет уровня физической активности и обратную связь с персоналом клиники, ассоциировалось с лучшей посещаемостью очных занятий по реабилитации; пациенты с дистанционной поддержкой в 1,8 раза чаще завершали курс кардиореабилитации (80,2% пациентов основной группы против 68,4% контрольной), имели лучшую динамику снижения массы тела по сравнению с пациентами, не использовавшими приложение [11].

Помимо улучшения параметров приверженности, ряд недавних исследований предоставил доказательства эффективности такого подхода в отношении параметров физического функционирования и качества жизни. В работе Laustsen S. с соавторами пациентам кардиологического профиля в течение 12 недель был назначен курс кардиореабилитации с использованием телемедицинских технологий (приложение для смартфона и веб-сайт). Отмечено, что вовлеченные в данную программу пациенты через 12 месяцев после окончания курса занятий имели достоверно большую силу и выносливость мышц, лучшие показатели качества жизни (как физического, так и психического компонентов здоровья) [18].

В 2019 г. было проведено многоцентровое рандомизированное исследование «TELEREH-HF» с участием 850 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и продолжительностью периода наблюдения 14–26 месяцев. Пациенты были рандомизированы в основную группу с дистанционной реабилитацией и контрольную группу с реабилитацией на базе реабилитационного центра. Дистанционная реабилитация, проводимая в домашних условиях, включала следующие компоненты: мониторинг и передачу клинически важных данных пациента в медицинский центр, предоставление рекомендаций, оценку динамики восстановления и поддержку пациентов при помощи устройств телекоммуникации и дистанционный мониторинг им-

планируемых устройств. По результатам исследования не было показано преимуществ дистанционной реабилитации в сравнении с традиционной в отношении снижения показателей смертности и частоты повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий. Однако показатели толерантности к физической нагрузке, качества жизни в динамике оказались достоверно лучшими в группе дистанционной реабилитации по сравнению с таковыми в группы традиционной реабилитации [19].

Для пациентов кардиологического профиля разработаны дистанционные программы реабилитации, представляющие собой мобильные приложения с персонализированным автоматизированным пакетом текстовых СМС-сообщений и веб-сайтом с видеосообщениями [20], программы, позволяющие пациентам получать индивидуальную поддержку стратегий здорового образа жизни по телефону или электронной почте [21], онлайн-видеокурсы упражнений кардиореабилитации для пациентов с различными ССЗ, что также нацелено на повышение доступности кардиореабилитационных программ [22].

Мобильные приложения для реабилитации в Российской Федерации

Направление дистанционной реабилитации с использованием телемедицинских технологий в Российской Федерации в настоящее время активно развивается, однако опыт применения такого подхода пока ограничивается единичными исследованиями в неврологии и кардиологии [23]. В России самой масштабной системой дистанционной реабилитации на дому является пилотный проект акад. РАН, проф. К.В. Лядова [24–25], разработанный для реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, периферической и центральной нервной системы. Он реализован в нескольких регионах страны (Москва, Ивановская область, Республика Татарстан, Пермский край, Владимирская область). Для практической реализации программы необходимо следующее оборудование: набор адаптированных мобильных тренажеров для установки в домашних условиях, компьютер, видекамера, система виртуальной реальности. На протяжении всей реабилитации с пациентом работает мультидисципли-

нарная команда. Связь с врачом осуществляется через Интернет. Тренинги ведутся в соответствии с индивидуальным планом. В рамках данного проекта пациенты могут в домашних условиях получать полный комплекс занятий и постоянное дистанционное наблюдение с необходимой своевременной коррекцией программы. К недостаткам данной системы дистанционной реабилитации можно отнести необходимость в приобретении дорогостоящего оборудования, практическую трудность в настройке программно-аппаратного комплекса для нейрореабилитации и необходимость большого кадрового и временного потенциала для работы мультидисциплинарных команд в режиме онлайн [26].

В исследование Ляминой Н.П. и соавт. [27] включались пациенты, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство в связи с острым ИМ. Дистанционное реабилитационное наблюдение (3 месяца) включало: ауто-трансляцию электрокардиографической записи, контроль физической активности и физиологических показателей, телемедицинское и офисное консультирование. Передача и обработка данных производилась с помощью мобильных устройств. Результаты продемонстрировали достоверное увеличение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы, уменьшение выраженности клинических признаков сердечной недостаточности, уменьшение доли лиц с проявлениями личностной дезадаптации. По мнению авторов, предложенная методика оказалась эффективной и безопасной в качестве вспомогательного инструмента при амбулаторной реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших ИМ, способствующей повышению приверженности и эффективной коммуникации «врач-пациент» [3].

Для увеличения доступности кардиореабилитации для пациентов после операции на «открытом сердце» сотрудниками Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) г. Кемерово была разработана программа «Дистанционной реабилитации пациентов, перенесших операцию на сердце» в виде приложения для смартфона [28]. Данное мобильное приложение было создано специально для третьего амбулаторного этапа реабилитации пациентов после операции

коронарного шунтирования и/или хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца. В период пребывания пациента в стационаре, на 5-й день после операции, на личный смартфон пациента устанавливается приложение по дистанционной реабилитации, включающее в себя 5 разделов: Дозированная ходьба, Лечебная гимнастика, Диета, Психология и Чат. До выписки пациента из стационара проводится как минимум три занятия, включающие в себя ознакомление пациента с приложением и его разделами, обучение пациента системе восстановительных упражнений, дыхательной гимнастике, оценке своего физического состояния, формирование вместе с пациентом персонализированной программы реабилитации длительностью 4 месяца после выписки из стационара. На протяжении периода участия пациента в программе дистанционной реабилитации пациент в специальные графы мобильного приложения вводит результаты измерения параметров гемодинамики и уровня напряжения по шкале Борга. В свою очередь, командой квалифицированных специалистов анализируется динамика состояния пациента, даются ответы на вопросы в онлайн-чате, после чего при необходимости проводится коррекция рекомендаций [29]. На сегодняшний день данные, полученные в ходе исследования, находятся на этапе анализа, однако следует отметить, что 74% включенных пациентов были комплаентны к использованию данного мобильного приложения, из них 52% занимались регулярно.

В настоящее время имеются доказательства, что использование телемедицинских технологий в реабилитации определенных групп кардиологических пациентов при правильной организации процесса не уступает по эффективности и безопасности традиционной кардиореабилитации в условиях реабилитационных отделений. Телереабилитация, в том числе в домашних условиях, показывает преимущества у пациентов с ССЗ, позволяя преодолевать такие ограничения контролируемой реабилитации в специализированных центрах, как особенности географического расположения, низкую приверженность пациентов к очным визитам, высокие экономические затраты [21], при этом демонстрируя эффективность и безопасность. Тем не менее в Российской Федерации опыт практического использования телереабилитации у пациентов с кардиоваску-

лярной патологией ограничен, доступны данные единичных исследований.

Несмотря на большой потенциал применения такого подхода на амбулаторном этапе реабилитации, нельзя не отметить ограничения его широкого внедрения, имеющие место как в Российской Федерации, так и во всем мире. Одним из ограничений является недостаточная цифровая грамотность населения, что препятствует использованию информационных технологий в повседневной жизни и в медицине. Особенно эта проблема актуальна у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в одиночестве [30]. Такая ситуация требует дополнительного обучения пациентов, что, безусловно, влечет дополнительные затраты со стороны медицинской организации, оказывающей такой вид помощи.

Помимо необходимости обучения пациентов, для осуществления данного вида помощи требуется обученный персонал, ответственный за сопровождение пациентов в ходе дистанционной реабилитации, а также приобретение самих устройств для дистанционной реабилитации (носимые устройства регистрации параметров пациента, смартфоны, мобильные приложения и тренажеры). В условиях кадрового дефицита и ограниченного финансирования организация такого вида реабилитации со стороны медицинских организаций весьма затруднена.

Одним из ограничений является также несовершенство технических средств, регистрирующих параметры пациента. Носимые устройства регистрации электрокардиограммы, акселерометры, сенсорные датчики дают артефакты при записи измерений и требуют тщательного подхода к эксплуатации [4].

Заключение

Таким образом, на современном этапе развитие инновационных цифровых технологий, потенциал их интеграции в сферу здравоохранения, возможности реализации преимуществ телемедицинских технологий не всегда соотносятся с реальной клинической практикой. Необходима разработка методологического подхода и алгоритмов оказания помощи в формате дистанционной реабилитации, а также ряд управленческих решений, направленных на кадровое и материально-техническое обеспечение процесса амбулаторной реабилитации.

