



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2024 | TOM 9, № 2 | VOL. 9, № 2

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2024-9-2

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

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 650056, Кемеровская
область, г. Кемерово, ул. 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 30.05.2024 г.
Дата выхода в свет 26.06.2024 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.
Заказ № 495.

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 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), 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
- **Кан Сергей Людовикович**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (заместитель главного редактора)
- **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

- **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**)
- **Кутихин Антон Геннадьевич**, д.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, г. Кемерово, РФ
- **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
- **Ливзан Мария Анатольевна**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Омск, РФ
- **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
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, г. Кемерово, РФ
- **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 патофизиологии, 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
- **Турчанинов Денис Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены, питания человека, г. Омск, РФ
- **Тутельян Виктор Александрович**, академик РАН, д.м.н., профессор; ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи", научный руководитель, г. Москва, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **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 10.23946/2500-0764-2024-9-2

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

Journal was founded in 2016.

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

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

Editorial/Publisher Address:

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

journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation, LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19
The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2024/05/30
Published on 2024/06/26

Offset printing, 950 copies.

Order № 495.

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)
- **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. Belokrinskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the 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)
- **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)
- **Sergey L. Kaen**, MD, DSc, Associate Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Professor N.A. Barbarash Department of Normal Physiology, **Scientific Editor**, 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)
- **Anton G. Kutikhin**, MD, DSc, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Head of the Laboratory for Molecular, Translational and Digital Medicine, Kemerovo (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Executive Secretary**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Maria A. Livzan**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Omsk State Medical University, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **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)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, 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)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Denis V. Turchaninov**, MD, DSc, Professor; Omsk State Medical University, Head of the Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk (Russian Federation)
- **Viktor A. Tutelyan**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation)
- **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)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

с. 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ключникова Е.И., Корпачева О.В., Мозговой С.И., Золотов А.Н., Кононов А.В.

ЭКСПРЕССИЯ BECLIN-1 И CASPASE 3 В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УШИБА СЕРДЦА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ (г. Омск, Россия)

с. 8

Великанова Е.А., Сенокосова Е.А., Глушкова Т.В., Кривкина Е.О., Антонова Л.В.

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА (г. Кемерово, Россия)

с. 20

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Шихлярова А.И., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Трепитаки Л.К., Тодоров С.С., Ушакова Н.Д., Ишонина О.Г.

СОДЕРЖАНИЕ цАМФ В МИТОХОНДРИЯХ КАРДИОМИОЦИТОВ У МЫШЕЙ C57BL/6 С МЕЛАНОМОЙ V16/F10 НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ (г. Ростов-на-Дону, Россия)

с. 28

Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А., Артымук Н.В., Багиянц В.А., Баракаева Ф.Р., Баринцов С.В., Барковская Н.А., Белинина А.А., Белокриницкая Т.Е., Биккужин Р.В., Булавинцева А.В., Бухарова Е.А., Бухтин А.А., Вербейко И.Г., Гороховский В.С., Гурбанов Д.Е., Дегтярев Е.Н., Елисеева К.Г., Ившин А.А., Капустин Р.В., Каткова Н.Ю., Каргина К.А., Кох П.В., Куверин А.А., Кукулина Л.В., Куликов А.В., Марочко Т.Ю., Маршалов Д.В., Милеева Н.М., Головачук А.А., Надежина Е.С., Новикова С.В., Овечкин С.В., Петров А.В., Поздняков И.М., Проданчук Е.Г., Пылаева Н.Ю., Рязанова О.В., Савельева И.В., Слета А.А., Снежко В.Д., Тупикин М.Г., Упрямова Е.Ю., Черный А.И., Шиндяпина Н.В., Шульман О.Б.

ИСХОДЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ ПЛАЦЕНТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ. МНОГОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (г. Петрозаводск, г. Москва, г. Барнаул, г. Кемерово, г. Екатеринбург, г. Санкт-Петербург, г. Омск, г. Дзержинск, г. Чита, г. Симферополь, г. Волжский, г. Хабаровск, г. Саратов, г. Нижний Новгород, г. Красноярск, г. Новосибирск, г. Майкоп, Россия)

с. 37

Артымук Д.А., Апресян С.В., Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Шибельгут Н.М., Батина Н.А.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК ВЫСОКОГО РИСКА ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ (г. Москва, г. Кемерово, Россия)

с. 55

Орехов А.Н., Орехов Н.А., Омельченко А.В., Собенин И.А.

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ БЕССИМПТОМНОГО КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА (г. Москва, Россия)

с. 66

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Акименко М.А., Воронова О.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Корниенко Н.А., Гулян М.В., Додохова М.А., Котиева И.М.

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ЭФФЕКТОМ В ХОДЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ЧАСТЬ II. ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ, ВАСКУЛОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ (г. Ростов-на-Дону, Россия)

с. 72

Белокриницкая Т.Е., Сидоркина А.Г., Мудров В.А.

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ (г. Чита, Россия)

с. 86

Быков Ю.В.

ИНСУЛИНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА (г. Ставрополь, Россия)

с. 94

Зингалюк И.В., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Петров И.А., Ткачев В.Н., Чернов Д.Ю.

МИОМА МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (г. Томск, Россия)

с. 103

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Дмитрук В.С., Мартынова В.Г., Хардикова С.А., Скрылова К.А., Ширшкова В.И.

РЕДКИЕ ДЕРМАТОЗЫ: «ТЮРБАННАЯ ОПУХОЛЬ» (СИНДРОМ БРУКА-ШПИГЛЕРА) (г. Томск, Россия)

с. 112

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Evgenia I. Klyuchnikova, Olga V. Korpacheva, Sergei I. Mozgovoi, Alexander N. Zolotov, Alexei V. Kononov EXPRESSION OF BECLIN-1 AND CASPASE 3 AFTER THE MYOCARDIAL CONTUSION IN RATS WITH HIGH AND LOW STRESS RESISTANCE (Omsk, Russian Federation)	p. 8
Elena A. Velikanova, Evgenia A. Senokosova, Tatiana V. Glushkova, Evgenia O. Krivkina, Larisa V. Antonova CYTOTOXICITY OF POLYMER SCAFFOLDS SUITABLE FOR MANUFACTURING OF SMALL- DIAMETER VASCULAR GRAFTS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 20
Elena M. Frantsiyants, Valeria A. Bandovkina, Irina V. Neskubina, Alla I. Shikhlyarova, Irina V. Kaplieva, Ekaterina I. Surikova, Yulia A. Pogorelova, Natalia D. Cheryarina, Lidia K. Trepitaki, Sergei S. Todorov, Natalia D. Ushakova, Oksana G. Ishonina cAMP CONTENT IN MITOCHONDRIA OF CARDIOMYOCYTES IN C57BL/6 MICE WITH B16/F10 MELANOMA IN THE BACKGROUND OF CHRONIC NEUROPATHIC PAIN (Rostov-on-Don, Russian Federation)	p. 28
Irina S. Rudakova, Efim M. Shifman, Galina P. Tikhova, Margarita A. Andriyakhova, Natalia V. Artymuk, Vladimir A. Bagiyants, Feride R. Barakaeva, Sergey V. Barinov, Natalia A. Barkovskaya, Antonina A. Belinina, Tatiana E. Belokrinitskaya, Rostislav V. Bikkuzhin, Anastasia V. Bulavintseva, Elena A. Bukharova, Alexander A. Bukhtin, Irina G. Verveiko, Vadim S. Gorokhovskiy, Dovlet E. Gurbanov, Evgeny N. Degtyarev, Karina G. Eliseeva, Alexander A. Ivshin, Roman V. Kapustin, Nadezhda Yu. Katkova, Kristina A. Kargina, Polina V. Kokh, Alexey A. Kuverin, Larisa V. Kuklina, Alexander V. Kulikov, Tatiana Yu. Marochko, Dmitry V. Marshalov, Natalia M. Milyaeva, Anastasia A. Golovachuk, Evgenia S. Nadezhina, Svetlana V. Novikova, Sergey V. Ovechkin, Alexey V. Petrov, Ivan M. Pozdnyakov, Evgeny G. Prodanchuk, Natalia Yu. Pylaeva, Oksana V. Riazanova, Irina V. Savelyeva, Anna A. Sleta, Vera D. Snezhko, Mikhail G. Tupikin, Ekaterina Yu. Upryamova, Alexey I. Chernyi, Natalia V. Shindyapina, Oleg B. Shulman. OUTCOMES OF PLACENTAL ABRUPTION DEPENDING ON SEVERITY OF PRE-ECLAMPSIA: A MULTICENTRE COHORT OBSERVATIONAL RETROSPECTIVE STUDY (Petrozavodsk, Moscow, Barnaul, Kemerovo, Yekaterinburg, St. Petersburg, Omsk, Dzerzhinsk, Chita, Simferopol, Volzhsky, Khabarovsk, Saratov, Nizhny Novgorod, Krasnoyarsk, Novosibirsk, Maykop, Russian Federation)	p. 37
Dmitry A. Artymuk, Sergey V. Apresyan, Natalia V. Artymuk, Tatiana Yu. Marochko, Nonna M. Shibelgut, Natalia A. Batina AN INTEGRATED APPROACH TO THE PREVENTION OF POSTPARTUM BLEEDING IN HIGH-RISK PATIENT (Moscow, Kemerovo, Russian Federation)	p. 55
Alexander N. Orekhov, Nikolay A. Orekhov, Andrey V. Omelchenko, Igor A. Sobenin CHOLESTEROL OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN-CONTAINING CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IMPROVES PROGNOSIS OF ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS (Moscow, Russian Federation)	p. 66
REVIEW ARTICLES	
Marina A. Akimenko, Olga V. Voronova, Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, Natalia A. Kornienko, Marina V. Gulyan, Margarita A. Dodokhova, Inga M. Kotieva IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR ASSESSING TOXICITY AND MECHANISM OF ACTION OF ANTICANCER DRUGS DURING PRECLINICAL TRIALS. PART II. CELL DEATH, VASCULOGENESIS AND ANGIOGENESIS. (Rostov-on-Don, Russian Federation)	p. 72
Tatiana E. Belokrinitskaya, Anastasia G. Sidorkina, Victor A. Mudrov PLACENTAL DISORDERS AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE (Chita, Russian Federation)	p. 86
Yuri V. Bykov THE ROLE OF INSULIN DEFICIENCY IN COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS (Stavropol, Russian Federation)	p. 94
Ilya V. Zingalyuk, Olga A. Tikhonovskaya, Sergey V. Logvinov, Ilya A. Petrov, Vladimir N. Tkachev, Denis Y. Chernov CURRENT PERSPECTIVES ON UTERINE FIBROIDS (Tomsk, Russian Federation)	p. 103
CASE REPORTS	
Vadim S. Dmitruk, Valentina G. Martynova, Svetlana A. Khardikova, Ksenia A. Skrylova, Veronika I. Shirshkova RARE SKIN DISEASES: TURBAN TUMOR (BROOKE-SPIEGLER SYNDROME) (Tomsk, Russian Federation)	p. 112

Уважаемые коллеги!

Травматизм занимает третье место в списке причин смерти как в России, так и во всем мире. Доля механических повреждений грудной клетки составляет около 10%, при этом наиболее тяжелой и трудной для диагностики и лечения признается тупая травма сердца. На страницах этого номера журнала авторы приводят результаты исследования патофизиологических механизмов в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Поиск и изучение перспективных кандидатов в противоопухолевые препараты остается актуальной задачей для специалистов в области патофизиологии, фармакологии и онкологии. В качестве противоопухолевых лекарственных средств в России зарегистрировано около 120 химических соединений. Изучению и анализу механизмов кровоснабжения опухоли и процессов метастазирования, способности клеток активировать свою программу апоптоза, поиску подходов к созданию лекарственных противоопухолевых средств посвящено одно из исследований наших авторов. В другой статье обсуждаются результаты изучения влияния роста злокачественной опухоли на уровень циклического аденозинмонофосфата в митохондриях кардиомиоцитов.

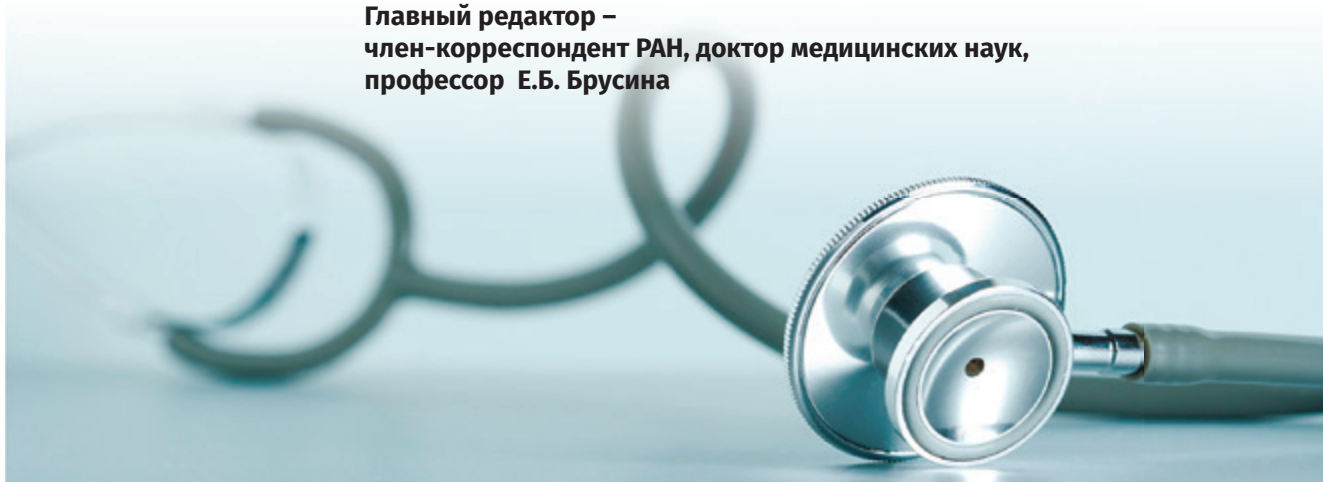
Чрезвычайно важной задачей в современных условиях является создание тканеинженерных материалов. Одна из статей посвящена оценке цитотоксичности полимерных материалов полиуретана и поликапролактона, предназначенных для изготовления сосудистых протезов малого диаметра.

Плацента является функциональным звеном между матерью и плодом во время беременности и важнейшим фактором, определяющим не только состояние новорожденного ребенка, но и здоровье человека на протяжении всей последующей жизни. Одно из исследований анализирует плацентарные нарушения как фактор риска развития послеродовых кровотечений. Обсуждение эффективности комплексного подхода к профилактике послеродового кровотечения у пациенток высокого риска, органосохраняющего лечения миомы матки продолжает тему репродуктивного здоровья.

Тяжелым осложнением беременности, которое часто сопровождается преэклампсией и досрочным родоразрешением, является преждевременная отслойка плаценты. Мы публикуем результаты многоцентрового исследования особенностей материнских и неонатальных исходов при этой патологии.

В третье воскресенье июня отмечается День медицинского работника. Редакция нашего журнала поздравляет всех коллег, чей самоотверженный труд ежедневно помогает сохранить жизнь, избавить от страданий, обрести надежду, и желает здоровья и благополучия.

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



УДК: 616.12-001.31-092.9

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-8-19>

ЭКСПРЕССИЯ BECLIN-1 И CASPASE 3 В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УШИБА СЕРДЦА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ

КЛЮЧНИКОВА Е.И.*, КОРПАЧЕВА О.В., МОЗГОВОЙ С.И., ЗОЛотов А.Н., КОНОНОВ А.В.

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

Резюме

Цель. Оценка активности аутофагии и апоптоза в миокарде крыс с различной стрессоустойчивостью после моделирования ушиба сердца.

Материалы и методы. Исследование проводили на 106 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г. Крыс ранжировали по стрессоустойчивости, среднеустойчивых особей ($n = 42$) исключили из эксперимента. Из оставшихся животных сформировали контрольную ($n = 16$) и опытную ($n = 48$) группы, в контрольную вошли подгруппы с высокой и низкой стрессоустойчивостью, в опытную включили шесть подгрупп в соответствии с тремя исследовательскими точками посттравматического периода: с высокой и низкой стрессоустойчивостью и длительностью эксперимента 6, 12 и 24 часа. Таким образом сформировали восемь подгрупп по 8 животных в каждой. В опытной группе моделировали ушиб сердца. Через 6, 12 и 24 часа соответственно сердца крыс извлекали, далее из зон, подверженных наибольшему травматическому воздействию (межжелудочковой перегородки, передних стенок левого и правого желудочков), иссекали фрагменты миокарда 5х5 мм, изготавливали гистологические срезы и проводили иммуногистохимическое исследование с антителами к маркерам Beclin-1 и Caspase 3. Полученные образцы исследовали под микроскопом.

Результаты. В миокарде крыс после ушиба сердца была выявлена экспрессия маркеров Beclin-1 и Caspase 3. У крыс с высокой стрессоустойчивостью отмечалось нарастание индекса экспрессии Beclin-1 в динамике посттравматического периода, а у животных с низкой стрессоустойчивостью наблюдалось постепенное снижение. У высокоустойчивых крыс экспрессия Caspase 3 регистрировалась только через 24 часа после травмы, а у низкоустойчивых животных наблюдалось нарастание экспрессии в динамике посттравматического периода.

Заключение. Экспрессия Beclin-1 в миокарде крыс опытной группы свидетельствует о запуске аутофагии, а экспрессия Caspase 3 – об активации апоптоза. Выраженность данных реакций неодинакова у животных с разной стрессоустойчивостью.

Ключевые слова: ушиб сердца, аутофагия, Beclin-1, апоптоз, Caspase 3, стрессоустойчивость.

Конфликт интересов

Е. И. Ключникова, О. В. Корпачева, С. И. Мозговой, А. Н. Золотов, А. В. Кононов заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Ключникова Е. И., Корпачева О. В., Мозговой С. И., Золотов А. Н., Кононов А. В. Экспрессия Beclin-1 и Caspase 3 в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 8-19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-8-19>

*Корреспонденцию адресовать:

Ключникова Евгения Игоревна, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, E-mail: kei_omsk@mail.ru

© Ключникова Е. И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

EXPRESSION OF BECLIN-1 AND CASPASE-3 AFTER THE MYOCARDIAL CONTUSION IN RATS WITH HIGH AND LOW STRESS RESISTANCE

EVGENIA I. KLYUCHNIKOVA *, OLGA V. KORPACHEVA, SERGEI I. MOZGOVOI,
ALEXANDER N. ZOLOTOV, ALEXEI V. KONONOV

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the activity of autophagy and apoptosis in the myocardium of rats with different stress resistance after the modeling of myocardial contusion.

Materials and Methods. The study was performed on 106 white male rats weighing 250-300 g. The rats were ranked according to stress tolerance, and medium-resistant individuals (n = 42) were excluded from the experiment. Control (n = 16) and experimental (n = 48) groups were formed from the remaining animals; the control group included subgroups with high and low stress resistance, and the experimental group included 6 subgroups (rats with high and low stress resistance; 6, 12, and 24-hour time points). Each of the subgroups included 8 animals. Myocardial contusion was modeled in the experimental group. At 6-, 12- and 24-hour time point, rat hearts have been excised and 5×5 mm myocardial fragments were dissected from the areas with the most prominent traumatic effects (interventricular septum, anterior walls of the left and right ventricles). Tissues were then sectioned and stained with antibodies to Beclin-1 and caspase-3.

Results. We have documented a significant expression of Beclin-1 and Caspase 3 expression in rat hearts after myocardial contusion. From 6 to 24 hours upon the myocardial contusion, Beclin-1 expression has been increased in rats with high stress resistance but was reduced in rats with low stress resistance. Expression of caspase-3 expression was registered exclusively at 24-hour time point in rats with high stress resistant but increased along the time points in rats with low stress resistance.

Conclusion. Expression of Beclin-1 and caspase-3 in rat myocardium indicated autophagy and apoptosis upon the myocardial contusion. Temporal patterns of Beclin-1 and caspase-3 expression were opposite in rats with high and low stress resistance.

Keywords: myocardial contusion, autophagy, Beclin-1, apoptosis, caspase 3, stress resistance.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Evgenia I. Klyuchnikova, Olga V. Korpacheva, Sergei I. Mozgovoi, Alexander N. Zolotov, Alexei V. Kononov. Expression of Beclin-1 and caspase-3 after the myocardial contusion in rats with high and low stress resistance. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 8-19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-8-19>

*Corresponding author:

Dr. Evgenia I. Klyuchnikova, 12 Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation, E-mail: kei_omsk@mail.ru
© Evgenia I. Klyuchnikova, et al.

Введение

Поскольку травматическое повреждение является стрессовым воздействием, установлено, что важную роль в патогенезе посттравматического периода ушиба сердца играют стресс-ассоциированные тканевые реакции, такие как аутофагия и апоптоз [2, 3, 4]. Данные феноме-

ны являются вариантами запрограммированной клеточной гибели и участвуют во многих физиологических и патологических процессах организма [5, 6, 7]. Наиболее распространенной формой аутофагии является макроаутофагия (далее – аутофагия). Она представляет собой катаболический механизм поддержания

клеточного гомеостаза и реализуется за счет лизосомальной деградации поврежденных органелл для построения новых функционально полноценных структур либо с целью использования их в качестве альтернативного источника энергии [8]. В свою очередь, суть апоптотических реакций заключается не в обеспечении выживания конкретной клетки, а в сохранении клеточной популяции посредством уничтожения дефектных клеток. Активация каскада сигнальных молекул приводит к распаду клетки-мишени на апоптотические тельца и захвату их фагоцитами без развития воспалительной реакции [9, 10].

Триггерами для развития как аутофагии, так и апоптоза могут становиться: повреждение клеточных органелл, нарушение структуры ДНК, накопление в цитоплазме Ca^{2+} , лактата, денатурировавших белков, а также нехватка субстрата для репаративных и биоэнергетических процессов. При этом есть данные, что для активации каскада апоптотических реакций требуется большее стрессовое воздействие, чем для запуска аутофагии [11].

В выполненных нами ранее исследованиях установлен факт усиления аутофагического потока в миокарде через 24 часа после моделирования ушиба сердца [2]. В других работах описано наличие апоптотических процессов после тупой травмы сердца на сроках 6, 12, 24 часа [3, 4] и 5 суток [5]. Оба феномена изучены и на других экспериментальных моделях: при ишемическом повреждении сердца [12, 13], реперфузии [14, 15], диабетической кардиомиопатии [16]. При этом активация аутофагии происходит на более ранних в сравнении с апоптозом сроках в качестве программы экстренного спасения клетки, после чего, вероятно, неэффективность аутофагии может приводить к развитию апоптоза и гибели клетки [6, 11], однако оценка роли – адаптивной или дезадаптивной – обоих феноменов остается неоднозначной.

В реализации стресс-ассоциированных тканевых реакций, к числу которых относятся аутофагия и апоптоз, существенную роль играет индивидуальная стрессоустойчивость организма [17, 18]. Особенности реализации программы аутофагии в миокарде в зависимости от устойчивости к стрессу были показаны нами через 24 часа посттравматического периода экспериментального ушиба сердца [2]. На основании этого мы предположили, что при тупой травме сердца у животных с разной устойчи-

чивостью к стрессу возможны различные сценарии реализации программ гибели клеток.

Цель исследования

Оценить в динамике посттравматического периода экспериментального ушиба сердца реализацию тканевых реакций аутофагии и апоптоза в условиях высокой и низкой стрессоустойчивости организма.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 106 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г в соответствии с правилами проведения работ и содержания животных (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») при свободном доступе к комбинированному корму и воде. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение № 140 от 13.10.2021). На всех инвазивных этапах эксперимента использовали ветеринарный препарат Золетил 100 (тилетамин, золазепам) в дозе 30 мг/кг внутривенно.

С целью разделения животных на группы осуществляли оценку стрессоустойчивости по модифицированной методике ранжирования с последовательным использованием тестов «Открытое поле» и «Принудительное плавание» по Порсолту. Тест «Открытое поле» проводили в течение 3 минут в круглой арене белого цвета, разделенной на 37 секторов. При этом фиксировали такие показатели, как горизонтальная двигательная активность (ГДА), вертикальная двигательная активность (ВДА), латентный период (ЛП) первого движения, время выхода в центр арены, время замираний по ходу движения. Тест принудительного плавания по Порсолту проводили в прозрачном сосуде высотой 80 см, наполненном водой, температура которой составляла $30 \pm 1^\circ\text{C}$. Критерием оценки стрессоустойчивости являлось время плавания животного. Совместное применение данных тестов обусловлено тем, что они оценивают различные составляющие стрессовой реакции («Открытое поле» – исключительно эмоциональную, принудительное плавание – эмоциональную и физическую) и не заменяют друг друга, а дополняют, позволяя оценивать больший набор характеристик стрессовой реактивности.

Для повышения точности ранжирования животных при проведении теста «Открытое поле» было установлено, что показатель времени выхода в центр арены при дальнейшем анализе оказывает слишком большое влияние на коэффициент стрессоустойчивости, ввиду чего он был заменен на показатель времени замираний по ходу движения, который считается признаком низкой устойчивости к стрессу. Разделение животных на 3 группы по стрессоустойчивости (высоко-, средне-, низкоустойчивые) осуществляли при помощи иерархического кластерного анализа методом внутригрупповой связи. Учитывая неоднородность переменных, была применена стандартизация данных методом z-оценки. При подобной модификации методики ранжирования были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между полученными группами по показателям горизонтальной двигательной активности, вертикальной двигательной активности и времени замирания, а число пересечений в оценке результатов по двум тестам в одной группе получилось близким во всех группах и составило 30–39% [19].

В соответствии с целью эксперимента после тестирования крыс со средним уровнем стрессоустойчивости ($n=42$) исключили из эксперимента. Из оставшихся животных с крайними вариантами устойчивости к стрессу сформировали контрольную (К) и опытную (О) группы ($n=16$ и $n=48$ соответственно). При этом в контрольную группу вошли две подгруппы животных: с высокой (КВ) и низкой (КН) стрессоустойчивостью. В опытную группу вошли шесть подгрупп в соответствии с тремя исследовательскими точками посттравматического периода: с высокой (ОВ-6) и низкой (ОН-6) и стрессоустойчивостью для шестичасового эксперимента, с высокой (ОВ-12) и низкой (ОН-12) стрессоустойчивостью для двенадцатичасового эксперимента, а также с высокой (ОВ-24) и низкой (ОН-24) стрессоустойчивостью для эксперимента длительностью 24 часа. Таким образом сформировали восемь подгрупп по 8 животных в каждой.

У животных опытной группы моделировали ушиб сердца при помощи оригинального устройства, имитирующего удар передней поверхности грудной клетки о стойку руля. Через 6 (для подгрупп ОВ-6 и ОН-6), 12 (для подгрупп ОВ-12 и ОН-12) и 24 (для подгрупп ОВ-24 и ОН-24) часа после моделирования травмы сердца крыс извлекали и изготавливали срезы

толщиной 2–3 мм. Плоскость срезов проходила перпендикулярно оси сердца, проходящей от основания к верхушке. Локализацию повреждения определяли с помощью окраски срезов раствором нитросинего тетразолия [20], после чего из выявленных участков (межжелудочковой перегородки, передних стенок левого и правого желудочков) иссекали фрагменты миокарда размером 5x5 мм. Образцы заливали в парафин и подготавливали для микроскопии по общепринятой методике.

Гистологические срезы изготавливали при помощи микротомы Epradia HM 340E (Epradia, Великобритания), наносили на стекла с адгезивным покрытием, депарафинизировали ксилолом, обрабатывали спиртами нисходящей концентрации. С целью выявления экспрессии проапоптогического белка Beclin-1 проводили иммуногистохимическое исследование с поликлональными кроличьими антителами Anti-Beclin-1, (HUA BIO, Китай), разведение 1:100. Для определения экспрессии проапоптотического белка Caspase 3 осуществляли реакцию с поликлональными кроличьими антителами к маркеру Caspase 3 (Elabscience, Китай), разведение 1:100. Визуализацию результатов иммуногистохимических исследований проводили с помощью «Универсальной двухстадийной системы детекции PrimeVision: антитела к IgG мыши/кролика – HRP/DAB» (ПраймБиоМед, Россия), после чего образцы докрашивали гематоксилином. Иммуногистохимическую реакцию считали положительной при появлении коричневого окрашивания в цитоплазме кардиомиоцитов. Микроскопию проводили на микроскопе Axioskop 40 (Zeiss, Германия) при 400-кратном увеличении в 10 полях зрения в каждом препарате. Каждое поле зрения фиксировали в виде снимков с помощью камеры AxioCam 503 color (Zeiss, Германия) и графической программы ZenBlue для дальнейшей оценки результатов иммуногистохимического исследования.

Полученные изображения анализировали при помощи полуколичественного метода с учетом двух параметров: интенсивности иммуногистохимической окраски по четырехбалльной шкале (0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабая интенсивность окрашивания, 2 – умеренная интенсивность окрашивания, 3 – выраженное окрашивание) и площади окрашивания, выраженную в баллах, соответствующих проценту окрашенных кардиомиоцитов от всех

кардиомиоцитов в поле зрения (0–20% – 1 балл, 21–40% – 2 балла, 41–60% – 3 балла, 61–80% – 4 балла, 81–100% – 5 баллов).

Сумма баллов интенсивности и площади окрашивания кардиомиоцитов в зоне повреждения являлась конечным результатом подсчета для каждого отдельно взятого поля зрения. Далее для всех 10 полей зрения каждого отдельного образца рассчитывали среднее арифметическое значение и индекс экспрессии, после чего производили сравнение показателей, полученных у животных из разных групп и подгрупп. Моделирование ушиба сердца и пробоподготовка проводились на кафедре патофизиологии, иммуногистохимическое исследование – на кафедре патологической анатомии Омского государственного медицинского университета.

Количественные переменные проверяли на нормальность распределения с использованием тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Во всех сравниваемых группах индексы экспрессии Beclin-1 и Caspase 3 имели отличное от нормального распределение, в связи с чем данные обрабатывали непараметрическими методами. Результаты представлены в форма-

те медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1-Q3). Для обработки исследовательских групп использовали непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа ANOVA – критерий Краскела-Уоллиса. После сравнения нескольких групп было проведено апостериорное сравнение post-hoc. Статистическую значимость внутригрупповых различий индексов экспрессии Beclin-1 по отношению к индексам экспрессии Caspase 3 рассчитывали методом рангового дисперсионного анализа Фридмана и конкордации Кендалла. Данные обрабатывали в программе Statistica 10. Статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты

По данным иммуногистохимического исследования наблюдалось статистически значимое ($p = 0,0008$) увеличение экспрессии проаутофагического белка Beclin-1 в опытной группе по сравнению с контрольной (**рисунок 1**). Между подгруппами контрольной группы различий выявлено не было ($Me_{KB, KH} = 3,0$; $LQ_{KB, KH} = 3,0$; $HQ_{KB, KH} = 3,0$). У животных опытной группы с высокой стрессоустойчивостью отмечалась тенденция к нарастанию индекса экспрессии в динамике посттравматического периода. У низкоустойчивых к стрессу животных опытной группы наблюдалась обратная динамика: постепенное снижение индекса экспрессии в исследовательских точках 6, 12 и 24 часа посттравматического периода (**рисунок 1**).

В миокарде низкоустойчивых к стрессу крыс, сердца которых извлекали через 6 часов после моделирования ушиба сердца, отмечался более высокий уровень индекса экспрессии маркера Beclin-1 ($Me_{OH-6} = 4,33$; $LQ_{OH-6} = 4,0$; $HQ_{OH-6} = 4,33$) в сравнении с высокоустойчивыми особями ($Me_{OB-6} = 3,66$; $LQ_{OB-6} = 3,33$; $HQ_{OB-6} = 3,66$) (**рисунок 1, а**). В подгруппах двенадцатичасового эксперимента экспрессия Beclin-1 не различалась и составляла $Me_{OB-12} = 4,0$; $LQ_{OB-12} = 3,66$; $HQ_{OB-12} = 4,0$ и $Me_{OH-12} = 4,0$; $LQ_{OH-12} = 3,66$; $HQ_{OH-12} = 4,0$ (**рисунок 1, б**), а в подгруппах с длительностью эксперимента 24 часа наблюдалось увеличение экспрессии маркера Beclin-1 у высокоустойчивых к стрессу животных ($Me_{OB-24} = 4,33$; $LQ_{OB-24} = 4,0$; $HQ_{OB-24} = 4,33$) по сравнению с низкоустойчивыми животными ($Me_{OH-24} = 3,66$; $LQ_{OH-24} = 3,66$; $HQ_{OH-24} = 4,0$) (**рисунок 1, с**).

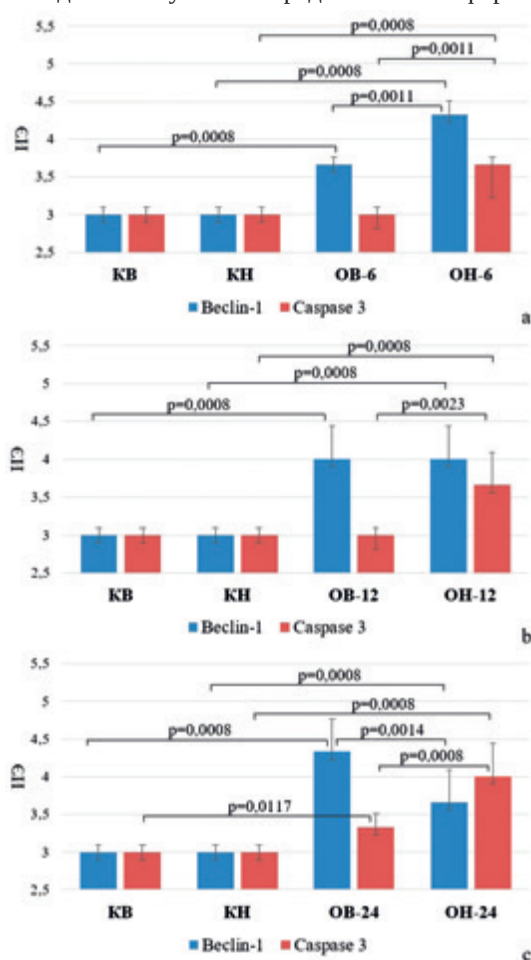
Качественная оценка экспрессии проаутофагического белка Beclin-1 в кардиомиоцитах крыс контрольной группы выявила отсутствие

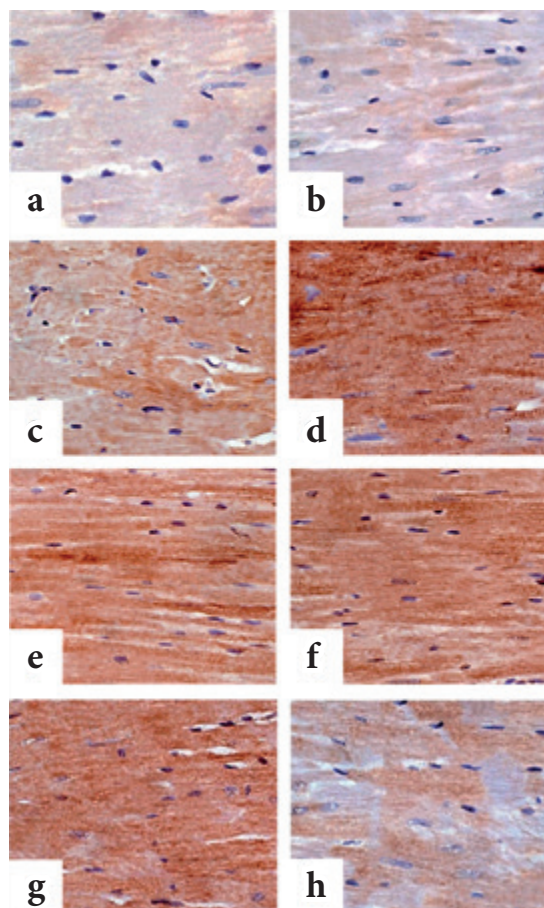
Рисунок 1.