Литература:

1. Ajami S., Teimouri F. Features and application of wearable biosensors in medical care. *J. Res. Med. Sci.* 2015;20(12):1208-1215. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.172991>
2. Аронов А.М., Пастушенко В.Л., Иванов Д.О., Рудин Я.В., Дрыгин А.Н. Современные аспекты внедрения в лечебную практику и учебный процесс инновационных медицинских визуализационных цифровых технологий. *Педиатр.* 2018;9(4):5-11. <https://doi.org/10.17816/PED945-11>
3. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Пациент-ориентированная модель организации реабилитационной помощи на основе интернет-технологий. *Вестник восстановительной медицины.* 2017;(177):96-102.
4. Sana F., Isselbacher E.M., Singh J.P., Heist E.K., Pathik B. Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(13):1582-1592. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.046>
5. Dibben G., Faulkner J., Oldridge N., Rees K., Thompson D.R., Zwisler A.D., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;6(11):CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858>
6. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Иванова Г.Е., Бойцов С.А., Андреев А.Г., Барбараш О.Л., Белова В.В., Белов В.Н., Борисов Б.В., Иванов Е.В., Карамова И.М., Карпухин А.В.1, Красницкий В.Б., Кыбанова Е.С., Лебедев П.А., Лисняк Е.А., Лямина Н.П., Мизурова Т.Н., Мишина И.Е., Мищенко О.В., Никулина С.Ю., Остроушко Н.И., Помешкина С.А., Сидоров А.С., Сприкут А.А., Сухинина И.С., Ткачева А.Г., Устюгов С.А., Чумакова Г.А., Мисюра О.Ф. Пилотный проект «Развитие системы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации». Результаты трехлетнего наблюдения. *Вестник восстановительной медицины.* 2016;4(74):2-11.
7. Galea M.D. Telemedicine in Rehabilitation. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2019;30(2):473-483. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.12.002>
8. Peters A.E., Keeley E.C. Trends and predictors of participation in cardiac rehabilitation following acute myocardial infarction: data from the behavioral risk factor surveillance system. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;29(7):e007664. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007664>
9. Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Помешкина С.А. Современные способы дистанционного наблюдения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022.11(1):112-123. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-1>
10. Kędzierski K., Radziejewska J., Sławuta A., Wawrzyńska M., Arkowski J. Telemedicine in Cardiology: Modern Technologies to Improve Cardiovascular Patients' Outcomes – A Narrative Review. *Medicina.* 2022;58(2):210. <https://doi.org/10.3390/medicina58020210>
11. Imran T.F., Wang N., Zombeck S., Balady G.J. Mobile Technology Improves Adherence to Cardiac Rehabilitation: A Propensity Score-Matched Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(15):e020482. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020482>
12. Лямина Н.П., Харитонов С.В. Цифровые носимые устройства в кардиореабилитации: потребность и удовлетворенность пациентов. Обзор литературы. *CardioСomатика.* 2022;13(1):23-30. <https://doi.org/10.17816/22217185.2022.1.201471>
13. Davis A.J., Parker H.M., Gallagher R. Gamified applications for secondary prevention in patients with high cardiovascular disease risk: A systematic review of effectiveness and acceptability. *J. Clin. Nurs.* 2021;30(19-20):3001-3010. <https://doi.org/10.1111/jocn.15808>
14. Gallagher R., Chow C.K., Parker H., Neubeck L., Celermajer D.S., Redfern J., Tofler G., Buckley T., Schumacher T., Hyun K., Boroumand F., Figtree G. The effect of a game-based mobile app 'MyHeartMate' to promote lifestyle change in coronary disease patients: a randomized controlled trial. *Eur. Heart J. Digit Health.* 2022;4(1):33-42. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztac069>
15. Varnfield M., Karunanithi M., Lee C.K., Honeyman E., Arnold D., Ding H., Smith C., Walters D.L. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart.* 2014;100(22):1770-1779. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305783>
16. Xu H., Long H. The effect of smartphone app-based interventions for patients with hypertension: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(10):e21759. <https://doi.org/10.2196/21759>
17. Maddison R., Pfaeffli L., Whittaker R., Stewart R., Kerr A., Jiang Y., Kira G., Leung W., Dalleck L., Carter K., Rawstorn J. A mobile phone intervention increases physical activity in people with cardiovascular disease: Results from the HEART randomized controlled trial. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015;22(6):701-709. <https://doi.org/10.1177/2047487314535076>
18. Laustsen S., Oestergaard L.G., van Tulder M., Hjortdal V.E., Petersen A.K. Telemonitored exercise-based cardiac rehabilitation improves physical capacity and health-related quality of life. *J. Telemed. Telecare.* 2020;26(1-2):36-44. <https://doi.org/10.1177/1357633X18792808>
19. Piotrowicz E., Piotrowicz R., Opolski G., Pencina M., Banach M., Zaręba W. Hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF): a randomized, multicenter, prospective, open-label, parallel group controlled trial-Study design and description of the intervention. *Am. Heart J.* 2019;217:148-158. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.015>
20. Schröder J., van Crieckinge T., Embrechts E., Celis X., Van Schuppen J., Truijen S., Saeys W. Combining the benefits of tele-rehabilitation and virtual reality-based balance training: a systematic review on feasibility and effectiveness. *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* 2018;14:1-9. <https://doi.org/10.1080/17483107.2018.1503738>
21. Каменская О.В., Логинова И.Ю., Климова А.С., Таркова А.Р., Найденов Р.А., Кретов Е.И., Ломиворотов В.В. Телемедицинские системы в кардиореабилитации: обзор современных возможностей и перспективы применения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(6):154-160. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3365>
22. Carter K., Rawstorn J. A mobile phone intervention increases physical activity in people with cardiovascular disease: Results from the HEART randomized controlled trial. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015;22(6):701-709. <https://doi.org/10.1177/2047487314535076>
23. Calabrò R.S., Bramanti A., Garzon M., Celesti A., Russo M., Portaro S., Naro A., Manuli A., Tonin P., Bramanti P. Telerehabilitation in individuals with severe acquired brain injury: Rationale, study design, and methodology. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(50):e13292. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013292>
24. Лядов К.В., Шаповаленко Т.В., Снопков П.С., Конева Е.С. Опыт комплексного дистанционного реабилитационного лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой и множественным повреждением опорно-двигательного аппарата: обзор клинических случаев. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2016;15(3):160-164. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-16-3-160-164>
25. Снопков П.С., Лядов К.В., Шаповаленко Т.В., Сидякина И.В. Дистанционная реабилитация: истоки, состояние, перспективы. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2016;15(3):141-145. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-3-141-145>
26. Аброськина М.В., Субочева С.А., Корягина Т.Д., Ильминская А.А., Мягкова Е.Г., Буслев И.А., Ондар В.С., Прокопенко С.В., Иванилова Т.Н. Проекты дистанционной реабилитации в неврологии. Сайт домашней нейрореабилитации «НейроДом» на территории Красноярского края. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2019;119(8):84-88. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908184>
27. Лямина Н. П., Котельников Е.В. Мобильные технологии как инструмент интеграции программ кардиологической реабилитации в систему динамического наблюдения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник восстановительной медицины.* 2017;5(81):25-32.
28. Зверева Т.Н., Барбараш О.Л., Видяева Н.Г., Галичев К.В., Полковникова Е.В., Помешкина С.А., Солодихин А.В., Таран И.Н. Дис-

танционная реабилитация пациентов, перенесших операцию на сердце. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU №2020617994 от 15.07.2020. № 2020617074. заявл. 06.07.2020; опубл. 15.07.2020. Бюл. №7.

29. Завырылина П.Н. Современные российские разработки для дистанционного наблюдения и реабилитации пациентов неврологического и кардиологического профиля. *Проблемы медицины и биологии: научные литературные обзоры и статьи. Материалы*

Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Кемерово, 14-15 апреля 2022 г.). 2022;228-231.

30. Kekade S., Hsieh C.H., Islam M.M., Atique S., Mohammed Khal-fan A., Li Y.C., Abdul S.S. The usefulness and actual use of wearable devices among the elderly population. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2018;153:137-159. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.10.008>

References:

1. Ajami S, Teimouri F. Features and application of wearable biosensors in medical care. *J Res Med Sci.* 2015;20(12):1208-1215. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.172991>
2. Aronov AM, Pastushenko VL, Ivanov DO, Rudin YaV, Drygin AN. Contemporary aspects of innovative visualization digital medical technologies' introduction into clinical practice and education. *Pediatrician.* 2018;9(4):5-11. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/PED945-11>
3. Lyamina NP, Kotelnikova EV. Patient-oriented model of rehabilitation care organization based on internet technologies. *Bulletin of rehabilitation medicine.* 2017;(1):96-102. (In Russ).
4. Sana F, Isselbacher EM, Singh JP, Heist EK, Pathik B. Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(13):1582-1592. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.046>
5. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6;11(11):CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858>
6. Bubnova MG, Aronov DM, Ivanova GE, Boytsov SA, Andreev AG, Barbarash OL, Belova VV, Belov VN, Borisov BV, Ivanov EV, Karamova IM, Karpukhin AV, Krasnitsky VB, Kyblanova ES, Lebedev PA, Lisnyak EA, Lyamina NP, Mizurova TN, Mishina IE, Mischenko OV, Nikulina SY, Ostroshko NI, Pomeschkina SA, Sidorov AS, Sprikut AA, Suhinina IS, Tkacheva AG, Ustyugov SA, Chumakova GA, Misyura OF. The pilot project "development of the system of rehabilitation of patients with cardiovascular diseases in medical institutions of the Russian Federation". The results of the three-year follow-up. *Bulletin of rehabilitation medicine.* 2016;4(74):2-11. (In Russ).
7. Galea MD. Telemedicine in Rehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2019;30(2):473-483. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.12.002>
8. Peters AE, Keeley EC. Trends and predictors of participation in cardiac rehabilitation following acute myocardial infarction: data from the behavioral risk factor surveillance system. *J Am Heart Assoc.* 2017;29(7):e007664. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007664>
9. Lyapina IN, Zvereva TN, Pomeschkina SA. Modern methods of remote monitoring and rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(1):112-123. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-1>
10. Kędzierski K, Radziejewska J, Sławuta A, Wawrzyńska M, Arkowski J. Telemedicine in Cardiology: Modern Technologies to Improve Cardiovascular Patients' Outcomes – A Narrative Review. *Medicina.* 2022;58(2):210. <https://doi.org/10.3390/medicina58020210>
11. Imran TF, Wang N, Zombeck S, Balady GJ. Mobile Technology Improves Adherence to Cardiac Rehabilitation: A Propensity Score-Matched Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(15):e020482. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020482>
12. Lyamina NP, Kharytonov SV. Digital wearable devices in cardiac rehabilitation: patient need and satisfaction. Literature Review. *CardioSomatics.* 2022;13(1):23-30. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/22217185.2022.1.201471>
13. Davis AJ, Parker HM, Gallagher R. Gamified applications for secondary prevention in patients with high cardiovascular disease risk: A systematic review of effectiveness and acceptability. *J Clin Nurs.* 2021;30(19-20):3001-3010. <https://doi.org/10.1111/jocn.15808>
14. Gallagher R, Chow CK, Parker H, Neubeck L, Celermajer DS, Redfern J, Tofler G, Buckley T, Schumacher T, Hyun K, Boroumand F, Figtree G. The effect of a game-based mobile app 'MyHeartMate' to promote lifestyle change in coronary disease patients: a randomized controlled trial. *Eur Heart J Digit Health.* 2022;4(1):33-42. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztac069>
15. Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, Honeyman E, Arnold D, Ding H, Smith C, Walters DL. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart.* 2014;100(22):1770-1779. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305783>
16. Xu H, Long H. The effect of smartphone app-based interventions for patients with hypertension: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(10):e21759. <https://doi.org/10.2196/21759>
17. Maddison R, Pfaeffli L, Whittaker R, Stewart R, Kerr A, Jiang Y, Kira G, Leung W, Dalleck L, Carter K, Rawstorn J. A mobile phone intervention increases physical activity in people with cardiovascular disease: Results from the HEART randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(6):701-709. <https://doi.org/10.1177/2047487314535076>
18. Laustsen S, Oestergaard LG, van Tulder M, Hjortdal VE, Petersen AK. Telemonitored exercise-based cardiac rehabilitation improves physical capacity and health-related quality of life. *J Telemed Telecare.* 2020;26(1-2):36-44. <https://doi.org/10.1177/1357633X18792808>
19. Piotrowicz E, Piotrowicz R, Opolski G, Pencina M, Banach M, Zaręba W. Hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF): a randomized, multicenter, prospective, open-label, parallel group controlled trial-Study design and description of the intervention. *Am Heart J.* 2019;217:148-158. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.015>
20. Schröder J, van Crielinge T, Embrechts E, Celis X, Van Schuppen J, Truijten S, Saeyns W. Combining the benefits of tele-rehabilitation and virtual reality-based balance training: a systematic review on feasibility and effectiveness. *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* 2018;14:1-9. <https://doi.org/10.1080/17483107.2018.1503738>
21. Kamenskaya OV, Loginova IYu, Klinkova AS, Tarkova A.R., Naydenov R.A., Kretov E.I., Lomivorotov V.V. Telehealth in cardiac rehabilitation: a review of current applications and future prospects for practical use. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(6):154-160. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3365>
22. Carter K, Rawstorn J. A mobile phone intervention increases physical activity in people with cardiovascular disease: Results from the HEART randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(6):701-709. <https://doi.org/10.1177/2047487314535076>
23. Calabrò RS, Bramanti A, Garzon M, Celesti A, Russo M, Portaro S, Naro A, Manuli A, Tonin P, Bramanti P. Telerehabilitation in individuals with severe acquired brain injury: Rationale, study design, and methodology. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(50):e13292. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013292>
24. Lyadov KV, Shapovalenko TV, Snopkov PS, Koneva ES. Opyt kompleksnogo distantsionnogo reabilitatsionnogo lecheniya pacien-tov s tyazheloy sochetannoy travmoj i mnozhestvennym povrezhdeni-em oporno-dvigatel'nogo apparata: obzor klinicheskikh sluchaev. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya.* 2016;15(3):160-164. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-16-3-160-164>
25. Snopkov PS, Lyadov KV, Shapovalenko TV, Sidiyakina IV. Distantsionnaya reabilitatsiya: istoki, sostoyaniye, perspektivy. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya.* 2016;15(3):141-145. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-3-141-145>
26. Abroskina MV, Subocheva SA, Koryagina TD, Ilminkaya AA, Myagkova EG, Buslov IA, Ondar VS, Prokopenko SV, Ivanilova TN. Proekty distantsionnoy reabilitatsii v nevrologii. Sait domashnei neiroreabilitatsii 'NeiroDom' na territorii Krasnoyarskogo kraia [Projects of distant rehabilitation in neurology. The website of in-home rehabilitation in the territory of Krasnoyarsk Region]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2019;119(8):84-88. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908184>

27. Lyamina NP, Kotel'nikov EV. Mobile technology as a tool for integration of programs of cardiac rehabilitation in the dynamic observation of patients with chronic heart failure. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2017;5(81):25-32. (In Russ).
28. Zvereva TN, Barbarash OL, Vidyayeva NG, Galichev KV, Polkovnikova EV, Pomeschkina SA, Solodukhin AV, Taran IN. *Distantsionnaya reabilitatsiya patsientov, perenesshikh operatsiyu na serdtse. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM RU №2020617994 ot 15.07.2020. № 2020617074. zayavl. 06.07.2020; opubl. 15.07.2020. Byul. №7. (In Russ).*
29. Zavyrylina PN. Modern Russian developments for remote monitoring and rehabilitation of neurological and cardiac patients. *Problemy mediciny i biologii: Nauchnye literaturnye obzory i stat'i. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodykh uchenykh i studentov (Kemerovo, April 14-15, 2022. 2022;228-231. (In Russ).*
30. Kekade S, Hsieh CH, Islam MM, Atique S, Mohammed Khalfan A, Li YC, Abdul SS. The usefulness and actual use of wearable devices among the elderly population. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;153:137-159. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.10.008>

Сведения об авторах

Аргунова Юлия Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8079-5397

Ляпина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4649-5921.

Зверева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, начальник научно-образовательного отдела ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-2233-2095.

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

Вклад в статью: финальная экспертиза работы.

ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Статья поступила: 06.04.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Yulia A. Argunova, MD, DSc, Acting Head of the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8079-5397

Dr. Irina N. Lyapina, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4649-5921.

Dr. Tatiana N. Zvereva, MD, PhD, Head of the Department of Science and Education, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2233-2095.

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: Final examination of the work.

ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 06.04.2023

Accepted: 30.11.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.3:575

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-134-141>

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ИХ РОЛЬ ПРИ РАННЕЙ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

МАТОШИН С. В.*, ШРАМКО С. В.

НГИУВ – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

Резюме

Учитывая прогрессивное снижение численности женщин фертильного возраста, а также детей и подростков, первоочередной медико-социальной задачей на современном этапе является сбережение репродуктивного здоровья и жизни женщины с сохранением каждой желанной беременности. В концепции демографической политики РФ на период до 2025 г. определены глобальные национальные цели, а именно: увеличение суммарного показателя рождаемости в 1,5 раза, снижение материнской и младенческой смертности не менее чем в 2 раза, а также укрепление репродуктивного здоровья женщин, детей и подростков. На сегодняшний день каждая пятая желанная беременность заканчивается ранними потерями, при этом частота невынашивания беременности не имеет тенденции к снижению и, более того, ежегодно возрастает. Носительство генов predispositionности или генов-кандидатов способно видоизменять течение биохимических процессов в организме женщин и стать причиной ранних потерь беременности. По данным литературы, генами-кандидатами (генетическими маркерами), ассоциированными с репродуктивными потерями, признаны: ген цитохрома P-450 (CYP1A1, CYP1B1), гены детоксикации ксенобиотиков (GSTT1, GSTM1, GSTP1) и

многие другие. Неблагоприятный исход беременности, как правило, многофакторен, в свою очередь, сочетание полиморфных вариантов разных генов-кандидатов способно увеличить риск ранних потерь. Детальное изучение роли генов-кандидатов и подтверждение их заинтересованности в развитии потери беременности не вызывает сомнений. В связи с этим понятен интерес многих исследователей к изучению полиморфизма генов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков как одного из причинных факторов невынашивания беременности. Особую актуальность это приобретает в регионах с развитой промышленностью и высокой антропогенной нагрузкой. Статья посвящена анализу существующих данных зарубежных и отечественных литературных источников, касающихся связи полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков с репродуктивными потерями.

Ключевые слова: невынашивание беременности, репродуктивные потери, гибель плодного яйца, полиморфизм генов, система ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Собственные средства

Для цитирования:

Матошин С. В., Шрамко С. В. Полиморфизм генов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков и их роль при ранней потере беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 134-141. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-134-141>

*Корреспонденцию адресовать:

Матошин Сергей Васильевич, 654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, E-mail: matoshin94@bk.ru

© Матошин С. В., Шрамко С. В.

REVIEW ARTICLE

POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION ENZYME GENES AND THEIR ROLE IN EARLY PREGNANCY LOSS

SERGEY V. MATOSHIN *, SVETLANA V. SHRAMKO

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians - a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education", Novokuznetsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Considering the progressive decrease in the number of women of fertile age, as well as children and adolescents, the primary medical and social task at the present stage is to preserve the reproductive health and life of women, preserving every desired pregnancy. The concept of demographic policy of the Russian Federation for the period until 2025 defines the global national goals, i.e. to increase the total fertility rate by 1.5 times, to reduce maternal and infant mortality by at least 2 times, and to improve the reproductive health of women, children and adolescents. Today every fifth desirable pregnancy ends in early loss, and the rate of miscarriage does not tend to decrease and, in fact, increases every year. Carriage of susceptibility or candidate genes can alter the course of biochemical processes in women and cause early pregnancy losses. According to the literature, the cytochrome P-450 gene (CYP1A1, CYP1B1), xenobiotic detoxification genes (GSTT1, GSTM1, GSTP1) and many others are recognized as candidate genes (genetic markers) associated with reproductive losses. Adverse pregnancy outcome is usually multifactorial;

in turn, the combination of polymorphic variants of different candidate genes can increase the risk of early losses. A detailed study of the role of candidate genes with clarity and confirmation of the interest of candidate genes in the development of pregnancy loss is undeniable. In this regard, the interest of many researchers in studying the polymorphism of genes of the xenobiotic biotransformation enzyme system as one of the causal factors of pregnancy failure is understandable. The study of this group of genes is of particular relevance in regions with developed industry and high anthropogenic load. The article is devoted to the analysis of the existing data of foreign and domestic literature sources concerning the relationship between polymorphism of xenobiotic biotransformation system genes and reproductive losses.