Индексы экспрессии (ИЭ, абс. ед.) Beclin-1 и Caspase 3 в миокарде крыс с высокой (ОВ) и низкой (ОН) стрессоустойчивостью в исследовательских точках 6 (а), 12 (б) и 24 (с) часа посттравматического периода ушиба сердца в сравнении контрольными животными с высокой (КВ) и низкой (КН) стрессоустойчивостью.

Figure 1.

Expression indices (EI, absolute units) of Beclin-1 and Caspase 3 in the myocardium of rats with high (EH) and low (EL) stress resistance at 6 (a), 12 (b) and 24 (c) hours after the myocardial contusion in comparison with control animals with high (CH) and low (CL) stress resistance.



**Рисунок 2.**

Экспрессия белка Beclin-1 в миокарде крыс в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца. Продольный срез миокарда. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$. Примечание. а – подгруппа КВ; б – подгруппа КН; с – подгруппа ОВ-6; д – подгруппа ОН-6; е – подгруппа ОВ-12; ф – подгруппа ОН-12; г – подгруппа ОВ-24; h – подгруппа ОН-24.

Figure 2.

Expression of Beclin-1 after the myocardial contusion. Longitudinal section of the myocardium. Immunohistochemical staining, $\times 400$ magnification. a: control rats with high stress resistance; b: control rats with low stress resistance; c: 6 hours after the myocardial contusion, rats with high stress resistance; d: 6 hours after the myocardial contusion, rats with low stress resistance; e: 12 hours after the myocardial contusion, rats with high stress resistance; f: 12 hours after the myocardial contusion, rats with low stress resistance; g: 24 hours after the myocardial contusion, rats with high stress resistance; h: 24 hours after the myocardial contusion, rats with low stress resistance.

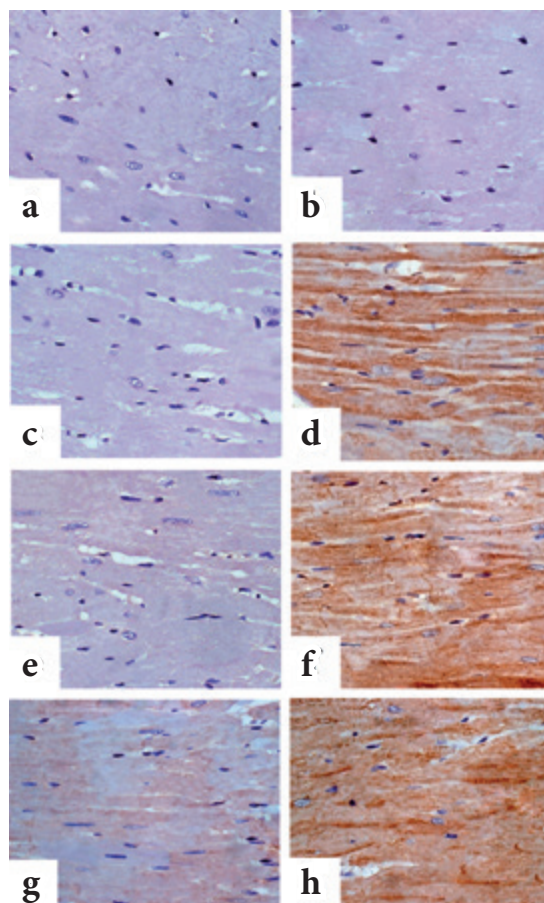
или незначительное цитоплазматическое окрашивание в виде неоднородных вкраплений коричневого цвета низкой интенсивности. Различий между низко- и высокоустойчивыми к стрессу особями контрольной группы (подгруппы КВ и КН) выявлено не было (**рисунок 2, а, б**). Через 6 часов после моделирования ушиба сердца в миокарде высокоустойчивых к стрессу крыс (подгруппа ОВ-6) отмечались отдельные фокусы с низкой и умеренной интенсивностью окрашивания (**рисунок 2, с**). Через 12 и 24 ч (подгруппы ОВ-12 и ОВ-24) иммуногистохимическая реакция представляла собой окрашивание умеренной или высокой интенсивности диффузного характера (**рисунок 2, е, г**). В подгруппе крыс с низкой стрессоустойчивостью и длительностью эксперимента 6 часов (подгруппа ОН-6) отмечалось равномерное цитоплазматическое окрашивание высокой интенсивности во всех полях зрения (**рисунок 2, д**). В подгруппах ОН-12 и ОН-24 наблюдался мозаичный характер окраски высокой и умеренной интенсивности (**рисунок 2, ф, h**). У всех животных после ушиба сердца, вне зависимости от уровня стрессоустойчивости, определялась тенденция к увеличению интенсивности окрашивания и количества положительно окрашенных кардиомиоцитов по направлению к эпикарду в зонах травматического повреждения.

Рисунок 3.

Экспрессия белка Caspase 3 в миокарде крыс в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца. Продольный срез миокарда. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$. Примечания. а – подгруппа КВ; б – подгруппа КН; с – подгруппа ОВ-6; д – подгруппа ОН-6; е – подгруппа ОВ-12; ф – подгруппа ОН-12; г – подгруппа ОВ-24; h – подгруппа ОН-24.

Figure 3.

Expression of caspase 3 after the myocardial contusion. Longitudinal section of the myocardium. Immunohistochemical staining, $\times 400$ magnification. a: control rats with high stress resistance; b: control rats with low stress resistance; c: 6 hours after the myocardial contusion, rats with high stress resistance; d: 6 hours after the myocardial contusion, rats with low stress resistance; e: 12 hours after the myocardial contusion, rats with high stress resistance; f: 12 hours after the myocardial contusion, rats with low stress resistance; g: 24 hours after the myocardial contusion, rats with high stress resistance; h: 24 hours after the myocardial contusion, rats with low stress resistance.



При иммуногистохимическом исследовании экспрессии проапоптотического белка Caspase 3 наблюдалось отсутствие маркера в контрольной группе, при этом различий между подгруппами выявлено не было ($Me_{KB,KN} = 3,0$; $LQ_{KB,KN} = 3,0$; $HQ_{KB,KN} = 3,0$). Также отмечалось отсутствие экспрессии маркера в подгруппах крыс с высокой стрессоустойчивостью в исследовательских точках 6 и 12 ч и незначительное увеличение его содержания в цитоплазме кардиомиоцитов в подгруппе с длительностью эксперимента 24 часа. В подгруппах низкоустойчивых к стрессу животных отмечалось постепенное нарастание показателей индекса экспрессии белка Caspase 3 в динамике посттравматического периода (**рисунок 1**).

Через 6 часов после травмы в кардиомиоцитах крыс с низкой стрессоустойчивостью уровень экспрессии проапоптотического белка Caspase 3 был значительно выше ($Me_{OH-6} = 3,66$; $LQ_{OH-6} = 3,66$; $HQ_{OH-6} = 4,0$) уровня экспрессии в подгруппе высокоустойчивых к стрессу особей ($Me_{OB-6} = 3,0$; $LQ_{OB-6} = 3,0$; $HQ_{OB-6} = 3,33$) (**рисунок 1, а**). Аналогичные данные были получены после исследования подгрупп с длительностью эксперимента 12 часов: в подгруппе низкоустойчивых травмированных животных индекс экспрессии составлял $Me_{OH-12} = 3,66$; $LQ_{OH-12} = 3,33$; $HQ_{OH-12} = 3,66$, а в подгруппе высокоустойчивых – $Me_{OB-12} = 3,0$; $LQ_{OB-12} = 3,0$; $HQ_{OB-12} = 3,33$ (**рисунок 1, б**). Через сутки после травмы в миокарде низкоустойчивых к стрессу животных также отмечался более высокий уровень экспрессии маркера ($Me_{OH-24} = 4,0$; $LQ_{OH-24} = 3,66$; $HQ_{OH-24} = 4,0$), чем у высокоустойчивых к стрессу животных ($Me_{OB-24} = 3,33$; $LQ_{OB-24} = 3,0$; $HQ_{OB-24} = 3,33$) (**рисунок 1, с**).

Качественная оценка экспрессии проапоптотического белка Caspase 3 в миокарде животных контрольной группы (подгруппы KB и KN), а также в подгруппах OB-6 и OB-12, показала отсутствие или неравномерное цитоплазматическое окрашивание низкой интенсивности (**рисунок 3, а, б, с, е**). Через 24 часа после травмы в миокарде высокоустойчивых к стрессу животных (OB-24) отмечалась положительная иммуногистохимическая реакция низкой интенсивности диффузного характера (**рисунок 3, г**). В подгруппах крыс с низкой стрессоустойчивостью в исследовательских точках 6 и 12 ч (OH-6 и OH-12) было выявлено равномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов умеренной интенсивности (**рисунок 3, д, ф**), а в группе с длитель-

ностью эксперимента 24 часа наблюдалась высокая интенсивность окраски (**рисунок 3, h**).

Обсуждение

По данным иммуногистохимического исследования была выявлена экспрессия проаутофагического белка Beclin-1 в миокарде после моделирования ушиба сердца, причем индекс экспрессии в подгруппах высокоустойчивых и низкоустойчивых к стрессу животных различался в разные сроки посттравматического периода. Содержание проапоптотического белка Caspase 3 в цитоплазме кардиомиоцитов после тупой травмы сердца также было повышено в сравнении с группой контроля, при этом индекс экспрессии у животных с низкой стрессоустойчивостью был выше, чем у высокоустойчивых к стрессу особей во всех исследовательских точках.

Проаутофагический белок Beclin-1 входит в состав фосфатидилинозитол-3-киназных комплексов класса III C1 и C2 (Phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K Class III C1 и C2), являясь их центральным каркасным компонентом и обеспечивая интеграцию сигналов для регуляции клеточного гомеостаза. При фосфорилировании PI3K Class III C1 продуцируется фосфатидилинозитол-3-фосфат (Phosphatidylinositol 3-phosphate, PtdIns3P), который посредством рекрутирования генов DFCP1 и WIPI запускает отделение изолирующей мембраны от эндоплазматического ретикулума для последующего формирования аутофагосомы. В свою очередь, PI3K Class III C2 участвует в процессе аутофагии на более поздних этапах, когда происходит слияние аутофагосомы и лизосомы [6, 21]. К факторам, которые могут способствовать запуску аутофагии посредством воздействия на внутриклеточные регуляторные комплексы mTOR (Mammalian target of rapamycin) и AMPK (Adenosinemonophosphate-activated protein kinase), относятся увеличение концентрации в цитоплазме активированных форм кислорода (АФК), Ca^{2+} , денатурировавших белков, а также гипоксия и уменьшение синтеза АТФ как следствие повреждения клеточных органелл [22]. Увеличение экспрессии белка Beclin-1 в опытной группе прямо свидетельствует об усилении аутофагического потока в кардиомиоцитах в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца и косвенно – об участии перечисленных факторов в запуске данной тканевой реакции в условиях повреждения.

Проапоптотический белок каспаза 3 представляет собой протеолитический фермент, который в исходном виде синтезируется как неактивный стабильный димер прокаспазы 3. При активации внутреннего (митохондриального) пути апоптоза происходит нарушение баланса антиапоптотического белка Bcl-2 и проапоптотического белка BAX на мембране митохондрий, что приводит к повышению ее проницаемости, утечке цитохрома С в цитоплазму и формированию апоптосомы, обеспечивающей димеризацию инициаторной каспазы 9, которая в итоге расщепляет прокаспазу 3 и переводит ее в активное состояние. Внешний путь апоптоза осуществляется через взаимодействие лигандов (FasL, TNF- α , TRAIL) с рецепторами смерти на клеточной мембране (Fas, TNF-R1, DR4, DR5), что приводит к рекрутированию адаптерных молекул (FADD, TRADD) и активации инициаторной каспазы 8, которая напрямую преобразует прокаспазу 3 в каспазу 3. Активированная эффекторная каспаза 3, являясь ключевым медиатором апоптоза, расщепляет ингибитор ДНК-азы и способствует фрагментации клеточной ДНК, после чего происходит формирование апоптотических телец и их утилизация фагоцитами. Инициация апоптоза может произойти из-за значительного стрессового воздействия на клетку вследствие гипоксии, энергодифицита, увеличения концентрации АФК и внутриклеточного Ca^{2+} , накопления поврежденных органелл и др. [23, 24]. Экспрессия белка Caspase 3 в кардиомиоцитах после моделирования ушиба сердца прямо свидетельствует об активации в миокарде апоптотических реакций в посттравматическом периоде и косвенно – об участии перечисленных факторов в запуске этой тканевой реакции в условиях повреждения.

Индекс экспрессии проаутофагического белка Beclin-1 у высокоустойчивых к стрессу крыс в динамике посттравматического периода экспериментального ушиба сердца постепенно увеличивается через 6, 12 и 24 часа после травмы, тогда как повышение экспрессии маркера апоптоза Caspase 3 наблюдается у данных особей только на сроке 24 часа (рисунки 4, а). Вероятно, преобладание процессов аутофагии над апоптозом у животных с высокой стрессоустойчивостью связано с относительно небольшой выраженностью воздействующих на клетку стрессовых факторов и, как следствие, не критическим повреждением кардиомиоцитов,

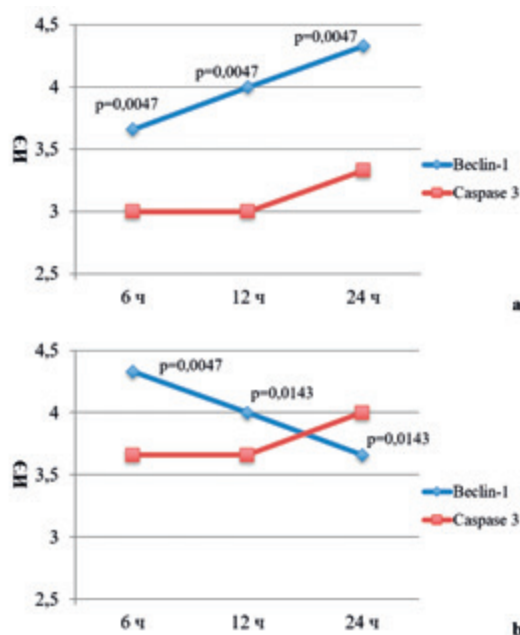


Рисунок 4. Индексы экспрессии (ИЭ, абс. ед.) проаутофагического белка Beclin-1 и проапоптотического белка Caspase 3 в миокарде высокоустойчивых (а) и низкоустойчивых (б) к стрессу крыс в посттравматическом периоде ушиба сердца. Статистическая значимость различий индексов экспрессии Beclin-1 по отношению к индексам экспрессии Caspase 3 выражена в абсолютных значениях p , рассчитанных методом рангового дисперсионного анализа Фридмана и конкордации Кендалла.

Figure 4. Expression indexes (EI, absolute units) of the pro-autophagic protein Beclin-1 and the pro-apoptotic protein Caspase 3 in the myocardium of highly (a) and low (b) stress-resistant rats in the post-traumatic period of cardiac contusion. The statistical significance of differences in Beclin-1 expression indices relative to Caspase 3 expression indices is expressed in absolute p values calculated by Friedman rank analysis of variance and Kendall concordance.

при котором аутофагия протекает эффективно и не приводит к запуску апоптоза, а низкий уровень активности каспазы в клетках, подвергающихся умеренному стрессу, может обеспечить им защиту от гибели [25].

Постепенное снижение экспрессии маркера Beclin-1 у низкоустойчивых к стрессу животных опытной группы в исследовательских точках 6, 12, 24 часа с одновременным нарастанием экспрессии маркера Caspase 3 и перекрестом кривых, отражающих их экспрессию, на сроке между 12 и 24 часами (рисунки 4, б) может свидетельствовать о смене аутофагических процессов на апоптотические в динамике посттравматического периода. Этот факт, вероятно, объясняется тем, что одинаковое по силе механическое воздействие вызывает у особей с низкой стрессоустойчивостью более значимое повреждение миокарда и способствует более выраженному клеточному стрессу, при котором реакции аутофагии становятся неэффективными и происходит запуск сигнального каскада апоптоза. Исходя из того, что феномены аутофагии и апоптоза являются стресс-ассоциированными тканевыми реакциями, можно полагать, что стрессоустойчивость организма влияет на выбор оптимальной программы клеточной гибели в условиях повреждения.

Вероятные сценарии активации сигнальных путей аутофагии и апоптоза в условиях экспериментального ушиба сердца у животных с различной устойчивостью к стрессу представлены на рисунке 5. Аутофагия и апоптоз вы-

зываются одними и теми же факторами/стимулами, однако при умеренном стрессовом воздействии запускается аутофагия, а при выраженном и продолжительном стрессе аутофагические реакции ингибируются различными клеточными механизмами, что в итоге приводит к активации апоптоза [10, 11]. Одним из таких механизмов является расщепление каспазами белка Beclin-1 на фрагменты, не обладающие аутофагической активностью, а образующийся при этом С-концевой фрагмент Beclin-1 способен усиливать высвобождение цитохрома С из митохондрий, обеспечивая петлю обратной положительной связи для апоптоза [6, 21]. Стоит отметить, что белок апоптоза BAX, локализующийся на митохондриальной мембране, облегчает расщепление Beclin-1 каспазами по Asp149, тем самым подавляя аутофагию [22]. Антиапоптотический белок Bcl-2 также способен угнетать аутофагические процессы, связываясь с Beclin-1 и нарушая образование им комплексов с Vps-34 и PI3K Class III C1 и C2 (рисунок 5). Однако данные о том, индуцирует ли ассоциация Bcl-2 и Beclin-1 апоптоз через снижение антиапоптотической активности Bcl-2, до сих пор остаются неоднозначными [25].

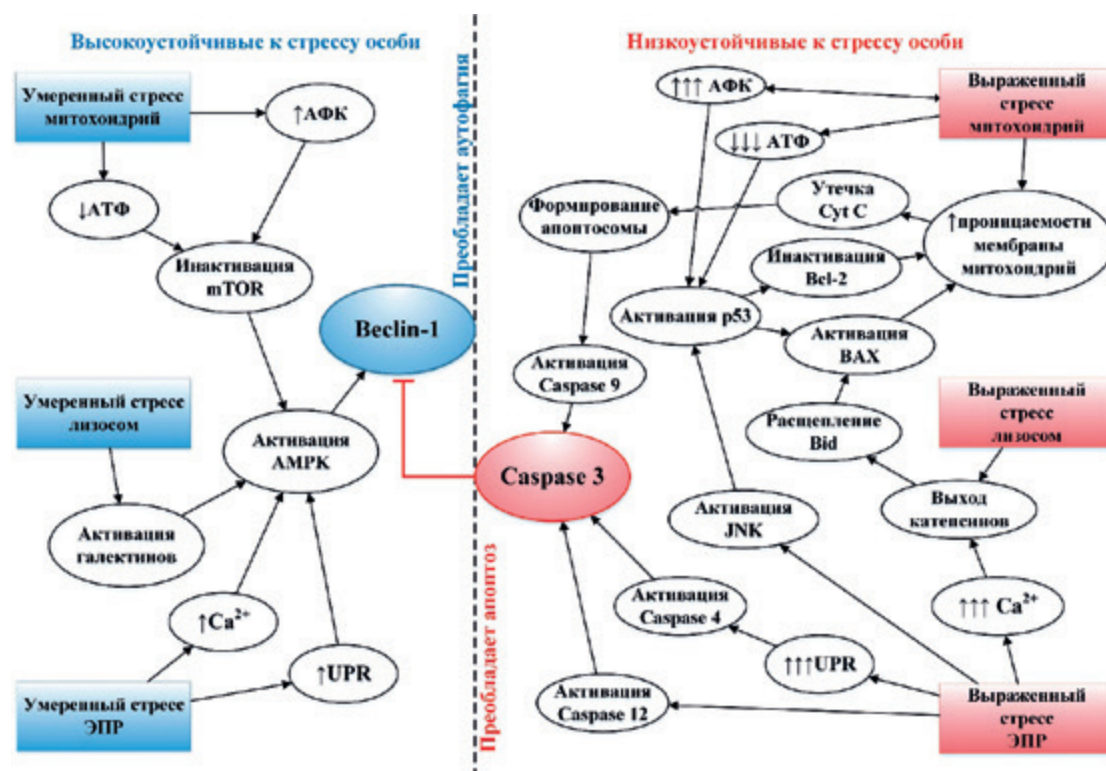
Кроме того, сигнальный путь JNK, активирующийся вследствие выраженного клеточного стресса, способствует фосфорилированию Bcl-2, что вызывает диссоциацию комплекса Bcl-2

и Beclin-1 и усиливает аутофагию, однако одновременно с этим JNK увеличивает активность проапоптотического белка BAX, проницаемость митохондриальной мембраны и выход цитохрома С в цитоплазму, обеспечивая индукцию апоптоза по внутреннему пути. JNK может запускать апоптоз и по внешнему пути, увеличивая взаимодействие между рецептором смерти Fas и FasL, опосредуя активацию инициаторной каспазы 8, а затем основной эффекторной каспазы 3 [26]. Более того, переключению клетки на программу апоптоза при выраженном повреждении ее компонентов могут способствовать: выход в цитоплазму катепсинов при повышении проницаемости лизосомальных мембран или при нарушении их целостности [27], активация каспазы 4 [28] и каспазы 12 из-за выраженного стресса эндоплазматического ретикула [29], которые также являются активаторами каспазы 3 (рисунок 5).

Таким образом, преобладание экспрессии проаутофагического белка Beclin-1 над экспрессией проапоптотического белка Caspase 3 у высокоустойчивых к стрессу животных во всех исследовательских точках посттравматического периода ушиба сердца (подгруппы ОВ-6, ОВ-12, ОВ-24) может свидетельствовать о менее выраженном структурном повреждении кардиомиоцитов и, как следствие, об оптимальной реализации каскада реакций аутофагии при

Рисунок 5. Предполагаемые механизмы реализации феноменов аутофагии и апоптоза в миокарде крыс с высокой и низкой устойчивостью к стрессу через 24 часа после экспериментального ушиба сердца. Рисунок авторов. Пояснения в тексте.

Figure 5. Involvement of autophagy and apoptosis in the myocardium of rats with high and low stress resistance 24 hours after the myocardial contusion. Рисунок авторов. Пояснения в тексте.



одновременном ингибировании апоптотических процессов, что может обеспечить выживаемость клеток посредством эффективной репарации. Постепенное снижение индекса экспрессии маркера Beclin-1 и нарастание индекса экспрессии маркера Caspase 3, вероятно, отражает превышение определенной степени повреждения клеток у травмированных особей с низкой стрессоустойчивостью (подгруппы ОН-6, ОН-12, ОН-24), что обуславливает запуск механизмов ингибирования аутофагии и активации сигнальных путей апоптоза.

Заключение

В зонах повреждения миокарда после экспериментального ушиба сердца происходит активация феномена аутофагии и запуск апоптотических процессов вне зависимости от стрессоустойчивости животных, что подтверждается наличием экспрессии соответствующих маркеров: маркеров Beclin-1 и Caspase 3. Однако выраженность и динамика экспрессии этих маркеров различается у животных с высокой и низкой устойчивостью к стрессу.

Так, показатель экспрессии Beclin-1 в миокарде животных с высокой стрессоустойчивостью в динамике посттравматического периода очевидно нарастает, что свидетельствует об увеличении аутофагического потока, а у особей с низкой устойчивостью к стрессу, напро-

тив, отмечается снижение уровней индекса экспрессии.

Направленность миокардиальной экспрессии проапоптотического белка Caspase 3 в динамике посттравматического периода ушиба сердца не различается у животных с высокой и низкой стрессоустойчивостью: и у высоко-, и у низкоустойчивых к стрессу крыс экспрессия маркера увеличивается в динамике, однако в подгруппах животных с высокой стрессоустойчивостью исходные показатели индекса экспрессии ниже, чем в подгруппах животных с низкой устойчивостью к стрессу.

Полученные данные позволяют предположить, что аутофагия как тканевая реакция адаптации проявляется при менее тяжелом повреждении миокарда в условиях тупой травмы сердца, что наблюдается у животных с высокой стрессоустойчивостью. При несостоятельности этого феномена у низкоустойчивых к стрессу особей и более тяжелом повреждении миокарда адаптивная роль аутофагии минимизируется и доминирующей тканевой реакцией становится апоптоз. Для окончательного вывода о роли – адаптивной или дезадаптивной – названных феноменов необходимо сопоставление приведенных в публикации результатов с полученными нами данными о сократительной функции сердца в динамике посттравматического ушиба сердца у животных с различной устойчивостью к стрессу.

Литература :

1. Weber B., Lackner I., Gebhard F., Miclau T., Kalbitz M. Trauma, a Matter of the Heart-Molecular Mechanism of Post-Traumatic Cardiac Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):737. <https://doi.org/10.3390/ijms22020737>
2. Ключникова Е.И., Корпачева О.В., Мозговой С.И., Золотов А.Н., Кононов А.В. Влияние стрессоустойчивости на экспрессию проаутофагического белка Beclin-1 в миокарде после экспериментального ушиба сердца. *Общая реаниматология*. 2023;19(6):54-61. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-54-61>
3. Tao L., Liu H.R., Gao F., Qu Y., Christopher T.A., Lopez B.L., Ma X.L. Mechanical traumatic injury without circulatory shock causes cardiomyocyte apoptosis: role of reactive nitrogen and reactive oxygen species. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;288(6):2811-2818. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01252.2004>
4. Yan Z., He J.L., Guo L., Zhang H.J., Zhang S.L., Zhang J., Wen Y.J., Cao C.Z., Wang J., Wang J., Zhang M.S., Liang F. Activation of caspase-12 at early stage contributes to cardiomyocyte apoptosis in trauma-induced secondary cardiac injury. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(4):367-377
5. Kalbitz M., Amann E.M., Bosch B., Palmer A., Schultze A., Pressmar J., Weber B., Wepler M., Gebhard F., Schrezenmeier H., Brenner R., Huber-Lang M. Experimental blunt chest trauma-induced myocardial inflammation and alteration of gap-junction protein connexin 43. *PLoS One*. 2017;12(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187270>
6. Gordy C., He Y.W. The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead? *Protein Cell*. 2012;3(1):17-27. <https://doi.org/10.1007/s13238-011-1127-x>
7. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol. Int.* 2019;43(6):582-592. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
8. Prerna K., Dubey V.K. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022;204:258-273. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.005>
9. Zhao G.X., Pan H., Ouyang D.Y., He X.H. The critical molecular interconnections in regulating apoptosis and autophagy. *Ann. Med.* 2015;47(4):305-315. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1040831>
10. Chen Y., Zhang W., Guo X., Ren J., Gao A. The crosstalk between autophagy and apoptosis was mediated by phosphorylation of Bcl-2 and beclin1 in benzene-induced hematotoxicity. *Cell Death Dis.* 2019;10(10):772. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2004-4>
11. Sukumaran P., Nascimento Da Conceicao V., Sun Y., Ahamad N., Saraviva L.R., Selvaraj S., Singh B.B. Calcium Signaling Regulates Autophagy and Apoptosis. *Cells*. 2021;10(8):2125. <https://doi.org/10.3390/cells10082125>
12. Takagi H., Matsui Y., Hirotani S., Sakoda H., Asano T., Sadoshima J. AMPK mediates autophagy during myocardial ischemia in vivo. *Autophagy*. 2007;3(4):405-407. <https://doi.org/10.4161/auto.4281>
13. Liu Q. Lentivirus mediated interference of Caspase-3 expression ameliorates the heart function on rats with acute myocardial infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(13):1852-1858.
14. Condorelli G., Roncarati R., Ross J. Jr., Pisani A., Stassi G., Todaro M., Trocha S., Drusco A., Gu Y., Russo M.A., Frati G., Jones S.P., Lefer D.J., Napoli C., Croce C.M. Heart-targeted overexpression of caspase3 in mice increases infarct size and depresses cardiac function. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A*. 2001;98(17):9977-9982. <https://doi.org/10.1073/pnas.161120198>

15. Matsui Y., Takagi H., Qu X., Abdellatif M., Sakoda H., Asano T., Levine B., Sadoshima J. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ. Res.* 2007;100(6):914-922. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000261924.76669.36>
16. He C., Zhu H., Li H., Zou M.H., Xie Z. Dissociation of Bcl-2-Beclin1 complex by activated AMPK enhances cardiac autophagy and protects against cardiomyocyte apoptosis in diabetes. *Diabetes* 2013;62(4):1270-1281. <https://doi.org/10.2337/db12-0533>
17. Кузнецов А.И., Васильева Т.А. Влияние тонуса симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на функцию кроветворных органов у собак с разной стрессовой чувствительностью. *Известия ОГАУ.* 2019;79(5):185-188.
18. Chrishtop V.V., Tomilova I.K., Rumyantseva T.A., Mikhaylenko E.V., Avila-Rodriguez M.F., Mikhaleva L.M., Nikolenko V.N., Somasundaram S.G., Kirkland C.E., Bachurin S.O., Aliev G. The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion. *Mol. Neurobiol.* 2020;57(7):3014-3026. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01930-5>
19. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И. Методика ранжирования крыс по стрессоустойчивости и определение объема выборки при экспериментальном ушибе сердца. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;4:120. <https://doi.org/10.17513/spno.31965>
20. Ключникова Е.И., Золотов А.Н., Корпачева О.В., Мозговой С.И., Храмых Т.П., Ермолаев П.А. Способ макроскопической паноптической визуализации очагов повреждения и расчета объема поврежденного миокарда при моделировании ушиба сердца. Патент РФ на изобретение №2799815 12.07.2023. Бюл. № 20. Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/c5/8d/a5/4b6bcd854efa54/RU2799815C1.pdf>. Ссылка активна на 17.04.2024.
21. Tran S., Fairlie W.D., Lee E.F. BECLIN1: Protein Structure, Function and Regulation. *Cells.* 2021;10(6):1522. <https://doi.org/10.3390/cells10061522>
22. Maejima Y., Isobe M., Sadoshima J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;95:19-25. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.10>
23. Asadi M., Taghizadeh S., Kaviani E., Vakili O., Taheri-Anganeh M., Tahamtan M., Savardashtaki A. Caspase-3: Structure, function, and biotechnological aspects. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2022;69(4):1633-1645. <https://doi.org/10.1002/bab.2233>
24. Eskandari E., Eaves C.J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J. Cell. Biol.* 2022;221(6):e202201159. <https://doi.org/10.1083/jcb.202201159>
25. Booth L.A., Tavallai S., Hamed H.A., Cruickshanks N., Dent P. The role of cell signalling in the crosstalk between autophagy and apoptosis. *Cell. Signal.* 2014;26(3):549-555. <https://doi.org/10.1016/j.cell-sig.2013.11.028>
26. Sui X., Kong N., Ye L., Han W., Zhou J., Zhang Q., He C., Pan H. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents. *Cancer Lett.* 2014;344(2):174-179. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.11.019>
27. Zhang Z., Pi R., Jiang Y., Ahmad M., Luo H., Luo J., Yang J., Sun B. Cathepsin B mediates the lysosomal-mitochondrial apoptosis pathway in arsenic-induced microglial cell injury. *Hum. Exp. Toxicol.* 2023;42:9603271231172724. <https://doi.org/10.1177/09603271231172724>
28. Kim S.J., Zhang Z., Hitomi E., Lee Y.C., Mukherjee A.B. Endoplasmic reticulum stress-induced caspase-4 activation mediates apoptosis and neurodegeneration in INCL. *Hum. Mol. Genet.* 2006;15(11):1826-1834. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl105>
29. Liu H., Wang Z., Nowicki M.J. Caspase-12 mediates carbon tetrachloride-induced hepatocyte apoptosis in mice. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(48):18189-18198. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18189>

References:

1. Weber B, Lackner I, Gebhard F, Miclau T, Kalbitz M. Trauma, a Matter of the Heart-Molecular Mechanism of Post-Traumatic Cardiac Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):737. <https://doi.org/10.3390/ijms22020737>
2. Klyuchnikova EI, Korpacheva OV, Mozgovoy SI, Zolotov AN, Kononov AV. Influence of Stress Resistance on Myocardial Expression of the Pro-Autophagic Protein Beclin-1 After Cardiac Contusion in Experimental Setting. *General Reanimatology.* 2023;19(6):54-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-6-54-61>
3. Tao L, Liu HR, Gao F, Qu Y, Christopher TA, Lopez BL, Ma XL. Mechanical traumatic injury without circulatory shock causes cardiomyocyte apoptosis: role of reactive nitrogen and reactive oxygen species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(6):2811-2818. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01252.2004>
4. Yan Z, He JL, Guo L, Zhang HJ, Zhang SL, Zhang J, Wen YJ, Cao CZ, Wang J, Wang J, Zhang MS, Liang F. Activation of caspase-12 at early stage contributes to cardiomyocyte apoptosis in trauma-induced secondary cardiac injury. *Sheng Li Xue Bao.* 2017;69(4):367-377.
5. Kalbitz M, Amann EM, Bosch B, Palmer A, Schultze A, Pressmar J, Weber B, Wepler M, Gebhard F, Schrezenmeier H, Brenner R, Huber-Lang M. Experimental blunt chest trauma-induced myocardial inflammation and alteration of gap-junction protein connexin 43. *PLoS One.* 2017;12(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187270>
6. Gordy C, He YW. The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead? *Protein Cell.* 2012;3(1):17-27. <https://doi.org/10.1007/s13238-011-1127-x>
7. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019;43(6):582-592. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
8. Prema K, Dubey VK. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding. *Int J Biol Macromol.* 2022;204:258-273. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.005>
9. Zhao GX, Pan H, Ouyang DY, He XH. The critical molecular interconnections in regulating apoptosis and autophagy. *Ann Med.* 2015;47(4):305-15. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1040831>
10. Chen Y, Zhang W, Guo X, Ren J, Gao A. The crosstalk between autophagy and apoptosis was mediated by phosphorylation of Bcl-2 and beclin1 in benzene-induced hematotoxicity. *Cell Death Dis.* 2019;10(10):772. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2004-4>
11. Sukumaran P, Nascimento Da Conceicao V, Sun Y, Ahamad N, Saraiva LR, Selvaraj S, Singh BB. Calcium Signaling Regulates Autophagy and Apoptosis. *Cells.* 2021;10(8):2125. <https://doi.org/10.3390/cells10082125>
12. Takagi H, Matsui Y, Hirotsu S, Sakoda H, Asano T, Sadoshima J. AMPK mediates autophagy during myocardial ischemia in vivo. *Autophagy.* 2007;3(4):405-407. <https://doi.org/10.4161/auto.4281>
13. Liu Q. Lentivirus mediated interference of Caspase-3 expression ameliorates the heart function on rats with acute myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(13):1852-1858.
14. Condorelli G, Roncarati R, Ross J Jr, Pisani A, Stassi G, Todaro M, Trocha S, Drusco A, Gu Y, Russo MA, Frati G, Jones SP, Lefer DJ, Napoli C, Croce CM. Heart-targeted overexpression of caspase3 in mice increases infarct size and depresses cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(17):9977-9982. <https://doi.org/10.1073/pnas.161120198>
15. Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, Levine B, Sadoshima J. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res.* 2007;100(6):914-922. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000261924.76669.36>
16. He C, Zhu H, Li H, Zou MH, Xie Z. Dissociation of Bcl-2-Beclin1 complex by activated AMPK enhances cardiac autophagy and protects against cardiomyocyte apoptosis in diabetes. *Diabetes.* 2013;62(4):1270-1281. <https://doi.org/10.2337/db12-0533>
17. Kuznetsov AI, Vasilyeva TA. Influence of the tonus of sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal system on the function of hepatogenic organs in dogs with different stress sensibility. *Izvestia Orenburg State Agrarian University.* 2019;79(5):185-188. (In Russ.).
18. Chrishtop VV, Tomilova IK, Rumyantseva TA, Mikhaylenko EV, Avila-Rodriguez MF, Mikhaleva LM, Nikolenko VN, Somasundaram SG, Kirkland CE, Bachurin SO, Aliev G. The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion. *Mol Neurobiol.* 2020;57(7):3014-3026. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01930-5>
19. Priymak AB, Korpacheva OV, Zolotov AN, Klyuchnikova EI. Method of ranking rats by stress resistance and determination of the sample volume in experimental heart injury. *Modern problems of science and education.* 2022;4:120. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31965>
20. Klyuchnikova EI, Zolotov AN, Korpacheva OV, Mozgovoy SI, Khramykh