Keywords: Pregnancy failure, reproductive losses, fetal death, gene polymorphism, xenobiotic biotransformation system.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Sergey V. Matoshin, Svetlana V. Shramko. Polymorphism of xenobiotic biotransformation enzyme genes and their role in early pregnancy loss. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2023;8(4): 134-141. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-134-141>

***Corresponding author:**

Dr. Sergey V. Matoshin, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russian Federation, E-mail: matoshin94@bk.ru
© Sergey V. Matoshin, Svetlana V. Shramko

Введение

В настоящее время в России проблема сохранения репродуктивного здоровья женщин приобрела особую остроту, что вызвано прогрессирующим снижением демографического резерва и ухудшением показателей здоровья населения страны [1]. Увеличение смертно-

сти населения (14,6/1000) наряду со снижением рождаемости (9,8/1000) в 2020 г. продолжает усугубляться. Так, в 2021 г. отмечается рост смертности (16,7/1000) наряду с уменьшением рождаемости (9,6/1000). Известно, что для простого воспроизводства населения суммарный коэффициент рождаемости должен со-

ставлять 2,1. В России данный показатель в 2021 г. составлял 1,6 рождений на одну женщину, что отодвинуло страну с 166-го места на 184-е из 195 стран мира. В результате показатель естественного прироста населения в России имеет отрицательную направленность и прогрессивно снижается: с (-4,8) в 2020 г. до (-7,1) в 2021 г. [2]. По данным Росстата, в Кемеровской области ситуация еще более серьезная, нежели по стране в целом: естественный прирост населения в 2020 г. (-7,7) снизился в 1,3 раза в сравнении с показателем 2021 г. (-10,0). При этом отмечается прогрессивное увеличение смертности населения Кузбасса: с 16,2/1000 в 2020 г. до 18,2/1000 в 2021 г. [2].

Кроме того, остро стоит проблема невынашивания беременности (НБ), несмотря на современные методы лечения и профилактики, она остается нерешенной [3,4]. В России частота НБ (5–27%) в два раза превышает таковую в популяции (10–15%), при этом распространенность НБ не имеет тенденции к снижению [5].

Патогенез НБ многофакторен, условно принято выделять эндогенные и экзогенные причины, при этом последние доминируют. К экзогенным причинам причисляют: воздействие опасных производственных факторов, влияние эмбриотоксических и тератогенных веществ, действие ионизирующего излучения, повреждающее действие инфекционных агентов и многие другие [6]. Неблагоприятный исход гестации может быть связан с воздействием низкомолекулярных органических соединений, обладающих тератогенными и мутагенными свойствами [7]. Представителями таких соединений являются: полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), гетероциклические амины, полихлорированные ароматические углеводороды (бифенилы и диоксины) – чрезвычайно устойчивые и широко распространенные вещества в регионах с угольной, углеперерабатывающей, металлургической и химической промышленностью, коим является Кузбасс. Содержание вредных соединений в почве и атмосферном воздухе превышает предельно допустимые концентрации, что делает регион экологически неблагоприятным, а антропогенную нагрузку чрезвычайно высокой [8]. Механизм нейтрализации токсичных соединений осуществляется с помощью ферментов системы детоксикации. Гены, кодирующие ферменты

системы детоксикации, представлены генами семейств: глутатион пероксидазы (GPX1), глутатион-S-трансферазы (GST: GSTT1, GSTM1, GSTP1), трансферазы (например, N-ацетилтрансфераза 2 – NAT2 и сульфотрансфераза 1A1 – SULT1A1), супероксид дисмутаза (SOD2, SOD3), гидролазы (эпоксид гидролаза1 – EPHX1), цитохромов (цитохром P450 – CYP1A1) и многих других [9].

Выяснение причин НБ является важным аспектом в разработке и определении лечебной тактики, а также подходов дальнейшего ведения супружеской пары, что призвано повысить возможности благоприятного исхода беременности в будущем [10].

Невынашивание беременности и роль системы ферментов биотрансформации ксенобиотиков

Ксенобиотики (КС) (греч. *xenos* – чужой, *chужеродный* и *bios* – жизнь) – чужеродные химические соединения, в том числе лекарственные средства, а также продукты хозяйственной деятельности человека, способные оказывать на организм отрицательное воздействие – снижение жизнеспособности, плодовитости и даже гибель. С каждым годом количество и разнообразие КС, оказывающих мутагенное или генотоксическое действие на организм, прогрессивно увеличивается, что способствует развитию наследственных и/или ненаследственных соматических заболеваний [11].

Согласно одной из гипотез, ранние потери беременности за счет поломок в гаметогенезе, оплодотворении, имплантации и плацентации могут быть опосредованы генетическими механизмами, являясь следствием нарушений в работе ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков (ФСБК). Известно, что ФСБК контролируются генами CYP1A1, CYP1A2, GSTT1, GSTM1 [8]. По мнению ряда авторов, полиморфизм этих генов лежит в основе механизмов патогенеза репродуктивных потерь и в настоящее время остается до конца не изученным [12,13].

Метаболизм ксенобиотиков

Детоксикация КС при попадании в организм в незначительных количествах происходит путем ферментативного и неферментативного превращения. Около 2/3 КС метаболизируются

печенью, в результате жирорастворимые вещества превращаются в водорастворимые и затем выводятся из организма [13]. В ферментативной конверсии КС выделяют две фазы. В I фазу – фазу детоксикации – происходит окисление, реже восстановление или гидролиз молекул КС под воздействием ферментов семейства цитохрома P-450, локализованных в гладкой сети эндоплазматического ретикулума печени. Существует мнение, что у женщин активность ферментов семейства цитохрома P-450 в среднем на 40% выше, чем у мужчин, за счет способности эстрогенов и прогестерона экспрессировать гены этих ферментов [14]. В результате I фазы биотрансформации образуются как биологически инертные метаболиты, так и токсичные, канцерогенные, химически реактивные электрофильные соединения. Ковалентно связываясь с белками и нуклеиновыми кислотами, метаболиты способны оказывать цитотоксическое и мутагенное воздействие. Активация ферментов детоксикации I фазы не обязательно связана с уменьшением токсического воздействия на организм. Превращение молекул в I фазе биотрансформации увеличивает их полярность и снижает растворимость в липидах, что уже на этом этапе способствует выведению некоторых КС с мочой [15].

Второй фазой биотрансформации КС является конъюгация. Ферменты II фазы также локализуются в сети шероховатого эндоплазматического ретикулума и призваны увеличивать гидрофильность соединений. Наиболее важные ферменты причисляются к классу трансфераз (глутатионтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, ацетилтрансферазы). Повышение активности этих ферментов защищает организм от токсичности химических канцерогенов и электрофильных метаболитов [14]. Во II фазе метаболизма ксенобиотиков активируются антирадикальная и антиперекисная защитные системы, в результате образуются супероксид-анионы и перекись водорода, способные нарушать проницаемость мембран и вызывать гибель клеток. Устранение этих эффектов осуществляется системой антиоксидантов – соединений, препятствующих образованию свободных радикалов или обрывающих окислительную цепь свободных радикалов. Основная роль в системе антиоксидантов принадлежит супероксиддисмутазе и каталазе [16].

Активация системы детоксикации на клеточном и тканевом уровнях противодействует

токсическим воздействиям на организм. Однако активность ферментов в разные периоды онтогенеза неодинакова. Например, у эмбрионов и плодов практически отсутствует активность группы ферментов системы цитохрома P-450. Известно, что к моменту рождения ребенка активность ферментов достигает примерно половины показателей активности взрослых людей, но полностью активизируется система лишь через два месяца после рождения. В связи с этим КС, поступающие к плоду трансплацентарно, метаболизируются и выводятся только материнскими ферментами [13].

Процессы детоксикации становятся неадекватными, когда КС попадают в организм в больших количествах. В этом случае задействуются компенсаторные механизмы, активируется энергетическая система и экспрессируются гены селективного синтеза изоформ ферментов, соответствующих структуре гетерогенного вещества [17,18,19].

Известно, что повреждение мембранных рецепторов нейромедиаторов и гормонов, нарушение структуры плазматических мембран, митохондрий и лизосом, способствуют снижению синтеза белка и нарушению окислительно-восстановительных процессов, а также метаболизма жирных кислот и аминокислот [13]. В случае повреждения или неправильной работы ферментов тканевого дыхания, системы детоксикации и антиоксидантной защиты повреждающее действие КС может усиливаться. Кроме того, КС способны оказывать иммуносенсибилизирующее воздействие на организм, делая его более чувствительным к другим веществам [18].

Генетические аспекты в реализации невынашивания беременности

Этиология репродуктивных потерь остается неясной, однако может быть связана с генетической предрасположенностью при участии вредных факторов внешней среды. Множество современных исследований посвящено изучению полиморфности кандидатных генов, опосредовано участвующих в механизмах патогенеза заболеваний репродуктивной системы, в том числе привычной потери беременности [11,19,20]. Гены ферментов семейства цитохромов P450, глутатион-S-трансферазы и метаболизма стероидных гормонов считаются одними из них [21–28].