- TP, Ermolaev PA. Method of macroscopic panoptic visualization of lesions and calculation of the volume of damaged myocardium when modeling a heart contusion. Patent of invention RUS №2799815 12.07.2023. Bull. №20. (In Russ.). Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/c5/8d/a5/4b6bcd854efa54/RU2799815C1.pdf>. Accessed: 22.04.2024.
21. Tran S, Fairlie WD, Lee EF. BECLIN1: Protein Structure, Function and Regulation. *Cells*. 2021;10(6):1522. <https://doi.org/10.3390/cells10061522>
22. Maejima Y, Isobe M, Sadoshima J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;95:19-25. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015>.
23. Asadi M, Taghizadeh S, Kaviani E, Vakili O, Taheri-Anganeh M, Tahamtan M, Savardashtaki A. Caspase-3: Structure, function, and biotechnological aspects. *Biotechnol Appl Biochem*. 2022;69(4):1633-1645. <https://doi.org/10.1002/bab.2233>
24. Eskandari E, Eaves CJ. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol*. 2022;221(6). <https://doi.org/10.1083/jcb.202201159>
25. Booth LA, Tavallai S, Hamed HA, Cruickshanks N, Dent P. The role of cell signalling in the crosstalk between autophagy and apoptosis. *Cell Signal*. 2014;26(3):549-555. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.11.028>
26. Sui X, Kong N, Ye L, Han W, Zhou J, Zhang Q, He C, Pan H. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents. *Cancer Lett*. 2014;344(2):174-179. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.11.019>
27. Zhang Z, Pi R, Jiang Y, Ahmad M, Luo H, Luo J, Yang J, Sun B. Cathepsin B mediates the lysosomal-mitochondrial apoptosis pathway in arsenic-induced microglial cell injury. *Hum Exp Toxicol*. 2023;42:9603271231172724. <https://doi.org/10.1177/09603271231172724>.
28. Kim SJ, Zhang Z, Hitomi E, Lee YC, Mukherjee AB. Endoplasmic reticulum stress-induced caspase-4 activation mediates apoptosis and neurodegeneration in INCL. *Hum Mol Genet*. 2006;15(11):1826-1834. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl105>.
29. Liu H, Wang Z, Nowicki MJ. Caspase-12 mediates carbon tetrachloride-induced hepatocyte apoptosis in mice. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18189-18198. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i48.18189>.

Сведения об авторах

Ключникова Евгения Игоревна, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).
Вклад в статью: проведение эксперимента, статистическая обработка, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-4606-3173

Корпачева Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: статистическая обработка, написание, редакция статьи.
ORCID: 0000-0001-6110-3933

Мозговой Сергей Игоревич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: проведение иммуногистохимического исследования, статистическая обработка, редакция статьи.
ORCID: 0000-0001-7200-7082

Золотов Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: проведение эксперимента, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-6775-323X

Кононов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: редакция статьи.
ORCID: 0000-0001-8607-7831

Authors

Dr. Evgenia I. Klyuchnikova, MD, PhD Student, Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments, performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4606-3173

Prof. Olga V. Korpacheva, MD, DSc, Head of the Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6110-3933

Prof. Sergei I. Mozgovoi, MD, DSc, Professor, Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments, performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7200-7082

Dr. Alexander N. Zolotov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6775-323X

Prof. Alexei V. Kononov, MD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8607-7831

Статья поступила: 20.03.2024 г.

Поступила после доработки: 01.05.2024 г.

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 20.03.2024

Received in revised form: 01.05.2024

Accepted: 30.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.1-77

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-20-27>

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА

ВЕЛИКАНОВА Е.А.*, СЕНОКОСОВА Е.А., ГЛУШКОВА Т.В., КРИВКИНА Е.О., АНТОНОВА Л.В.

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

Резюме

Цель. В условиях *in vitro* оценить цитотоксичность матриксов из поликапролактона и полиуретана.

Материалы и методы. Полимерные матриксы изготавливали методом электроспиннинга из 12% раствора поли(ε-капролактона) или 12% раствора полиуретана. Для изучения структуры поверхности на образцы матриксов наносили токопроводящее Au/Pd покрытие и исследовали с помощью сканирующего электронного микроскопа. Оценку цитотоксичности образцов матриксов проводили на культуре клеток линии Ea.hy 926, клетки высевали на поверхность матриксов и культивировали в течение 3 суток. Оценивали жизнеспособность клеточной культуры методом МТТ, пролиферативную активность клеток, плотность клеточной культуры. На аппарате xCelligence клетки культивировали в присутствии исследуемых образцов матриксов, оценивали динамику роста клеточной культуры в режиме реального времени.

Результаты. При анализе поверхности полимерных матриксов методом электронной микроскопии было показано, что матриксы из поликапролактона характеризуются большей вариабельностью толщины нитей и значительно большим размером пор. Нити полиуретана формируют плотное полотно с более ровной поверхностью. При проведении исследования в условиях прямого контакта клеток с материалом матриксы из PCL значительно превосходили по

биосовместимости матриксы из PU практически по всем исследованным показателям. По способности поддерживать адгезию клеток на поверхности матриксы из PCL не отличались от культурального пластика, составлявшего группу контроля; также были получены высокие значения жизнедеятельности клеток в тесте МТТ. Разница в уровне пролиферации клеток между матриксами была не настолько выраженной, при этом и PCL и PU матриксы значительно отличались от контроля. При проведении анализа в условиях непрямого контакта не было получено данных о цитотоксическом действии образцов матриксов.

Заключение. Матриксы из поликапролактона и полиуретана не проявляли цитотоксического действия и могут быть использованы для изготовления полимерных каркасов сосудистых протезов.

Ключевые слова: тканевая инженерия, протезы сосудов, цитотоксичность, полиуретан, поликапролактон, электроспиннинг.

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 Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от «30» сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного

Для цитирования:

Великанова Е. А., Сенокосова Е. А., Глушкова Т. В., Кривкина Е. О., Антонова Л. В. Оценка цитотоксичности полимерных матриксов, пригодных для изготовления сосудистых протезов малого диаметра. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 20-27. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-20-27>

*Корреспонденцию адресовать:

Великанова Елена Анатольевна, 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, E-mail: velikanova_ea@mail.ru
© Великанова Е. А. и др.

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

CYTOTOXICITY OF POLYMER SCAFFOLDS SUITABLE FOR MANUFACTURING OF SMALL-DIAMETER VASCULAR GRAFTS

ELENA A. VELIKANOVA *, EVGENIA A. SENOKOSOVA, TATIANA V. GLUSHKOVA,
EVGENIA O. KRIVKINA, LARISA V. ANTONOVA

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

Abstract

Aim. To evaluate the cytotoxicity of poly(ϵ -caprolactone) and polyurethane scaffolds in vitro.

Materials and Methods. Polymer scaffolds were made by electrospinning from a 12% solution of poly(ϵ -caprolactone) or a 12% solution of polyurethane. Surface structure was examined by scanning electron microscopy, whilst cytotoxicity was evaluated by seeding EA.hy 926 endothelial cells on scaffold surface for 72 hours. Cell culture viability and proliferation was assessed by MTT assay and by quantifying cell culture density. On the xCELLigence device, cells were cultured in the presence of the studied matrix samples, and the dynamics of cell culture growth was evaluated in real time.

Results. Poly(ϵ -caprolactone) scaffolds were characterised by a higher variability in the filament thickness and by a significantly larger pore size. Polyurethane filaments formed a dense web with a smoother surface. Poly(ϵ -caprolactone) scaffolds had significantly higher biocompatibility in comparison with polyurethane. Adhesion of cells to poly(ϵ -caprolactone) scaffolds did not differ from the cell culture plastic, and poly(ϵ -caprolactone) supported cell proliferation in the MTT test. Poly(ϵ -caprolactone) and polyurethane did not differ significantly in terms of inducing cell prolifer-

ation. Both poly(ϵ -caprolactone) and polyurethane scaffolds did not pose considerable cytotoxicity.

Conclusion. Poly(ϵ -caprolactone) and polyurethane scaffolds did not exhibit cytotoxic effects and can be used for manufacturing polymer scaffolds of vascular grafts.

Keywords: tissue engineering, vascular grafts, cytotoxicity, polyurethane, poly(ϵ -caprolactone), electrospinning.

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.

◀ English

For citation:

Elena A. Velikanova, Evgenia A. Senokosova, Tatiana V. Glushkova, Evgenia O. Krivkina, Larisa V. Antonova. Cytotoxicity of polymer scaffolds suitable for manufacturing of small-diameter vascular grafts. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2024;9(2): 20-27. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-20-27>

*Corresponding author:

Dr. Elena A. Velikanova, 6 Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: velikanova_ea@mail.ru

© Elena A. Velikanova, et al.

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний постоянно возрастает и продолжает удерживать одну из лидирующих позиций в структуре смертности во всем мире [1]. Одной из главных причин сердечно-сосудистых патологий является атеросклероз, приводящий к полной или частичной закупорке сосудов. В случае значимой окклюзии сосуда варианты лечения сводятся к хирургическим методам, подразумевающим замену пораженного сосуда или создание обходных шунтов [2]. Таким образом, разработка сосудистых протезов для реконструкции стенозированных сосудов остается актуальной.

В настоящее время золотым стандартом при проведении таких операций является использование аутологических сосудов, таких как подкожная вена или внутренняя грудная артерия. Однако из-за сопутствующих заболеваний или несоответствия диаметра сосудов использование собственных сосудов пациента не всегда возможно [3]. Поэтому продолжается поиск технологии создания синтетических протезов кровеносных сосудов.

В течение многих лет в клинической практике успешно используются протезы крупных кровеносных сосудов, изготовленные из политетрафторэтилена (Teflon) или полиэтилен-терефталата (Dacron), однако способы замены сосудов малого диаметра все еще остаются на стадии разработки [4, 5]. Основной проблемой синтетических протезов сосудов малого диаметра, препятствующей внедрению разработок в клинику, является их неудовлетворительная проходимость в долгосрочном периоде [3]. Причина того, что многолетние разработки в этой области пока не привели к окончательному успеху, заключается в большом количестве факторов, влияющих на эффективную регенерацию трансплантата [6].

Разработка тканеинженерных конструкторов предполагает в дальнейшем замещение каркаса клетками и тканями реципиента [7–9]. Таким образом, ключевым требованием к материалу каркаса, помимо его механических свойств, является его биосовместимость. Будущий трансплантат должен быть нетромбогенным, неиммуногенным, гемосовместимым и нецитотоксичным [10]. Данная работа посвящена оценке цитотоксичности полимерных материалов полиуретана и поликапролактона, предназначенных для изготовления сосудистых протезов малого диаметра.

Цель исследования

В условиях *in vitro* оценить цитотоксичность матриц из поликапролактона и полиуретана.

Материалы и методы

Изготовление полимерных матриц. Полимерные матрицы изготавливали методом электроспиннинга на приборе Nanon-01A (МЕСС, Япония) из 12% раствора поли(ε-капролактона) (PCL; Sigma-Aldrich, США) или 12% раствора полиуретана (PU, Tecoflex EG-80A; Lubrizol Advanced Materials, США), растворенных в хлороформе ХЧ (Вектон, Россия). При формировании матриц использовали следующие параметры электроспиннинга: напряжение 20 кВ, скорость вращения коллектора 200 об/мин, скорость подачи раствора 0,5 мл/час.

Сканирующая электронная микроскопия. На образцы матриц наносили токопроводящее Au/Pd покрытие при помощи вакуумной установки EM ACE200 (Leica Mikrosysteme GmbH, Австрия). Затем матрицы изучали на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума. Оценивали структуру поверхности.

Клеточная культура. Эксперимент проводили на культуре клеток линии Ea.hy 926. Клетки до и в течение всего эксперимента культивировали в питательной среде DMEM/F12 (Sigma-Aldrich, США), содержащей 1% HEPES буфера, 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich, США), 1% L-глутамина, 100 МЕ пенициллина, 0,1 мг/мл стрептомицина (Invitrogen, США), 0,1 мг/мл амфотерицина В и добавку НАТ (гипоксантин, аминоптерин, тимидин) (Sigma, США). Культуры клеток содержали в условиях CO₂ – инкубатора MCO-18AIC (Sanyo, Япония) при 37°C и 5% CO₂.

МТТ-тест. На дно лунок 24-луночного культурального планшета помещали образцы матриц из PCL и PU. На них расселяли клетки в количестве 50 000 ед./лунку, культивировали в течение 3 суток. В качестве контрольной группы использовали клетки, культивированные в лунках планшета. После окончания инкубации проводили исследование жизнеспособности клеток, адгезировавших на матрицах, методом МТТ с использованием коммерческого набора (MP13154; Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя; с реагентом МТТ клетки инкубировали в течение 4 часов. Затем культуральную среду с прореагировавшим реагентом переносили в лунки 96-луночного планшета и считывали.

вали оптическую плотность (ОП) на анализаторе Multiskan Sky (ThermoFisher Scientific, США) при $\lambda 540$ нм. Жизнеспособность клеток вычисляли по формуле:

$$\% \text{ жизнеспособности} = (\text{ОП}_{\text{попыт}} - \text{ОП}_{\text{бланк}}) / (\text{ОП}_{\text{контроль}} - \text{ОП}_{\text{бланк}}) * 100\%,$$

где ОП_{попыт} — оптическая плотность в лунках с экспериментальными образцами, ОП_{контроль} — оптическая плотность в лунках с контрольными образцами, ОП_{бланк} — оптическая плотность в лунках с чистым ДМСО.

Оценка пролиферативной активности. Образцы для анализа готовили как описано выше. Проводили оценку уровня пролиферативной активности клеток на с помощью набора Click-iT EdU Alexa Fluor 488 (MP10637, Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя. Ядра клеток дополнительно контрастировали DAPI (Thermo Fisher Scientific, США). Полученные препараты анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа ZOE (Bio-Rad). Подсчет клеток выполняли с помощью программы Image J 1.38 software (National Institutes of Health, Bethesda, США) в 10 различных полях зрения. Оценивали общее количество ядер клеток и количество ядер пролиферирующих клеток в поле зрения. Анализировали по 10 случайно выбранных полей зрения для каждого образца. Долю пролиферирующих клеток вычисляли как количество ядер пролиферирующих клеток / общее количество ядер клеток * 100 %. Плотность клеточной культуры оценивали в абсолютных значениях количества ядер клеток в поле зрения.

Real-time анализ клеточной культуры. Оценку динамики культивирования в реальном времени проводили с помощью системы xCelligence (Alamed, USA) в специализированных планшетах. На дно лунок планшетов рассевали клетки в количестве 10 000 кл./лунку, инкубировали в течение часа для осаждения и прикрепления клеток в ус-

ловиях, описанных выше. Затем в лунки помещали специальные вставки, в которые вносили образцы матриксов 0,5x0,5 см. Контрольную группу составили лунки с клетками, культивированными без присутствия образцов матриксов («контроль клеток») и лунки с добавлением исключительно культуральной среды («контроль среды»). Считывание клеточного индекса происходило автоматически в режиме реального времени каждые 15 минут в течение всего эксперимента. Общее время эксперимента составило 3 суток. Цитотоксическое действие исследуемых образцов оценивали по изменению динамики клеточного индекса.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prism. Данные представляли как медиану, 25 и 75 процентиля (Me (25%; 75%)). Сравнение различий между двумя группами проводили методом Манна-Уитни. Сравнение различий между несколькими группами проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса, коррекция на множественные сравнения осуществлялась с помощью алгоритма Бенджамини-Крюгера-Йекутили.

Результаты

При анализе поверхности полимерных матриксов методом электронной микроскопии было показано, что архитектура образцов, выполненных из PCL и PU, заметно отличалась (рисунок 1).

Матриксы из PCL были сформированы хаотично уложенными нитями, с большими порами между ними. Нити матрикса значительно варьировали по толщине, что в сочетании с особенностями их укладки обеспечивало образование довольно неровной поверхности. Напротив, нити из PU были более однородны по толщине, их укладка более мелкими петлями формировала ровную поверхность. Эти результаты подтверждаются данными количественного анали-

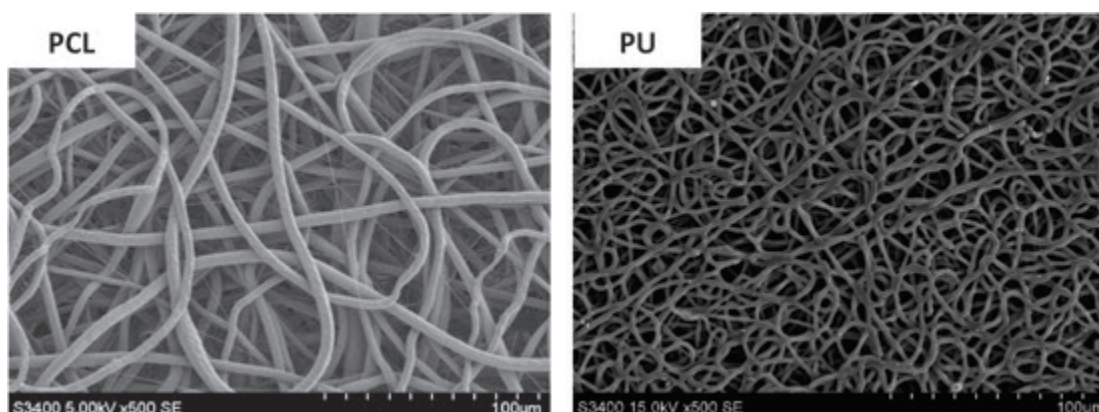


Рисунок 1. Сканирующая электронная микроскопия поверхности образцов полимерных матриксов.

Figure 1. Scanning electron microscopy of polymer scaffolds. Poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and polyurethane (PU).

за пористости матриксов. Размеры пор в матриксах из PCL были более чем в 2 раза больше, чем в матриксах из PU – 19,50 (16,20; 28,6) мкм и 9,050 (5,43; 11,60) соответственно ($p=0,001$).

При анализе результатов заселения клетками матриксов было показано, что по количеству клеток матрикса из PCL значимо ($p<0,05$) превышали матриксы из PU (**рисунок 2А**). В то же время не было обнаружено значимых различий между полимерными матриксами и контрольными образцами.

Аналогичная тенденция сохранялась при оценке жизнеспособности клеток методом МТТ (**рисунок 2Б**). После проведения теста уровень оптической плотности в образцах с матриксами PCL статистически значимо превышал таковой в образцах с матриксами из PU.

При анализе пролиферативной активности результаты немного отличались (**рисунок 2В, Г**). Так, отмечали небольшое повышение коли-

чества пролиферирующих клеток, адгезированных на матриксах из PCL, по сравнению с матриксами из PU, однако не было обнаружено статистически значимых различий между экспериментальными группами.

В то же время доля пролиферирующих клеток в контрольных образцах составляла около 80%, в 1,5 раза превышая значение данного показателя в экспериментальных группах ($p<0,05$).

При анализе динамики клеточного индекса в реальном времени не наблюдали признаков цитотоксического действия полимерных матриксов (**рисунок 3**). График роста всех исследуемых культур свидетельствовал о нормальной жизнеспособности клеток.

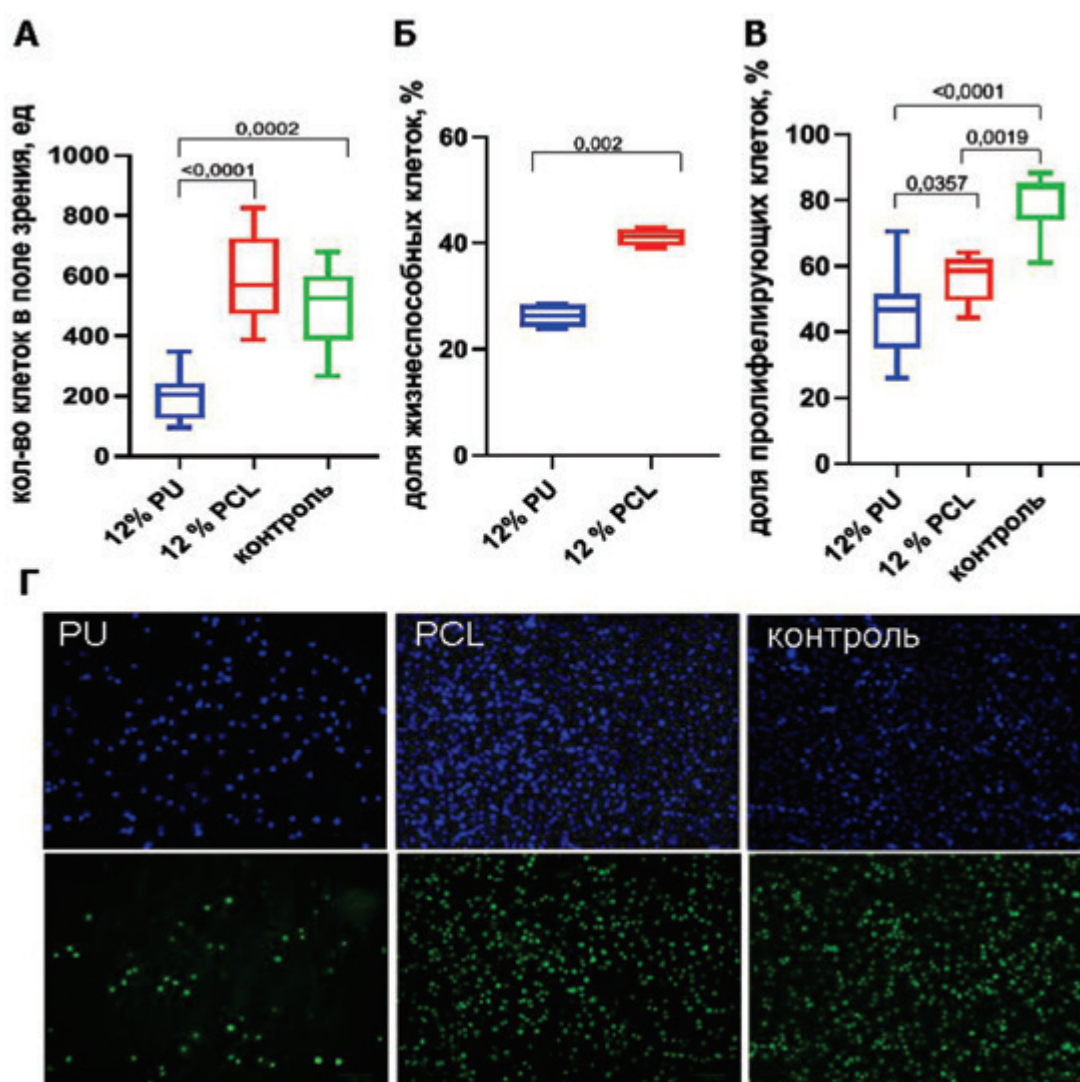
Обсуждение

Исследование биосовместимости является обязательным этапом разработки тканеинженерных конструктов. При изучении цитотоксично-

Рисунок 2.

Оценка биосовместимости полимерных матриксов. А – плотность клеточной культуры, Б – результаты МТТ-теста, В – результаты оценки пролиферативной активности, Г – репрезентативные микрофотографии окраски на пролиферацию, зеленый – ядра пролиферирующих клеток, синий – ядра всех клеток.

Figure 2. Assessment of polymer scaffold biocompatibility. А – endothelial cell culture density, В – viability and proliferation evaluated by MTT assay, С – evaluation of proliferation by 5-ethynyl-2'-deoxyuridine incorporation, D – representative images of proliferating cells visualised by 5-ethynyl-2'-deoxyuridine incorporation.



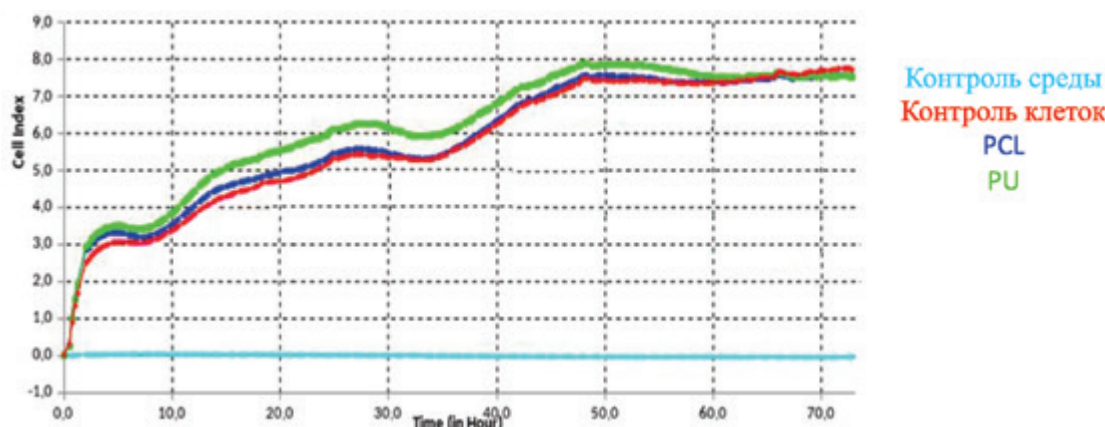


Рисунок 3. Динамика роста контрольной культуры клеток и клеток в присутствии полимерных матриц.

Figure 3. Endothelial cell growth on cell culture plastic (red), poly(ϵ -caprolactone) (PCL, blue) and polyurethane (green, PU).

сти материалов, предназначенных для имплантации в кровяное русло, стандарты ГОСТ предполагают проведение тестирования как в прямом контакте клеток с исследуемым материалом, так и в его присутствии [11]. Подобный протокол в сочетании с использованием нескольких методов оценки жизнеспособности клеток позволяет более полно оценить особенности взаимодействия материала с культурой клеток.

В нашем исследовании при проведении анализа в условиях непрямого контакта, при оценке культуры клеток в режиме реального времени, не было получено данных о цитотоксическом действии образцов матриц. Уровень клеточного индекса в экспериментальных группах в течение всего эксперимента, также как и кривая роста клеточной культуры, не отличались от контроля. Таким образом, можно заключить, что исследуемые полимерные матрицы из PCL и PU не выделяли в культуральную среду веществ с цитотоксическим действием.

При проведении исследования в условиях прямого контакта клеток с материалом результаты несколько отличались. Так, матрицы из PCL значительно превосходили по биосовместимости матрицы из PU практически по всем исследованным показателям. По способности поддерживать адгезию клеток на поверхности матрицы из PCL не отличались от культурального пластика, составлявшего группу контроля; этим, по-видимому, также объясняются высокие уровни значения жизнеспособности, полученные в тесте МТТ, результаты которого тесно связаны с плотностью клеточной культуры. Интересно, что при этом разница в уровне пролиферации клеток между матриксами была не настолько выраженной, при этом и PCL и PU матрицы значительно отличались от контроля.

Несмотря на несколько противоречивые результаты в проведенных исследованиях, можно

заключить, что матрицы из PCL и PU не обладают цитотоксичностью и могут быть использованы для разработки сосудистых протезов малого диаметра. В пользу этого говорят не только результаты культивирования клеток в присутствии матриц, показавшие отсутствие цитотоксического воздействия, но и достаточно высокие показатели пролиферативной активности клеток. Снижение количества клеток на поверхности полиуретановых матриц, по-видимому, свидетельствует не о токсическом действии материала, а о его недостаточной способности поддерживать адгезию клеток. В исследованиях показано, что полиуретан без дополнительной обработки обладает высокой гидрофобностью, что препятствует удержанию клеток на его поверхности [12]. Известно, что физические свойства синтетического материала, такие как гидрофобность, поверхностный заряд или шероховатость, имеют огромное значение в вопросе взаимодействия с клетками [13]. Управление этими свойствами посредством различных модификаций, в конечном счете, означает влияние на биосовместимость изготовленной из этого материала конструкции.

Таким образом, можно заключить, что PU может быть использован в качестве элементов каркаса для увеличения прочностных свойств тканеинженерной конструкции. При этом для его применения в качестве основного материала сосудистого протеза необходима модификация внутренней поверхности для поддержания адгезии клеток и стимулирования эндотелизации.

Заключение

Матрицы из поликапролактона и полиуретана не проявляли цитотоксического действия и могут быть использованы для изготовления полимерных каркасов сосудистых протезов.

Литература :

- Kitsuka T., Hama R., Ulziibayar A., Matsuzaki Y., Kelly J., Shinoka T. Clinical Application for Tissue Engineering Focused on Materials. *Biomedicines*. 2022;10(6):1439. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061439>
- Moore M.J., Tan R.P., Yang N., Rnjak-Kovacina J., Wise S.G. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials. *Trends Biotechnol.* 2022;40(6):693-707. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.11.003>
- Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeyssens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2016;22(1):68-100. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0100>
- Ren X., Feng Y., Guo J., Wang H., Li Q., Yang J., Hao X., Lv J., Ma N., Li W. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chem. Soc. Rev.* 2015;44(15):5680-742. <https://doi.org/10.1039/c4cs00483c>
- Антонова Л.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Тканеинженерные конструкции для нужд сердечно-сосудистой хирургии: возможности персонализации и перспективы использования. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2023;78(2):141-150. <https://doi.org/10.15690/vramn7578>
- 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>
- Di Francesco D., Pigliafreddo A., Casarella S., Di Nunno L., Mantovani D., Boccafocchi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. *Biomolecules*. 2023;13(9):1389. <https://doi.org/10.3390/biom13091389>
- Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):25-36. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>
- Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Yu., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the patency and regenerative potential of bio-degradable vascular prostheses of different polymer compositions in an ovine model. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(10):8540. <https://doi.org/10.3390/ijms24108540>
- Watanabe T., Sassi S., Ulziibayar A., Hama R., Kitsuka T., Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(2):236. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10020236>
- ГОСТ ISO 10993-5-2011. *Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro* [Электронный ресурс]. М.: Стандартинформ, 2024. Ссылка активна на 15.04.2024. <https://www.lamsystems-lto.ru/files/pdf/gost/10993-5-2011.pdf> GOST ISO 10993-5-2011. *Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 5. Tests for in vitro cytotoxicity* [Electronic version]. Moscow: Standartinform; 2024. (In Russ). Available at: <https://rotest.info/gost/001.011.100.020/gost-iso-10993-5-2011/>. Accessed: 15.04.2024.
- Чудинов В.С., Кондюрина И.В., Шардаков И.Н., Свистков А.Л., Осоргина И.В., Кондюрин А.В. Полиуретан для медицинского применения, модифицированный плазменно-ионной обработкой. *Биофизика*. 2018; 63(3):444-454. Chudinov VS, Shardakov IN, Svistkov AL, Kondyurina IV, Osorgina IV, Kondyurin AV. Polyurethane modified with plasma-ion implantation for medical applications. *Biophysics*. 2018; 63(3):444-454 (In Russ).
- Ferrari M., Cirisano F., Morán M.C. Mammalian Cell Behavior on Hydrophobic Substrates: Influence of Surface Properties. *Colloids Interfaces*. 2019;3(48). <https://doi.org/10.3390/colloids3020048>

References:

- Kitsuka T., Hama R., Ulziibayar A., Matsuzaki Y., Kelly J., Shinoka T. Clinical Application for Tissue Engineering Focused on Materials. *Biomedicines*. 2022;10(6):1439. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061439>
- Moore MJ, Tan RP, Yang N, Rnjak-Kovacina J, Wise SG. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials. *Trends Biotechnol.* 2022;40(6):693-707. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.11.003>
- Pashneh-Tala S, MacNeil S, Claeyssens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016;22(1):68-100. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2015.0100>
- Ren X, Feng Y, Guo J, Wang H, Li Q, Yang J, Hao X, Lv J, Ma N, Li W. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chem Soc Rev.* 2015;44(15):5680-742. <https://doi.org/10.1039/c4cs00483c>
- Antonova LV, Barbarash OL, Barbarash LS. Tissue-Engineered Constructions for the Needs of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization and Prospects for Use (Problem Article). *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2023;78(2):141-150. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/vramn7578>
- Tan W, Boodagh P, Selvakumar PP, 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>
- Di Francesco D, Pigliafreddo A, Casarella S, Di Nunno L, Mantovani D, Boccafocchi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. *Biomolecules*. 2023;13(9):1389. <https://doi.org/10.3390/biom13091389>
- Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, Krivkina EO, Velikanova EA, Matveeva VG, Glushkova TV, Elgudin YaL, Barbarash LS. In situ vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):25-36. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36>
- Antonova LV, Sevostyanova VV, Silnikov VN, Krivkina EO, Velikanova EA, Mironov AV, Shabaev AR, Senokosova EA, Khanova MYu, Glushkova TV, Akentieva TN, Sinitskaya AV, Markova VE, Shishkova DK, Lobov AA, Repkin EA, Stepanov AD, Kutikhin AG, Barbarash LS. Comparison of the patency and regenerative potential of bio-degradable vascular prostheses of different polymer compositions in an ovine model. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8540. <https://doi.org/10.3390/ijms24108540>
- Watanabe T, Sassi S, Ulziibayar A, Hama R, Kitsuka T, Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(2):236. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10020236>
- GOST ISO 10993-5-2011. *Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 5. Tests for in vitro cytotoxicity* [Electronic version]. Moscow : Standartinform; 2024. (In Russ). Available at: <https://rotest.info/gost/001.011.100.020/gost-iso-10993-5-2011/>. Accessed: 15.04.2024.
- Chudinov VS, Shardakov IN, Svistkov AL, Kondyurina IV, Osorgina IV, Kondyurin AV. Polyurethane modified with plasma-ion implantation for medical applications. *Biophysics*. 2018; 63(3):444-454 (In Russ).
- Ferrari M, Cirisano F, Morán MC. Mammalian Cell Behavior on Hydrophobic Substrates: Influence of Surface Properties. *Colloids Interfaces*. 2019;3(48). <https://doi.org/10.3390/colloids3020048>

Сведения об авторах

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

Вклад в статью: выполнение работ по клеточному эксперименту, анализ и интерпретация данных исследования, поиск литературы, анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-1079-1956

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: выполнение работ по клеточному эксперименту, анализ и интерпретация данных исследования, анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9430-937X

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: выполнение сканирующей электронной микроскопии, анализ и интерпретация данных исследования, описание соответствующего раздела статьи.

ORCID: 0000-0003-4890-0393

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

Вклад в статью: изготовление полимерных матриц, 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, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: руководитель исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Статья поступила: 20.02.2024 г.

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Elena A. Velikanova, PhD, Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments, performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1079-1956

Dr. Evgenia A. Senokosova, PhD, Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments, performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9430-937X

Dr. Tatiana V. Glushkova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments, performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-4890-0393

Ms. Evgenia O. Krivkina, MSc, Junior Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments.

ORCID: 0000-0002-2500-2147

Dr. Larisa V. Antonova, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell and Tissue Engineering, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Received: 20.02.2024

Accepted: 30.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК: 616.8-009.7-092.9

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-28-36>

СОДЕРЖАНИЕ цАМФ В МИТОХОНДРИЯХ КАРДИОМИОЦИТОВ У МЫШЕЙ C57BL/6 С МЕЛАНОМОЙ V16/F10 НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

ФРАНЦИЯНЦ Е.М.¹, БАНДОВКИНА В.А., НЕСКУБИНА И.В.¹, ШИХЛЯРОВА А.И.¹, КАПЛИЕВА И.В.¹, СУРИКОВА Е.И.¹, ПОГОРЕЛОВА Ю.А.¹, ЧЕРЯРИНА Н.Д.¹, ТРЕПИТАКИ Л.К.¹, ТОДОРОВ С.С.², УШАКОВА Н.Д.¹, ИШОНИНА О.Г.¹

¹ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель. Изучить влияние роста злокачественной опухоли на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ) у мышей обоего пола на уровень цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов.