Ген CYP1A1 (хромосома 15q24.1) кодирует ферменты CYP1A1, участвующие в процессах гидроксирования полициклических ароматических углеводородов в эпоксида и фенольные продукты, а также стероидных гормонов в печени и внепеченочных органах [29]. Кроме того, известно, что ген CYP1A1 во время беременности активно экспрессируется в плаценте [30].

Ген CYP1A2 (хромосома 15q22) кодирует ферменты CYP1A2, которые участвуют в метаболизме стероидных гормонов в печени, проканцерогенных гетероциклических аминов, диоксинов, кофеина и табачного дыма [31]. Нужно подчеркнуть, что именно ферментами CYP1A2 во время беременности осуществляют основной метаболизм ксенобиотиков в печени, причем их активность определяется на 30–65% сниженной и наблюдается только в I триместре беременности [30,32].

К суперсемейству глутатион-S-трансфераз (GST) относятся ферменты II стадии детоксикации – полифункциональные антиоксидантные ферменты GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [33].

Первые данные о наличии ассоциации функционально ослабленных аллелей генов GSTM1 и NAT1 с риском привычного невынашивания беременности (ПНБ) были опубликованы в 1996 году A. Hirvonen et al., а затем подтверждены результатами исследований других авторов [34,35]. Позже шведскими учёными изучена частота полиморфных вариантов ферментов биотрансформации у 187 женщин с ПНБ в ранних сроках и у 109 женщин с неосложненным акушерским анамнезом. Оказалось, что генотип глутатион-S-трансферазы P1b-1b значимо чаще выявлялся у женщин с ПНБ, чем в контроле (12% против 5%, $p = 0,03$), причем чаще у тех, кто употреблял кофе ($p = 0,02$) или курил сигареты ($p = 0,04$). Полиморфизмы в других генах глутатион-S-трансферазы и цитохрома P450 встречались с одинаковой частотой в группах сравнения. Таким образом, наличие у женщин генотипа глутатион-S-трансферазы P1b-1b, сопряженное со снижением активности фермента глутатион-S-трансферазы P1 и, как следствие, нарушение плацентарной детоксикации рассматривается как фактор риска невынашивания беременности на ранних сроках [22].

Sata F. с соавт. доказали наличие повышенного риска ПНБ у женщин с «нулевым» полиморфизмом GSTM1. Авторы исследовали на-

личие связи ПНБ с полиморфизмами в двух генах, контролирующих глутатион-S-трансферазу (GST) M1 и T1 у 275 женщин, из них 115 были с ПНБ. В результате «нулевой» генотип GSTM1 был обнаружен у 65,2% у пациенток с ПНБ и в 45,6% случаях – у женщин из группы контроля [отношение шансов (ОШ) = 2,23, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,36–3,66]. В то же время «нулевой» генотип GSTT1 установлен в 47,0% случаев при ПНБ и у 49,4% женщин контрольной группы (ОШ = 0,95; 95% ДИ = 0,58–1,55) [35].

Считается, что наличие «нулевых» аллелей генов GSTM1 и GSTT1 в гомозиготном состоянии, как результат обширной делеции, способен увеличить риск невынашивания беременности, хотя однозначного мнения причастности данных генов к потерям беременности пока не существует и требует уточнения [36].

Рядом авторов была показана ассоциация функционально ослабленных аллелей генов GSTM1, GSTT1 и NAT2 с привычной потерей беременности на ранних сроках, а также наличие полиморфных вариантов генов GSTP1 (313G) и Cyp1A1 (625C) [19,37]. Несколько позже была установлена достоверная ассоциация ПНБ с наличием функционально ослабленных аллелей всех трех генов II фазы детоксикации ксенобиотиков: GSTM1, GSTT1 и GSTP1 [19,20,37].

Suryanarayana V. и соавт. исследовали взаимосвязь между ПНБ и генетическими полиморфизмами генов детоксикации I фазы и II фазы (CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, GSTP1 и GSTT1) в индийской популяции женщин. Исследование случай-контроль включало 160 женщин с ПНБ и 63 составили группу контроля – с благоприятным исходом беременности. Ген CYP2D6 присутствовал с частотой 0,17 у женщин с ПНБ, в то время как в контрольной группе частота составляла 0,16. В случаях ПНБ «нулевой» генотип GSTM1 присутствовал с частотой 0,39, в свою очередь в группе контроля – 0,37, а ген GSTT1 в группах ПНБ и контроля присутствовал с частотами 0,26 и 0,17 соответственно. Частота мутантного гена GSTP1 у пациенток с ПНБ и в контрольной группе составляла 0,38 и 0,40 соответственно. Таким образом, авторам удалось выявить ассоциацию ПНБ с аллелем гена CYP1A1*2A, однако для генов семейства GSTs такой связи не установлено [38].

Li J. с соавт. опубликовали результаты мета-анализа, посвященного установлению потенци-

альных генетических рисков ПНБ при наличии полиморфизма гена CYP1A1. Исследователями сделан вывод о наличии связи однонуклеотидного полиморфизма CYP1A1 (rs4646903) с развитием ПНБ в азиатской популяции. Для полиморфизма (rs1048943) очевидной связи не обнаружено, при этом авторы подчеркивали недостаточный объем данных и необходимость дальнейшего изучения данного полиморфизма с уточнением его связи с ПНБ [39].

Исхакова Г. М. с соавт. исследовали наличие полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков (CYP1A1, GSTM1, GSTT1 и GSTP1) у женщин с различными видами репродуктивных нарушений (первичное и вторичное бесплодие, ПНБ), группу контроля составили женщины с благоприятным репродуктивным сценарием. Авторами выявлено значимое увеличение частоты делеции гена GSTT1 (35,9%) у пациенток с нарушением репродуктивной функции, по сравнению с показателями контрольной группы (19,5 %), ($\chi^2 = 9,77$; $p < 0,003$; OR = 2,3). В группе больных со вторичным бесплодием частота делеции гена GSTT1 достигла 38,2 %, в свою очередь, у пациенток с бесплодием после медицинского аборта – 43,8 %, а у женщин с вторичным бесплодием частота мутантного аллеля гена GSTP1 составляла 11,8 %, что существенно выше значений в контрольной группе (3,4 %), ($\chi^2 = 4,36$; $p < 0,04$; OR = 3,92). Авторы пришли к выводу о влиянии полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков на исход беременности: увеличение частоты мутантных форм генов глутатион-S-трансфераз (CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1) указывает на наличие риска нарушений репродуктивной функции у женщин [40].

В исследовании Носковой И. Н. и соавт. показано, что пациентки с репродуктивными потерями в I триместре беременности значимо чаще имеют мутантный аллель С и генотип С/Т, С/С гена CYP1A1, мутантный аллель Т и генотип С/Т гена CYP19. Для пациенток с благополучным исходом беременности характерен гетерозиготный генотип С/А гена CYP1A2. Полученные результаты расценены авторами как совокупность эстрогензависимого и химически индуцированного процесса, обусловленного биоактивацией экзогенных ксенобиотиков у пациенток с репродуктивными потерями [12].

Также описаны ксенобиотики с гормоноподобным действием – ксеноэстрогены, способные негативно влиять на репродуктивное здо-

ровье женщин, беременность и исходы родов. К наиболее распространенным веществам причисляются: фталаты, фенолы, различные пестициды, ПАУ, парабены и другие [41].

Данные мета-анализа, проведенного Гордеевой Л.А. и соавт., свидетельствуют о возможной связи полиморфизмов семейства GSTs с нарушениями репродуктивной функции: невынашивание беременности, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития плода [42].

Согласно исследованию Татарского П.Ф. и соавт., существует наследственная предрасположенность к потере беременности у женщин с полиморфным вариантом 313G гена GSTP1, что предложено отнести к факторам риска репродуктивных потерь [43]. Однако исследование Zong C. и соавт. не установило достоверной зависимости НБ у женщин в китайской популяции для полиморфизма гена GSTA rs3957357 [44].

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о чрезвычайной важности корректного функционирования ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков в отношении противодействия повреждающим факторам внешней среды. При этом полиморфизмы генов, кодирующих ферменты данной системы, рассматриваются причинными факторами нарушений репродуктивной функции. Даже незначительное снижение активности ФСБК, связанное с изменчивостью генетической основы, может привести к серьезным нарушениям в развитии беременности. При этом полиморфизмы генов ФСБК лишь создают предпосылки для потери беременности, однако нельзя не учитывать компенсаторные возможности женского организма.

Выявление слабых звеньев, контролируемых генами-кандидатами с учетом провоцирующих факторов внешней среды, позволит решить сложную задачу по расшифровке генетического и эпигенетического компонентов репродуктивных потерь и приблизит нас к пониманию механизмов взаимодействия полигенных систем на уровне целого организма и их реакций на повреждающие или провоцирующие факторы внешней среды. В связи с этим очевидна необходимость дальнейшего изучения механизмов генетического контроля репродуктивных потерь, что поможет выявить группы риска НБ и сформировать алгоритм профилактических мероприятий на предгравидарном этапе.