Материалы и методы. Мыши линии C57BL/6 (n=336) распределены на группы: интактная группа (♂ n=21; ♀ n=21), контрольная группа (♂ n=21; ♀ n=21) – воспроизведение модели ХНБ, группа сравнения (♂ n=63; ♀ n=63) – мыши с меланомой V16/F10, основная группа (♂ n=63; ♀ n=63) – мыши, с ростом меланомы на фоне ХНБ. Через 1, 2 и 3 недели роста меланомы у животных исследуемых групп из кардиомиоцитов выделяли митохондрии методом дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA. В митохондриях кардиомиоцитов методом ИФА определяли концентрацию цАМФ (RayBio USA).

Результаты. При ХНБ уровень цАМФ в митохондриях снижался в 3,6 раза только у

самок. У животных группы сравнения уровень цАМФ повышался, начиная со 2 недели роста опухоли в среднем в 4 раза, тогда как в основной группе с 1-й недели в 2–4 раза, истощаясь к концу эксперимента.

Заключение. ХНБ оказывала влияние на содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у самок даже без опухолевого роста. В основной группе ХНБ стимулировала повышение уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у животных обоего пола на 1 неделю раньше, чем в группе сравнения и приводила к его полному истощению к 3 неделе эксперимента.

Ключевые слова: меланома V16/F10, мыши линии C57BL/6, цАМФ, митохондрии, сердце, хроническая нейрогенная боль

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Нескубина И.В., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н.Д., Трепитаки Л. К., Тодоров С. С., Ушакова Н. Д., Ишонина О. Г. Содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у мышей C57BL/6 с меланомой V16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 28-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-28-36>

*Корреспонденцию адресовать:

Франциянц Елена Михайловна, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, д. 63, E-mail: super.gormon@yandex.ru

© Франциянц Е.М. и др.

ORIGINAL RESEARCH

cAMP CONTENT IN MITOCHONDRIA OF CARDIOMYOCYTES IN C57BL/6 MICE WITH B16/F10 MELANOMA IN THE BACKGROUND OF CHRONIC NEUROPATHIC PAIN

ELENA M. FRANTSIYANTS¹, VALERIA A. BANDOVKINA^{1*}, IRINA V. NESKUBINA¹, ALLA I. SHIKHLYAROVA¹,
IRINA V. KAPLIEVA¹, EKATERINA I. SURIKOVA¹, YULIA A. POGORELOVA¹, NATALIA D. CHERYARINA¹,
LIDIA K. TREPITAKI¹, SERGEI S. TODOROV², NATALIA D. USHAKOVA¹, OKSANA G. ISHONINA¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the effect of malignant tumor growth on level of cAMP in mitochondria of cardiomyocytes in mice with chronic neuropathic pain.

Materials and Methods. C57BL/6 mice (n = 336) have been grouped as follows: intact mice (♂ n = 21; ♀ n = 21), mice with chronic neuropathic pain (♂ n = 21; ♀ n = 21), mice with melanoma B16/F10 (♂ n=63; ♀ n=63), and mice with melanoma B16/F10 and chronic neuropathic pain (♂ n=63; ♀ n=63). After 1, 2, and 3 weeks of the melanoma growth, cardiac mitochondria of abovementioned mice have been isolated by the centrifugation with the following measurement of cAMP.

Results. Chronic neuropathic pain has induced a 3.6-fold reduction in cAMP in cardiac mitochondria of female mice. In mice with melanoma B16/F10, cardiac cAMP showed 4-fold average increase from the 2nd week of the tumor growth, while in mice with melanoma B16/F10 and chronic neuropathic pain a 2-4-fold increase in cAMP was recorded

as soon as from the 1st week of tumor growth, eventually leading to the depletion of cAMP by the 3rd week of the experiment. Serum cAMP concentration did not correlate with the cAMP level in cardiac mitochondria and was reduced in both males and females.

Conclusion. Alterations in cAMP concentration in cardiac mitochondria were gender-specific, as female mice responded to a chronic neuropathic pain without other triggers. In mice with melanoma and chronic neuropathic pain, cAMP level raised significantly earlier than in mice without chronic neuropathic pain, resulting in full cAMP depletion by the 3rd week of the experiment.

Keywords: melanoma B16/F10, C57BL/6 strain, cAMP, mitochondria, heart, chronic neuropathic pain.

Funding

None declared.

Conflict of Interest

None declared.

◀ English

For citation:

Elena M. Frantsiyants, Valeria A. Bandovkina, Irina V. Neskubina, Alla I. Shikhlyarova, Irina V. Kaplieva, Ekaterina I. Surikova, Yulia A. Pogorelova, Natalia D. Cheryarina, Lidia K. Trepitaki, Sergei S. Todorov, Natalia D. Ushakova, Oksana G. Ishonina. cAMP Content in Mitochondria of Cardiomyocytes in C57BL/6 Mice with B16/F10 Melanoma in the Background of Chronic Neuropathic Pain. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 28-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-28-36>

*Corresponding author:

Dr. Elena M. Frantsiyants, 63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, E-mail: super.gormon@yandex.ru

© Elena M. Frantsiyants, et al.

Введение

Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) является диффундирующим внутриклеточным вторичным мессенджером, который играет ключевую роль в регуляции сердечной функции. В кардиомиоцитах генерация цАМФ, опосредованная бета-адренергическими рецепторами, регули-

рует хронотропию (частоту сердечных сокращений), инотропию (силу сокращения) и луситропию (расслабление) посредством опосредованного протеинкиназой А фосфорилирования белков [1]. Несмотря на использование ограниченного числа эффекторов, передача сигналов цАМФ является ведущей для множества физиологических процессов, начиная от пролиферации, дифферен-

цировки, метаболизма и контроля специализированных клеточных функций, таких как синаптическая передача и секреция гормонов, контроль возбуждения и сокращения сердца, передача болевых сигналов, транскрипция генов, митохондриальный гомеостаз и гибель клеток [2, 3]. Широкий диапазон физиологических реакций, вызванных различными стимулами, реализуется через цАМФ-зависимые пути благодаря компартментализации молекулы цАМФ в клетке, поскольку активируется только определенный пул протеинкиназ в разных внутриклеточных компартментах, а нарушение регуляции компартментализации цАМФ наблюдалось при сердечно-сосудистых заболеваниях, что подчеркивает важность надлежащего контроля локальной передачи сигналов цАМФ [1, 3].

Инфаркт миокарда остается наиболее значимой причиной смерти и инвалидности во всем мире [4]. Нарушение притока крови к миокарду приводит к острой и массивной гибели клеток, как следствие – к потере сократительной способности сердца, образованию коллагенового рубца и последующему прогрессирующему ремоделированию и сердечной недостаточности [5].

цАМФ является главным регулятором митохондриального метаболизма, но точный механизм его действия до сих пор остается неясным [6]. В физиологических условиях передача сигналов цАМФ играет ключевую роль в регуляции сердечной функции. Митохондрии обеспечивают энергию для сердечно-сосудистой функции, и передача сигналов цАМФ тесно связана с механизмом их действия [7, 8]. Активация цАМФ-зависимого внутриклеточного сигнального пути отражает адаптацию кардиомиоцитов к различным внеклеточным стимулам и запускает ряд специфических внутриклеточных эффекторов, которые обеспечивают правильный клеточный ответ. Следовательно, поддержание строго регулируемой передачи сигналов цАМФ в пространстве и времени важно [9]. Предполагают, что сигнальные пути цАМФ являются кардиозащитными в различных условиях [4].

Кардиологи сталкиваются с растущим числом онкологических больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). Исследования показали, что заболевания СССР и злокачественный процесс имеют общие факторы риска, такие как возраст, курение, диабет, ожирение и малоподвижный образ жизни, кроме того, сердечно-сосудистая или метаболическая токсичность противопухолевой терапии могут привести к острым и

хроническим заболеваниям СССР, при этом лечение сердечно-сосудистых осложнений представляет собой сложную задачу из-за атипичной картины, повышенного риска кровотечений и ишемии, а также худших исходов по сравнению с пациентами без злокачественных опухолей [10,11].

В эксперименте было показано, что развитие меланомы на фоне хронической нейрогенной боли приводит к развитию инфаркта миокарда у мышей [12]. Кроме того, было установлено, что коморбидная патология (сахарный диабет, хроническая нейрогенная боль), сопряженная со злокачественным процессом, усугубляет дисфункцию митохондрий кардиомиоцитов с дестабилизацией дыхательной цепи, опосредованной процессами свободнорадикального окисления [13].

Цель исследования

Изучение влияния роста злокачественной опухоли на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ) у мышей обоего пола на уровень цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов.

Материалы и методы

Работа выполнена на мышах линии C57BL/6 (n=336) 8-недельного возраста с начальной массой 21–22 г. Животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область) и содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), а также в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (№2 от 31.05.2018). Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

В работе использовали штамм мышинной меланомы B16/F10, полученный из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Трансплантация меланомы B16/F10 животным осуществлялась путем стандартного подкожного введения опухолевой взвеси под правую лопатку в объеме по 0,5 мл взвеси клеток в разведении 1:10 в физиологическом растворе.

Модель ХНБ воспроизводили наложением лигатуры на седалищный нерв с двух сторон под ксила-золетилловым наркозом. Для премедикации животным внутримышечно вводился «Ксила-зин» в концентрации 20 мг/мл в дозе 30 мкг/100 г, а спустя 10–15 минут – внутримышечно «Золетил-100» в дозе 15 мг/100г для введения животных в состояние наркоза [14].

Животные самцы и самки были распределены методом случайной выборки на следующие экспериментальные группы: интактная группа (σ n=21; φ n=21), контрольная группа (σ n=21; φ n=21) – воспроизведение ХНБ, группа сравнения (σ n=63; φ n=63) – мыши со стандартной подкожной трансплантацией меланомы B16/F10, основная группа (σ n=63; φ n=63) – мыши, которым воспроизводили модель ХНБ и через 3 недели после этого трансплантировали меланому B16/F10.

Декапитацию животных производили на гильотине, в основной группе и в группе сравнения в сроки: через 1, 2 и 3 недели роста меланомы. После декапитации у животных на льду быстро извлекали сердце и выделяли митохондрии по методу дифференциального центрифугирования [15] на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER,

USA. Методом ИФА определяли концентрацию цАМФ (RayBio USA).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Манна-Уитни, критический уровень значимости различий $p < 0,05$. В случае множественных сравнений использовали критерий Краскела-Уоллиса и апостериорные сравнения с помощью критерия Манна-Уитни с коррекцией критического уровня значимости ($p < 0,017$). Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты

Результаты определения уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов, выделенных из сердечной мышцы мышей обоего пола, представлены в **таблице 1**.

Выявлены половые особенности содержания цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у ин-

Группы / Groups	цАМФ (нг/мг белка) / cAMP ng/mg protein	
	Самцы / Male mice	Самки / Female mice
Интактные животные / Intact mice	0,19 $\pm$ 0,011	0,57 $\pm$ 0,042 $p_1 = 0,0000$
Группа контроля (ХНБ) / Mice with chronic neuropathic pain	0,21 $\pm$ 0,012	0,16 $\pm$ 0,008 $p_2 = 0,0000$
Группа сравнения / Mice with melanoma B16/F10		
1 неделя роста B16/F10 / Growth of B16/F10 melanoma, week 1	0,27 $\pm$ 0,017	0,55 $\pm$ 0,041
2 неделя роста B16/F10 / Growth of B16/F10 melanoma, week 2	1,79 $\pm$ 0,092 $p_2 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$	2,39 $\pm$ 0,126 $p_2 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$
3 неделя роста B16/F10 / Growth of B16/F10 melanoma, week 3	0,73 $\pm$ 0,057 $p_2 = 0,0000$ $p_4 = 0,0001$	0,52 $\pm$ 0,049 $p_4 = 0,0000$
Основная группа / Mice with melanoma B16/F10 and chronic neuropathic pain		
1 неделя роста B16/F10+ХНБ / CNP + Growth of B16/F10 melanoma + chronic neuropathic pain, week 1	0,87 $\pm$ 0,058 $p_3 = 0,0000$	0,34 $\pm$ 0,047 $p_3 = 0,0001$
2 неделя роста B16/F10+ХНБ / Growth of B16/F10 melanoma + chronic neuropathic pain, week 2	1,14 $\pm$ 0,059 $p_3 = 0,0000$ $p_4 = 0,0014$	1,59 $\pm$ 0,101 $p_3 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$
3 неделя роста B16/F10+ХНБ / Growth of B16/F10 melanoma + chronic neuropathic pain, week 3	0,02 $\pm$ 0,001 $p_3 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$	0,06 $\pm$ 0,005 $p_3 = 0,0000$ $p_4 = 0,0000$

Таблица 1.
Содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов мышей

Table 1.
cAMP content in the mitochondria of mouse cardiomyocytes

Примечания: B16/F10 – меланома B16/F10, ХНБ – хроническая нейрогенная боль. Статистически значимые различия: p_1 – между интактными самками и самцами; p_2 – по отношению к уровню в интактной группе; p_3 – по отношению к уровню в группе с хронической нейрогенной болью (контроль); p_4 – по отношению к уровню на предыдущем сроке исследования. Statistically significant differences: p_1 : $p < 0.05$ between intact females and males; p_2 – $p < 0.05$ as compared with the intact group; p_3 – relative to the level in the group with chronic neurogenic pain (control); p_4 – relative to the level at the previous study period.

тактных животных: у самок этот показатель был в 3 раза выше, чем у самцов. Межполовые различия в содержании цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов были отмечены и при воздействии ХНБ на организм животных. Так, у самцов уровень цАМФ не имел статистически значимых отличий от показателя у интактных мышей, тогда как у самок снижался в 3,6 раза.

Через 1 неделю самостоятельного роста меланомы B16/F10 не установлено изменений уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов животных обоего пола, а через две недели выявлено его повышение – у самцов в 9,4 раза, а у самок в 4,2 раза, по сравнению с показателями у интактных мышей. Через 3 недели в митохондриях кардиомиоцитов самцов мышей уровень цАМФ снизился относительно предыдущего срока исследования в 2,5 раза, но оставался в 3,8 раза выше показателей у интактных животных, в то время как у самок содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов снизилось в 4,6 раза, но не отличалось от показателей у интактных самок.

Через 1 неделю роста меланомы B16/F10 на фоне ХНБ показатель цАМФ возрос в митохондриях кардиомиоцитов самцов и самок в 4,1 раза и 2,1 раза соответственно относительно показателей у животных контрольной группы (с ХНБ). Через две недели содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов этих животных увеличилось в 1,3 раза и 4,7 раза соответственно относительно предыдущего срока исследования и оказалось в 5,4 раза и 10,0 раз выше показателей в митохондриях самцов и самок мышей группы контроля. Через три недели у самцов и самок мышей с ростом меланомы на фоне ХНБ установлено резкое падение уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов в 57 раз и 26,5 раза относительно предыдущего срока исследования, и в 10,5 раз и 2,7 раза соответственно по сравнению с показателями в группе контроля.

Согласно представленным результатам можно сказать, что обнаружена различная динамика содержания цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов мышей обоего пола при росте меланомы в самостоятельном варианте и на фоне ХНБ. В норме у интактных самок мышей в кардиомиоцитах были установлены более высокие концентрации цАМФ, по сравнению с самцами, а также при ХНБ в самостоятельном варианте. У самок состояние ХНБ способствовало снижению цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов. При самостоятельном росте меланомы (группа сравнения) изменение уровня цАМФ в митохондри-

ях у животных обоего пола выявлено только начиная со 2-й недели эксперимента. В основной группе, при росте меланомы на фоне ХНБ, повышение уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов происходило раньше, уже через одну неделю роста опухоли и к 3-й неделе было выявлено истощение, более выраженное у самцов.

Обсуждение

Известно, что цАМФ осуществляет функцию вторичного внутриклеточного посредника в ответ на действие первичных посредников, имеющих короткий период биodeградации, например, ряда гормонов и нейротрансмиттеров. Передача сигналов циклической аденозинмонофосфат-протеинкиназы А играет ключевую роль в нейропатической и воспалительной боли [16]. Основная цель цАМФ – активировать цАМФ-зависимое семейство ферментов, называемых протеинкиназой А. Сигнал цАМФ участвует в механизме митохондриально-зависимого апоптоза и играет важную роль во внутриклеточной передаче сигнала. Сигнальный путь цАМФ также играет важную роль в модулировании апоптотического ответа на различные стимулы, и изменения уровня клеточного цАМФ могут приводить к индукции или подавлению апоптоза в зависимости от типа клеток [17].

В настоящем исследовании была выявлена половая специфичность изменения уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов в ответ на ХНБ, в частности его снижение только у самок мышей. Известно, что половая принадлежность оказывает влияние на сердце, а исходная функция сердца более стабильна у женщин в пременопаузе, которые также имеют более низкий риск сердечных заболеваний по сравнению с мужчинами того же возраста [18]. В нашем исследовании установлено, что у интактных самок мышей в митохондриях кардиомиоцитов уровень цАМФ был выше, чем у самцов, а в ответ на ХНБ уровень цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов снижался только у самок, не изменяясь у самцов.

Известно, что эстрогены способны активировать цАМФ-зависимые пути и повышать сократительную способность сердца в нормальных условиях [19]. Однако в ответ на возрастающую потребность (например, упражнения, стресс и болезни, в том числе и ХНБ) женские сердца и миоциты сокращаются слабее, чем мужские. Возможное объяснение состоит в том, что эстрогены противодействуют функции катехоламинов [20], тем самым снижая внутриклеточные уровни цАМФ и подавляя высвобождение Ca^{2+} [21].