Литература:

1. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И., Пуршаева Э.Ш., Личак Н.В., Зулумян Т.Н. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения. *Доктор.Ру*. 2013;(1(79)):70-74.
2. Федеральная служба государственной статистики. *Естественное движение населения РФ за 2021 год*. Статистический бюллетень М., 2022. Ссылка активна на 17.07.2023. https://gks.ru/bgd/regl/b21_106/Main.htm
3. Coomarasamy A., Gallos I.D., Papadopoulou A., Dhillon-Smith R.K., Al-Memar M., Brewin J., Christiansen O.B., Stephenson M.D., Oladapo O.T., Wijayarathne C.N., Small R., Bennett P.R., Regan L., Goddijn M., Devall A.J., Bourne T., Brosens J.J., Quenby S. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021;397(10285):1668-1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00683-8).
4. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podsek M., Stephenson M.D., Fisher J., Brosens J.J., Brewin J., Ramhorst R., Lucas E.S., McCoy R.C., Anderson R., Daher S., Regan L., Al-Memar M., Bourne T., MacIntyre D.A., Rai R., Christiansen O.B., Sugiera-Ogasawara M., Odendaal J., Devall A.J., Bennett P.R., Petrou S., Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
5. Евтушенко И.Д., Наследникова И.О., Новицкий В.В., Ильяди Е.Б., Ткачев В.Н., Уразова О.И., Кублинский К.С. Полиморфизм генов системы репарации ДНК при генитальном эндометриозе. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2013;(4):49-53.
6. Радзинский В.Е., Андреева М.Д., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокрыничкина Т.Е., Дьяконов С.А., Емельяненко Е.С., Илизарова Н.А., Климова О.И., Крутова В.А., Кузнецова И.В., Кулешов В.М., Маклецова С.А., Мальцева Л.И., Мелкозёрова О.А., Николаева М.Г., Олина А.А., Ордянц И.М., Раевская О.А., Соловьёва А.В., Тихомиров А.Л., Фаткуллин И.Ф., Шестакова И.Г. *Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации*. Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. 68 с.
7. Zusterzeel P.L., Nelen W.L., Roelofs H.M., Peters W.H., Blom H.J., Steegers E.A. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod*. 2000;6(5):474-478. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.5.474>
8. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. *Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы*. 2000;(57):1-85.
9. Франкевич В.Е., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Влияние антропогенных химических веществ на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:102-106. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.102-106>
10. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016;21(4):37-41.
11. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е., Асеев М.В. *Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину*. СПб.: Интермедика, 2000. 272 с.
12. Носкова И.Н., Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):47-57. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-47-57>
13. Казакова О.А., Долгих О.В. Особенности полиморфизма генов I и II фазы детоксикации у женщин с диагнозом "самопроизвольный аборт", контактированных фенолом. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(1):85-90. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-243-PRI>
14. Парк Д.В. *Биохимия чужеродных соединений*. М.: Медицина, 1973.
15. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Половые различия в биотрансформации лекарственных средств: значение для проведения клинических исследований лекарственных средств. *Клиническая фармакокинетика*. 2005;1:15-17.
16. Чурносоев М.И., Полякова И.С., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2011;16(111):223-228.
17. Кукес В.Г. *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты*. М.: Реафарм, 2004. 144 с.
18. Могилёнок Л.А., Рембовский В.Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека. *Гигиена и санитария*. 2016;95(3):255-262. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262>
19. Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э., Асеев М.В., Айламазян Э.К., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2001;50(2):8-13.
20. Беспалова О.Н., Иващенко Т.Э., Тарасенко О.А., Малышева О.В., Баранов В.С., Айламазян Э.К. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006;(2):25-31.
21. Zusterzeel P.L., Nelen W.L., Roelofs H.M., Peters W.H., Blom H.J., Steegers E.A. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod*. 2000;6(5):474-478. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.5.474>
22. Кублинский К.С. Аллельный полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 и SULT1E1 при генитальном эндометриозе. В *Мире Научных Открытий*. 2016;1(73):36-52. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-1-36-52>
23. Парагульгова Ф.М., Соснова Е.А. Генетические полиморфизмы факторов, влияющих на фертильность, их роль в привычной потере беременности. *Проблемы женского здоровья*. 2011;6(3):60-64.
24. Ehrling J., Hamberger B., Million-Rousseau R., Werck-Reichhart D. Cytochromes P450 in phenolic metabolism. *Phytochemistry Reviews*. 2006;5(2-3):239-270. <https://doi.org/10.1007/s11101-006-9025-1>
25. Lee H.S., Yang M. Application of CYP 450 expression for biomonitoring in environmental health. *Environ. Health Prev. Med*. 2008;13(2):84-93. <https://doi.org/10.1007/s12199-007-0009-6>
26. Niwa T., Murayama N., Imagawa Y., Yamazaki H. Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450. *Drug Metab. Rev*. 2015;47(2):89-110. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1011658>
27. Викторова Т.В., Исакова Г.М. Ассоциация полиморфных вариантов генов глутатион – зависимых ферментов с репродуктивной патологией у женщин. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3):16-19.
28. Gear R.B., Belcher S.M. Impacts of bisphenol A and ethinyl estradiol on male and female CD 1 mouse spleen. *Sci. Rep*. 2017;7(1):856. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00961-8>
29. Гуляев Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. *Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы*. 2000;(57):1-85.
30. Сокова Е.А. Особенности системы биотрансформации лекарственных средств в фетоплацентарном комплексе. *Биомедицина*. 2008;(1):14-25.
31. Sarkar M., Stabbert R., Kinser R.D., Oey J., Rustemeier K., von Holt K., Schepers G., Walk R.A., Roethig H.J. CYP1A2 and NAT2 phenotyping and 3-aminobiphenyl and 4-aminobiphenyl hemoglobin adduct levels in smokers and non-smokers. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2006;213(3):198-206. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.11.003>
32. Tracy T.S., Venkataramanan R., Glover D.D., Caritis S.N.; National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2005;192(2):633-639. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.030>
33. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2005;45:51-88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
34. Hirvonen A., Taylor J.A., Wilcox A., Berkowitz G., Schachter B., Chaparro C., Bell D.A. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Epidemiology*. 1996;7(2):206-208. <https://doi.org/10.1097/00001648-199603000-00018>

35. Sata F., Yamada H., Kondo T., Gong Y., Tozaki S., Kobashi G., Kato E.H., Fujimoto S., Kishi R. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2003;9(3):165-169. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag021>
36. Ковалевская Т.С., Вассерман Н.Н., Тверская С.М., Поляков А.В. Генетические аспекты невынашивания беременности. *Медицинская генетика.* 2003;2(11):480-484.
37. Баранов В.С., Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Глотов О.С., Келембет Н.А., Останкова Ю.В., Асеев М.В., Москаленко М.В., Швед Н.Ю., Ярмолинская М.И., Козловская М.А., Беспалова О.Н., Демин Г.С., Малышева О.В., Васькова Е.С., Баранова Е.В. *Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины.* СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2009. 528 с.
38. Suryanarayana V., Deenadayal M., Singh L. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population. *Hum. Reprod.* 2004;19(11):2648-2652. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh463>
39. Li J., Chen Y., Mo S., Nai D. Potential Positive Association between Cytochrome P450 1A1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: a Meta-Analysis. *Ann. Hum. Genet.* 2017;81(4):161-173. <https://doi.org/10.1111/ahg.12196>
40. Хамадянов У.Р., Викторова Т.В., Исакова Г.М. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе нарушений репродуктивной функции у женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006;5(4):39-41.
41. Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. Обзор литературы. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2018;(2(73)):20-26.
42. Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Глушков А.Н. Генетические особенности метаболизма ксенобиотиков и предрасположенность к патологии беременности. Часть II. *Медицина в Кузбассе.* 2016;15(3):3-11.
43. Татарский П.Ф., Кучеренко А.М., Хажиленко К.Г. Зинченко В.М., Ильин И.Е., Лившиц Л.А. Исследования возможной роли полиморфизма генов системы детоксикации и коагуляции крови в патогенезе потери беременности. *Biopolymers and cell.* 2011;27(3):214-220. <https://doi.org/10.7124/bc.0000BC>
44. Zong C., Sha Y., Xiang H., Wang J., Chen D., Liu J., Wang B., Cao Y. Glutathione S-transferase A1 polymorphism and the risk of recurrent spontaneous abortion in Chinese Han population. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014;31(3):379-382. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0163-2>

References:

1. Arkhipova MP, Khamoshina MB, Chotchaeva AI, Purshaeva ES, Lichak NV, Zulumyan TN. Reproductive potential of Russia: statistics, problems, prospects of improvement. *Doktor.Ru.* 2013;(1 (79)):70-74. (In Russ).
2. Federal'naya sluzhbagosudarstvennoy statistiki. *Estestvennoe dvizhenie naseleniya RF za 2021god.* Statisticheskiy byulleten'. Moscow; 2022. (In Russ). Available at: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/year18.pdf>. Accessed: July 13, 2023.
3. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, Dhillon-Smith RK, Al-Memar M, Brewin J, Christiansen OB, Stephenson MD, Oladapo OT, Wijayarathne CN, Small R, Bennett PR, Regan L, Goddijn M, Devall AJ, Bourne T, Brosens JJ, Quenby S. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet.* 2021;397(10285):1668-1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00683-8)
4. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, Brewin J, Ramhorst R, Lucas ES, McCoy RC, Anderson R, Daher S, Regan L, Al-Memar M, Bourne T, MacIntyre DA, Rai R, Christiansen OB, Sugiura-Ogasawara M, Odendaal J, Devall AJ, Bennett PR, Petrou S, Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
5. Evtushenko ID, Naslednikova IO, Novickij VV, Ilyadi EB, Tkachev VN, Urazova OI, Kublinsky KS. Polymorphism of DNA repair system genes in genital endometriosis. *Mother and baby in Kuzbass.* 2013;(4):49-53. (In Russ).
6. Radzinskiy VE, Andreeva MD, Artymuk NV, Bashmakova NV, Belokrinskaya TE, D'yakonov SA, Emel'yanenko ES, Ilizarova NA, Klimova OI, Krutova VA, Kuznetsova IV, Kuleshov VM, Makletsova SA, Mal'tseva LI, Melkozerova OA, Nikolaeva MG, Olina AA, Ordinyants IM, Raevskaya OA, Solov'eva AV, Tikhomirov AL, Fatkullin IF, Shestakova IG. *Nerazvivayushchayasya beremennost' v anamneze: reabilitatsiya i podgotovka k sleduyushchey gestatsii.* Metodicheskie rekomendatsii Mezhdistsiplinarnoy assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoy. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2021. 68 s. (In Russ).
7. Zusterzeel PL, Nelen WL, Roelofs HM, Peters WH, Blom HJ, Steegers EA. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2000;6(5):474-478. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.5.474>
8. Gulyaeva L.F., Vavilin V.A., Ljahovich V.V. Xenobiotic biotransformation enzymes in chemical carcinogenesis. *Seriya analiticheskikh obzorov mirovoj literatury.* 2000;(57):1-85. (In Russ).
9. Frankevich VE, Syrkasheva AG, Dolgushina NV. The influence of anthropogenic chemicals on the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;7(7):102-106. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.102-106>
10. Batrak NV, Malyshkina AI. Risk factors for habitual miscarriage of pregnancy. *Bulletin of the ivanovo state medical academy.* 2016;21(4):37-41. (In Russ).
11. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, Aseev MV. *The human genome and predisposition genes. Introduction to predictive Medicine.* Saint Petersburg: Intermedika; 2000. 272 p. (In Russ).
12. Noskova IN, Artymuk NV, Guljaeva LF. Polymorphism of the CYP1A1, CYP1A2, CYP19 and SULT1A1 genes in women with early miscarriage. *Fundamental and clinical medicine.* 2019;4(4):47-57. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-47-57>
13. Kazakova OA, Dolgih OV. Polymorphism of genes controlling phase i and ii detoxification in phenol-exposed women with spontaneous miscarriage diagnosis. *Russian society of immunology.* 2021;24(1):85-90. (In Russ). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-243-PRI>
14. Park DV. *Biochemistry of foreign compounds.* Moscow : Medicine, 1973. (In Russ).
15. Sychev DA, Ramenskaya GV, Kukes VG. Polovye razlichiya v biotransformatsii lekarstvennykh sredstv: znachenie dlya provedeniya klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. *Klinicheskaya farmakokinetika.* 2005;1:15-17. (In Russ).
16. Churnosov MI, Poljakova IS, Ponomov SP, Orlova VS. Molecular and genetic mechanisms of xenobiotic biotransformation. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmacija.* 2011;16(111):223-228. (In Russ).
17. Kukes VG. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty.* Moscow: Reafarm, 2004. 144 p. (In Russ).
18. Mogilenkova LA, Rembovskij VR. The role of genetic polymorphism and differences in detoxification of chemicals in the human body. *Gigiena i sanitariya.* 2016;95(3):255-262. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-3-255-262>
19. Bespalova ON, Arzhanova ON, Ivashchenko TE, Aseev MV, Ailamazyan EK, Baranov VS. Genetic factors of predisposition to habitual miscarriage of early pregnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2001;50(2):8-13. (In Russ).
20. Bespalova ON, Ivashchenko TE, Tarasenko OA, Malisheva OV, Baranov VS, Ailamazyan EK. Association of Glutathione-s-transferase genes polymorphisms with placental insufficiency. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2006;(2):25-31. (In Russ).
21. Zusterzeel PL, Nelen WL, Roelofs HM, Peters WH, Blom HJ, Steegers EA. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 2000;6(5):474-478. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.5.474>
22. Kublinsky KS. Allelic polymorphism of the CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 and SULT1E1 genes in genital endometriosis. *V Mire Nauchnykh Otkrytij.* 2016;1(73):36-52. (In Russ). <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-1-36-52>
23. Paragul'gova FM, Sosnova YeA. Paragul'gova F.M., Sosnova E.A. Ge-

- netic polymorphism of fertility factors and their role in regular pregnancy loss. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2011;6(3):60-64. (In Russ).
24. Ehling J, Hamberger B, Million-Rousseau R, Werck-Reichhart D. Cytochromes P450 in phenolic metabolism. *Phytochemistry Reviews*. 2006;5(2-3):239-270. <https://doi.org/10.1007/s11101-006-9025-1>
25. Lee HS, Yang M. Application of CYP 450 expression for biomonitoring in environmental health. *Environ Health Prev Med*. 2008; 13(2): 84-93. <https://doi.org/10.1007/s12199-007-0009-6>
26. Niwa T, Murayama N, Imagawa Y, Yamazaki H. Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450. *Drug Metab Rev*. 2015;47(2):89-110. <https://doi.org/10.3109/03602532.2015.1011658>
27. Viktorova TV, Iskhakova GM. Association polymorphism of genes of glutathione-dependent enzymes with reproductive pathology in women. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3):16-19. (In Russ).
28. Gear RB, Belcher SM. Impacts of bisphenol A and ethinyl estradiol on male and female CD 1 mouse spleen. *Sci Rep*. 2017;7(1):856. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00961-8>
29. Guljaev LF, Vavilin VA, Ljahovich VV. Biotransformation enzymes of xenobiotics in chemical carcinogenesis. *Ekologiya. Seriya analiticheskikh obzorov mirovoy literatury*. 2000;(57):1-85. (In Russ).
30. Sokova EA. Peculiarities of the system of biotransformation of drugs in the fetoplacental complex. *Journal biomed*. 2008;(1):14-25. (In Russ).
31. Sarkar M, Stabbert R, Kinser RD, Oey J, Rustemeier K, von Holt K, Schepers G, Walk RA, Roethig HJ. CYP1A2 and NAT2 phenotyping and 3-aminobiphenyl and 4-aminobiphenyl hemoglobin adduct levels in smokers and non-smokers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;213(3):198-206. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.11.003>
32. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN; National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):633-639. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.030>
33. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51-88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
34. Hirvonen A, Taylor JA, Wilcox A, Berkowitz G, Schachter B, Chaparro C, Bell DA. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion. *Epidemiology*. 1996;7(2):206-8. <https://doi.org/10.1097/00001648-199603000-00018>
35. Sata F, Yamada H, Kondo T, Gong Y, Tozaki S, Kobashi G, Kato EH, Fujimoto S, Kishi R. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(3):165-169. <https://doi.org/10.1093/molehr/gag021>
36. Kovalevskaya TS, Vasserman HH, Tverskaya SM, Polyakov AB. Geneticheskie aspekty nevyznashivaniya beremennosti. *Medical Genetics*. 2003;2(11):480-484. (In Russ).
37. Baranov VS, Glotov AS, Ivashchenko TE, Glotov OS, Kelembet NA, Ostankova YuV, Aseev MV, Moskalenko MV, Shved NYu, Yarmolinskaya MI, Kozlovskaya MA, Bessalova ON, Demin GS, Malysheva OV, Vashukova ES, Baranova EV. *Geneticheskiy pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny*. Saint Petersburg : OOO Izdatel'stvo N-L;2009. (In Russ).
38. Suryanarayana V, Deenadayal M, Singh L. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2648-2652. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh463>
39. Li J, Chen Y, Mo S, Nai D. Potential Positive Association between Cytochrome P450 1A1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: a Meta-Analysis. *Ann Hum Genet*. 2017;81(4):161-173. <https://doi.org/10.1111/ahg.12196>
40. Khamadyanov UR, Viktorova TV, Iskhakova GM. The role of xenobiotic biotransformation genes in the pathogenesis of the impaired reproductive function in women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2006;5(4):39-41. (In Russ).
41. Chervov VO, Artyukov NV, Danilova LN. Hormone-like xenobiotics and gynecological problems. Literature review. *Mother and baby in Kuzbass*. 2018; (2(73)):20-26. (In Russ).
42. Gordeeva LA, Voronina EN, Glushkov AN. Genetic features of xenobiotic metabolism and predisposition to pregnancy pathology. Part II. *Medicine in Kuzbass*. 2016;15(3):3-11. (In Russ).
43. Tatarskiy PF, Kucherenko AM, Khazhilenko KG, Zinchenko VM, Ilyin IE, Livshits L.A. Study of the possible role of polymorphisms of the detoxication and coagulation system genes in pathogenesis of pregnancy loss. *Biopolymers and cell*. 2011;27(3):214-220. (In Russ). <https://doi.org/10.7124/bc.0000BC>
44. Zong C, Sha Y, Xiang H, Wang J, Chen D, Liu J, Wang B, Cao Y. Glutathione S-transferase A1 polymorphism and the risk of recurrent spontaneous abortion in Chinese Han population. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(3):379-382. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0163-2>

Сведения об авторах

Матюшин Сергей Васильевич, врач акушер-гинеколог, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: концепция статьи, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-2805-6829

Шрамко Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: концепция статьи, написание статьи, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0003-1299-165X.

Статья поступила: 06.04.2023 г.
Принята в печать: 30.11.2023 г.
Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Authors

Dr. Sergey V. Matoshin, MD, obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (5, Stroiteley Ave., Kemerovo region, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation).

Contribution: conception of article, writing of the article.
ORCID: 0000-0002-2805-6829

Prof. Svetlana V. Shramko, MD, DSc, associate professor, professor of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (5, Stroiteley Ave; Kemerovo region, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation).

Contribution to the article: conception of the article, writing of the article, correction of the article, approval of the final version for publication.
ORCID: 0000-0003-1299-165X

Received: 06.04.2023
Accepted: 30.11.2023
Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.

ПАМЯТИ БАРБАРАША ЛЕОНИДА СЕМЕНОВИЧА

14 ноября 2023 г. ушел из жизни выдающийся кардиохирург, академик РАН, основатель Кузбасского кардиологического центра, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, Почётный гражданин Кемеровской области, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, член редакционной коллегии нашего журнала, человек, со встречи с которым для многих из нас начался путь в медицину, науку
БАРБАРАШ ЛЕОНИД СЕМЕНОВИЧ



Леонид Семенович Барбараш родился 22 июня 1941 года в городе Бабушкин (ныне – Бабушкинский район Москвы). В 1964 году окончил Кемеровский медицинский институт и работал хирургом Центральной районной больницы Кемеровского района. С 1967 по 1969 год – клинический ординатор кафедры факультетской хирургии Кемеровского медицинского института, с 1970 по 1972 год – аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии ЦОЛИУВ. В этот период было положено начало его выдающимся научным работам.

В 1973 году под руководством Леонида Семеновича Барбараша началась разработка биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии. Первыми были протезы артерий, а в последующем и биопротезы клапанов сердца, получившие название Биопакс. В том же 1973 году Леонид Семенович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Трансплантация аортальных ксеноклапанов сердца», в последующем, в 1985 г. – докторскую диссертацию «Экспериментально-клиническое обоснование применения новых моделей ксенобиопротезов в хирургическом лечении митрального порока сердца».

С 1978 года под руководством Леонида Семеновича были начаты работы по созданию новых моделей биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии. В Кузбассе он создал команду ученых единомышленников – медиков, конструкторов, исследователей, которые разработали новые модели биопротезов клапанов сердца и оценили их клинический эффект. В 1978 году, тогда еще доцент кафедры факуль-

тетской хирургии Кемеровского государственного медицинского института, Леонид Семенович впервые за Уралом имплантировал пациенту биопротез клапана сердца, изготовленный из аортального комплекса свиньи на гибком каркасе по методу Ionescu.

В 1982 году на базе кардиологического центра под руководством Л.С. Барбараша была создана специализированная лаборатория по производству биопротезов клапанов сердца и артерий, начат серийный выпуск изделий, Кемеровский кардиологический центр вошел в тройку лидеров по их производству. В последующем, в 2002 году, было создано закрытое акционерное общество «Неокор».

В 1997 году за разработку и внедрение в серийное производство новых моделей бескаркасных биопротезов и способов их консервации, коллектив исследователей под руководством Л.С. Барбараша, был удостоен премии Уолтона Лиллехая, а в 2001 году – Премии Правительства России «За достижения в области науки и техники».

Командой ученых во главе с Леонидом Семеновичем был разработан уникальный эффективный способ консервации биоматериала на основе диглицевого эфира этиленгликоля. Технология консервации диэпоксидом стала «визитной карточкой» кемеровских биопротезов.

В 1991 году начато клиническое применение эпоксиобработанных биологических протезов клапанов сердца «КемКор». В 1997 году были разработаны и запущены в серийное

производство новые модели бескаркасных биопротезов «АБ-Моно-Кемерово» и «АБ-Композит-Кемерово».

Новое поколение бескаркасных ксеноортальных биопротезов позволило добиться максимальной эффективной площади открытия и минимизировать перепад давления на клапане, продемонстрировало хорошие гемодинамические параметры в раннем послеоперационном периоде после реконструкции ортального клапана сердца. Особенности конструкции протеза и его гибкость позволили использовать модель при узких фиброзных кольцах, что отчасти решило проблему при малом диаметре корня аорты у взрослых пациентов.

Все модели бескаркасных биопротезов снаружи были облицованы ксеноперикардом. Использование биоматериала взамен синтетической ткани снижало риск поражения биопротеза инфекционным эндокардитом, за счет того, что биоткань обладает минимальной хирургической порозностью. С 2001 года на смену протеза «КемКор» начат выпуск модели «Перикор», полностью состоящий из биологической ткани.

В дальнейшем биопротезы совершенствовались, в 2009 году был запущен в производство новые ксеноперикардальные биопротезы нового поколения «Юнилайн» и «ТиАра».

Применение современных технологий с учетом отдаленных результатов имплантации биопротезов привели к созданию следующего поколения биопротеза для дистанционного протезирования и репротезирования по технологии «Valve-in-valve» с целью снижения времени проведения и травматичности операции, особенно для пациентов, имеющих высокий риск открытых вмешательств, а также для расширения показаний к применению биопротезов у молодых пациентов.

Леонид Семенович Барбараш был лидером и идейным вдохновителем в разработке биопротезов. За прошедшие 50 лет командой ученых, клиницистов и представителей производства под его руководством разработано и прошло успешную клиническую апробацию целое поколение моделей биологических протезов клапанов сердца. Успех реализации всех идей был заложен в командном подходе Л.С. Барбараша и привлечении молодых активных исследователей.

Свою многогранную научную и административную работу Л.С. Барбараш сочетал с ак-

тивной педагогической деятельностью, уделяя большое внимание подготовке молодых специалистов. По инициативе Л.С. Барбараша в 2015 году создан Фонд молодых ученых для поддержки перспективных научных исследований области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследований, полученных в рамках фундаментальных тем под руководством академика РАН Л.С. Барбараша лежат в основе разработки биосовместимых конструкций для хирургической коррекции основных морфологических структур сердечно-сосудистой системы; определения вклада биологически активных молекул в развитие кальцификации биопротезов клапанов сердца; разработки пациент-ориентированного алгоритма выбора типа протезов клапанов сердца для хирургической коррекции врожденных и приобретенных пороков клапанов сердца; разработки оптимальных подходов биофункционализации биodeградируемых сосудистых имплантов малого диаметра с целью ранней эндотелизации внутренней поверхности имплантов.

Выдающийся организатор, Леонид Семенович Барбараш вместе со своими учениками, единомышленниками создал уникальную для России инновационную клинико-организационную модель замкнутого технологического цикла оказания помощи больным с патологией сердечно-сосудистой системы. В 2000 году им была создана единственная в России кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», которой он заведовал с 2000 по 2007 годы, а после этого работал профессором данной кафедры. В 2008 году им был организован Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Леонид Семенович Барбараш – автор более 800 научных работ, в том числе, 15 монографий и книг, а также более 70 изобретений и полезных моделей. Под его руководством защищено 14 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

Леонид Семенович прожил яркую, насыщенную делами и событиями жизнь. Трудно поверить, что его больше нет с нами. Память о нем останется навсегда в наших сердцах.

Редакционная коллегия журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» выражает соболезнование родным, друзьям и коллегам Л.С. Барбараша.

ПАМЯТИ НАЧЕВОЙ ЛЮБОВИ ВАСИЛЬЕВНЫ

Когда верстался этот номер, пришло трагическое известие. На 76-м году жизни скончалась Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, отличник здравоохранения Российской Федерации, член редакционной коллегии нашего журнала, доктор биологических наук, профессор ЛЮБОВЬ ВАСИЛЬЕВНА НАЧЕВА.

Любовь Васильевна родилась 21 марта 1948 года в Саратовской области в семье художника Василия Федоровича Решетникова. В 1966 году после окончания школы поступила в Кемеровский государственный медицинский институт.

В 1971 году Любовь Васильевна стала аспиранткой кафедры общей биологии, а затем (1974 г.) была избрана на должность ассистента этой кафедры. В 1977 году под руководством доктора биологических наук, профессора Евгения Дмитриевича Логачева Любовь Васильевна защитила кандидатскую диссертацию «Микроморфологические исследования тегумента и кишечника некоторых дигенетических трематод в норме и при действии антигельминтиков», а затем продолжила исследовать разные виды трематод, их промежуточных хозяев, собирала материал для гистологических исследований в разных регионах бывшей территории Советского Союза.

Скрупулезное пионерское исследование в 1993 году завершилось успешной защитой докторской диссертации «Морфоэкологический анализ и эволюционная динамика тканевых систем трематод, реактивность их органов и тканей при действии антигельминтиков». В 1995 году Любовь Васильевна получила ученое звание профессора. В 1998 году профессор Л.В. Начева возглавила кафедру биологии с основами генетики и паразитологии, бессменным руководителем которой была четверть века. Любовь Васильевна создала научную школу «Микроморфология плоских червей». Под ее руководством успешно были защищены 6 кандидатских и одна докторская диссертации. Материалы научных исследований профессора Л.В. Начевой и ее учеников внедрены в работу различных учреждений медико-биологического профиля. Она автор бо-



лее 250 научных работ, в том числе монографий. За многолетний научно-педагогический труд, высокий профессионализм Любовь Васильевна Начева неоднократно отмечалась федеральными, ведомственными и областными наградами.

Яркий, разносторонний человек, художник, автор нескольких поэтических сборников, член Союза кузбасских писателей, академик Российской Академии Естествознания Любовь Васильевна была особенно любима студентами. Она всегда была в центре университетской жизни: организатор туров Всероссийской межвузовской олимпиады по биологии, многочисленных научных конференций, член редакционных коллегий газеты «Медик Кузбасса», журнала «Фундаментальная и клиническая медицина». Любовь Васильевна увлекала тех, кто только пришел в медицину, своей преданностью профессии, науке, широким кругозором, любовью к искусству.

Коллеги и ученики всегда с большим уважением будут помнить профессора Любовь Васильевну Начеву как замечательного педагога и наставника, целеустремленного, неравнодушного, творческого и жизнерадостного человека.

Скорбим о невозполнимой утрате и выражаем искренние соболезнования родным, близким и всем, знавшим Любовь Васильевну.