Caldwell J.L. et al. (2023) показали, что в сердцах мужчин цАМФ равномерно активировался в ответ на фармакологическую β -адренергическую стимуляцию. Напротив, женские сердца показали, что уровни цАМФ снижались быстрее в апикальных областях по сравнению с базальными, что было связано с неравномерными изменениями потенциала действия и заметными изменениями в направлении реполяризации [22].

Вероятно, возрастание уровня цАМФ митохондрий кардиомиоцитов в группе животных с самостоятельным вариантом роста меланомы B16 со второй недели эксперимента и в группе с ростом меланомы на фоне ХНБ с первой недели можно рассматривать как проявление опухолевого стресса. Исследования на животных показывают, что стресс может играть роль потенциального фактора в регуляции цАМФ и протеинкиназы А [23]. Если в группе мышей с самостоятельным вариантом роста меланомы опухолевый стресс можно отнести к острым, то в группе с сочетанным процессом острый стресс, связанный с перевивкой меланомы, возникает на фоне хронического стресса, ранее вызванного ХНБ. Полученные результаты об увеличении уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов мышей при самостоятельном росте меланомы со второй недели эксперимента и в митохондриях кардиомиоцитов мышей при росте меланомы на фоне ХНБ в первую и вторую недели мы склонны рассматривать как компенсаторный эффект, направленный на предотвращение гибели митохондрий и, естественно, кардиомиоцитов. Так, известно, что высокий уровень цАМФ в миокарде сначала благотворно воздействует на сердце при остром стрессе, однако хронически высокий уровень цАМФ способствует неблагоприятному ремоделированию сердца, гибели сердечных миоцитов, замещению фиброзом и прогрессирующему ухудшению сердечной функции (т.е. порочный круг сердечной недостаточности) [9].

Ранее нами в эксперименте было показано, что развитие меланомы на фоне ХНБ приводит к инфаркту миокарда у мышей, сопровождается кровоизлиянием, очагами некроза, разрывами отдельных клеток, очаговой инфильтрацией лейкоцитами, фибринозным некрозом стенок сосудов, расширением полости сердца. Подобные изменения сердечной мышцы не определялись при макроскопическом осмотре и морфологическом исследовании сердечной стенки при самостоятельном росте опухоли [12].

Мы предполагаем, что резкое падение уров-

ня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у животных основной группы через 3 недели эксперимента может быть связано с ишемией. Интересно, что ишемическое прекондиционирование первоначально увеличивает уровень цАМФ во время перемежающейся ишемии (т.е. в фазе предварительного кондиционирования), но позднее снижает накопление цАМФ во время устойчивой ишемии (т.е. основной фазы ишемии), возможно, из-за десенситизации β -адренорецепторов или компенсаторной активации фосфодиэстеразы [24]. Ранее было показано, что при самостоятельном росте меланомы, начиная именно со второй недели после трансплантации опухоли, в митохондриях кардиомиоцитов самок мышей отмечается снижение уровня АИФ как постепенный переход на гипоксический тип дыхания и выработку АТФ [13], который является предшественником цАМФ. Кроме того, дефицит АИФ приводит к более высокой чувствительности митохондрий к окислительному стрессу, как повреждающему фактору [25]. По-видимому, увеличение содержания цАМФ у мышей с самостоятельным ростом меланомы B16/F10 именно со второй недели опухолевого роста вызвано этим обстоятельством. При росте опухоли на фоне ХНБ происходит разобщение сопряженных процессов дыхания, фосфорилирования и реакции цАМФ: с первой недели после перевивки опухоли содержание АИФ в митохондриях кардиомиоцитов мышей резко возрастает, но при этом возрастает и уровень цАМФ.

Очевидно, разнонаправленные изменения уровня цАМФ через 3 недели эксперимента свидетельствуют об ослаблении компенсаторной функции, но достаточной для защиты митохондрий кардиомиоцитов от повреждения в группе животных с самостоятельным ростом меланомы, и о срыве адаптации и возникновении апоптического и/или некробиотического повреждения в группе с сочетанной патологией.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов изменяется у животных со злокачественной меланомой, а ХНБ, как коморбидное заболевание при опухолевом росте, стимулирует повышение уровня цАМФ в митохондриях кардиомиоцитов у животных обоего пола на одну неделю раньше, чем в группе сравнения, и приводит к его полному истощению к 3-й неделе эксперимента, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых нарушений.

Литература :

- Lin TY, Mai QN, Zhang H, et al. Cardiac contraction and relaxation are regulated by distinct subcellular cAMP pools. *Nat Chem Biol.* 2024;20(1):62-73. DOI: 10.1038/s41589-023-01381-8
- Wehbe N., Slika H., Mesmar J., Nasser S.A., Pintus G., Baydoun S., Badran A., Kobeissy F., Eid A.H., Baydoun E. The Role of Epac in Cancer Progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(18):6489. <https://doi.org/10.3390/ijms21186489>
- Robichaux W.G., Cheng X. Intracellular cAMP Sensor EPAC: Physiology, Pathophysiology, and Therapeutics Development. *Physiol. Rev.* 2018;98(2):919-1053. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2017>
- Khaliulin I., Ascione R., Maslov L.N., Amal H., Suleiman M.S. Preconditioning or Postconditioning with 8-Br-cAMP-AM Protects the Heart against Regional Ischemia and Reperfusion: A Role for Mitochondrial Permeability Transition. *Cells.* 2021;10(5):1223. <https://doi.org/10.3390/cells10051223>
- Rech L., Abdellatif M., Pöttler M., Stangl V., Mabotuwana N., Hardy S., Rainer P.P. Small molecule STING inhibition improves myocardial infarction remodeling. *Life Sci.* 2022;291:120263. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120263>
- Laudette M., Sainte-Marie Y., Cousin G., Bergonnier D., Belhabib I., Brun S., Formoso K., Laib L., Tortosa F., Bergoglio C., Marcheix B., Borén J., Lairez O., Fauconnier J., Lucas A., Mialet-Perez J., Moro C., Lezoualc'h F. Cyclic AMP-binding protein Epac1 acts as a metabolic sensor to promote cardiomyocyte lipotoxicity. *Cell death dis.* 2021;12(9):824. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04113-9>
- Chistiakov D.A., Shkurat T.P., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Ann. Med.* 2018;50(2):121-127. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1417631>
- Ould Amer Y., Hebert-Chatelain E. Mitochondrial cAMP-PKA signaling: what do we really know? *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2018;(1859):868-877. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2018.04.005>
- Colombe A.S., Pidoux G. Cardiac cAMP-PKA Signaling Compartmentalization in Myocardial Infarction. *Cells.* 2021;10(4):922. <https://doi.org/10.3390/cells10040922>
- Bers D.M. Going to cAMP just got more complicated. *J. Physiol.* 2007;583:415. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.140764>
- Tan Y.Q., Li J., Chen H.W. Epac, a positive or negative signaling molecule in cardiovascular diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2022;148:112726. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112726>
- Frantsiyants E.M., Nesukubina I.V., Shikhlyarova A.I., Yengibaryan M.A., Vashchenko L.N., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovalina V.A., Pogorelova Y.A. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry.* 2021;18:121-130. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.121130>
- Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлырова А.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021;2(3):13-22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2>
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Котиева И.М., Трепитаки Л.К., Сидоренко Ю.С. Влияние хронической нейрогенной боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2019;1(201):106-111. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1-106-111>
- Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1-1):22-8. EDN: <https://elibrary.ru/NHOOZX>
- Ma Y., Chen J., Yu D., Wei B., Jin H., Zeng J., Liu X. cAMP-PKA signaling is involved in regulation of spinal HCN channels function in diabetic neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 2021;750:135763. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135763>
- Signorile A., Santeramo A., Tamma G., Pellegrino T., D'Oria S., Lattanzio P., De Rasmio D. Mitochondrial cAMP prevents apoptosis modulating Sirt3 protein level and OPA1 processing in cardiac myoblast cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2017;1864(2):355-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.11.022>
- Trexler C.L., Odell A.T., Jeong M.Y., Dowell R.D., Leinwand L.A. Transcriptome and functional profile of cardiac myocytes is influenced by biological sex. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017;10:e001770. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.117.001770>
- Machuki J.O., Zhang H.Y., Geng J., Fu L., Adzika G.K., Wu L., Shang W., Wu J., Kexue L., Zhao Z., Sun H. Estrogen regulation of cardiac cAMP-L-type Ca (2+) channel pathway modulates sex differences in basal contraction and responses to beta2AR-mediated stress in left ventricular apical myocytes. *Cell Commun. Signal.* 2019;17:34. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0346-2>
- El-Battawy I., Zhao Z., Lan H., Schünemann J.D., Sattler K., Buljubasic F., Patocskai B., Li X., Yücel G., Lang S., Nowak D., Cyganek L., Bieback K., Utikal J., Zimmermann W.H., Ravens U., Wieland T., Borggreffe M., Zhou X.B., Akin I. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int. J. Cardiol.* 2018;254:195-202. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.007>
- Parks R.J., Bogachev O., Mackasey M., Ray G., Rose R.A., Howlett S.E. The impact of ovariectomy on cardiac excitation-contraction coupling is mediated through cAMP/PKA-dependent mechanisms. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2017;111:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.07.118>
- Caldwell J.L., Lee I.J., Ngo L., Wang L., Bahriz S., Xu B., Bers D.M., Navedo M.F., Bossuyt J., Xiang Y.K., Ripplinger C.M. Whole-heart multiparametric optical imaging reveals sex-dependent heterogeneity in cAMP signaling and repolarization kinetics. *Sci. Adv.* 2023;9(3):eadd5799. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add5799>
- Patra C., Foster K., Corley J.E., Dimri M., Brady M.F. Biochemistry, cAMP. 2023 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30571052
- Liu Y., Chen J., Fontes S.K., Bautista E.N., Cheng Z. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart. *Cardiovasc. res.* 2022;118(2):386-98. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab008>
- Bano D., Prehn J.H.M. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018;30:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>

References:

- Lin TY, Mai QN, Zhang H, et al. Cardiac contraction and relaxation are regulated by distinct subcellular cAMP pools. *Nat Chem Biol.* 2024;20(1):62-73. DOI: 10.1038/s41589-023-01381-8
- Wehbe N., Slika H., Mesmar J., Nasser SA, Pintus G, Baydoun S, Badran A, Kobeissy F, Eid AH, Baydoun E. The Role of Epac in Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6489. <https://doi.org/10.3390/ijms21186489>
- Robichaux WG, Cheng X. Intracellular cAMP Sensor EPAC: Physiology, Pathophysiology, and Therapeutics Development. *Physiol Rev.* 2018;98(2):919-1053. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2017>
- Khaliulin I, Ascione R, Maslov LN, Amal H, Suleiman MS. Preconditioning or Postconditioning with 8-Br-cAMP-AM Protects the Heart against Regional Ischemia and Reperfusion: A Role for Mitochondrial Permeability Transition. *Cells.* 2021;10(5):1223. <https://doi.org/10.3390/cells10051223>
- Rech L, Abdellatif M, Pöttler M, Stangl V, Mabotuwana N, Hardy S, Rainer PP. Small molecule STING inhibition improves myocardial infarction remodeling. *Life Sci.* 2022;291:120263. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120263>
- Laudette M, Sainte-Marie Y, Cousin G, Bergonnier D, Belhabib I, Brun S, Formoso K, Laib L, Tortosa F, Bergoglio C, Marcheix B, Borén J, Lairez O, Fauconnier J, Lucas A, Mialet-Perez J, Moro C, Lezoualc'h F. Cyclic AMP-binding protein Epac1 acts as a metabolic sensor to promote cardiomyocyte lipotoxicity. *Cell death dis.* 2021;12(9):824. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04113-9>
- Chistiakov DA, Shkurat TP, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Ann Med.* 2018;50(2):121-127. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1417631>
- Ould Amer Y, Hebert-Chatelain E. Mitochondrial cAMP-PKA

- signaling: what do we really know? *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018;(1859):868-877. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2018.04.005>
9. Colombe AS, Pidoux G. Cardiac cAMP-PKA Signaling Compartmentalization in Myocardial Infarction. *Cells.* 2021;10(4):922. <https://doi.org/10.3390/cells10040922>
 10. Bers DM. Going to cAMP just got more complicated. *J Physiol.* 2007;583:415. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.140764>
 11. Tan YQ, Li J, Chen HW. Epac, a positive or negative signaling molecule in cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:112726. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112726>
 12. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, Yengibaryan MA, Vashchenko LN, Surikova EI, Nemashkalova LA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, Pogorelova YA. Content of apoptosis factors and self-organization processes in the mitochondria of heart cells in female mice C57BL/6 under growth of melanoma B16/F10 linked with comorbid pathology. *Cardiometry.* 2021;18:121-130. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.121130>
 13. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Cheryarina ND, Surikova EI, Shikhlyarova AI, Bandovkina VA, Nemashkalova LA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kachesova PS, Kotieva IM, Morozova MI, Pogorelova YuA. Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in presence of comorbid pathology in experiment. *South Russian Journal of Cancer.* 2021;2(3):13-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2>
 14. Kit OI, Kotieva IM, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, Neskubina IV, Surikova EI, Cheryarina ND, Pogorelova JuA, Nemashkalova LA. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in male mice. *Bulletin of higher educational institutions. north caucasus region. Natural sciences.* 2019;1(201):106-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1-106-111>
 15. Egorova MV, Afanasyev SA. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *The siberian medical journal.* 2011;26(1-1):22-28. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/NHNOZX>
 16. Ma Y, Chen J, Yu D, Wei B, Jin H, Zeng J, Liu X. cAMP-PKA signaling is involved in regulation of spinal HCN channels function in diabetic neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2021;750:135763. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135763>
 17. Signorile A, Santeramo A, Tamma G, Pellegrino T, D'Oria S, Lattanzio P, De Rasmio D. Mitochondrial cAMP prevents apoptosis modulating Sirt3 protein level and OPA1 processing in cardiac myoblast cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(2):355-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.11.002>
 18. Trexler CL, Odell AT, Jeong MY, Dowell RD, Leinwand LA. Transcriptome and functional profile of cardiac myocytes is influenced by biological sex. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001770. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.117.001770>
 19. Machuki JO, Zhang HY, Geng J, Fu L, Adzika GK, Wu L, Shang W, Wu J, Kexue L, Zhao Z, Sun H. Estrogen regulation of cardiac cAMP-L-type Ca (2+) channel pathway modulates sex differences in basal contraction and responses to beta2AR-mediated stress in left ventricular apical myocytes. *Cell Commun Signal.* 2019;17:34. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0346-2>
 20. El-Battrawy I, Zhao Z, Lan H, Schünemann JD, Sattler K, Buljubasic F, Patocskaï B, Li X, Yücel G, Lang S, Nowak D, Cyganek L, Bieback K, Utikal J, Zimmermann WH, Ravens U, Wieland T, Borggreffe M, Zhou XB, Akin I. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int J Cardiol.* 2018;254:195-202. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.007>
 21. Parks RJ, Bogachev O, Mackasey M, Ray G, Rose RA, Howlett SE. The impact of ovariectomy on cardiac excitation-contraction coupling is mediated through cAMP/PKA-dependent mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;111:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.07.118>
 22. Caldwell JL, Lee IJ, Ngo L, Wang L, Bahriz S, Xu B, Bers DM, Navedo MF, Bossuyt J, Xiang YK, Ripplinger CM. Whole-heart multiparametric optical imaging reveals sex-dependent heterogeneity in cAMP signaling and repolarization kinetics. *Sci Adv.* 2023;9(3):eadd5799. <https://doi.org/10.1126/sciadv. add5799>
 23. Patra C, Foster K, Corley JE, Dimri M, Brady MF. Biochemistry, cAMP. 2023 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30571052
 24. Liu Y, Chen J, Fontes SK, Bautista EN, Cheng Z. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart. *Cardiovasc res.* 2022;118(2):386-98. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab008>
 25. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018;30:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>

Сведения об авторах

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

ORCID: 0000-0003-3618-6890

Бандовкина Валерия Ахтямовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: анализ и интерпретация данных, написание текста, итоговые выводы.

ORCID: 0000-0002-2302-8271

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: анализ и интерпретация данных, в написании первого варианта рукописи.

ORCID: 0000-0002-7395-3086

Шихлырова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Authors

Prof. Elena M. Frantsiyants, DSc, Professor, Chief Scientific Officer, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-3618-6890

Dr. Valeria A. Bandovkina, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2302-8271

Dr. Irina V. Neskubina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7395-3086

Prof. Alla I. Shikhlyarova, DSc, Professor, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-2943-7655

Dr. Irina V. Kaplieva, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3972-2452

Dr. Ekaterina I. Surikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

ORCID: 0000-0003-2943-7655

Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

ORCID: 0000-0002-3972-2452

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: статистический анализ результатов, подбор литературы.

ORCID: 0000-0002-4318-7587

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: проведение эксперимента, участие в получении и анализе данных.

ORCID: 0000-0002-2674-9832

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: участие в получении данных, подготовка рукописи к публикации.

ORCID: 0000-0002-3711-8155

Трепитакки Лидия Константиновна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: проведение эксперимента, участие в получении и анализе данных.

ORCID: 0000-0002-9749-2747

Тодоров Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии, руководитель морфологического отдела, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации» (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29).

Вклад в статью: участие в интерпретации данных, научное редактирование.

ORCID: 0000-0001-8476-5606

Ушакова Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: участие в интерпретации данных, научное редактирование

ORCID: 0000-0002-0068-0881

Ишонина Оксана Георгиевна, кандидат биологических наук, заведующая отделом подготовки и переподготовки специалистов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63).

Вклад в статью: статистический анализ результатов, подбор литературы

ORCID: 0000-0002-5300-1213

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-4318-7587

Dr. Yulia A. Pogorelova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments, performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-2674-9832

Dr. Natalia D. Cheryarina, MD, Technician, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments.

ORCID: 0000-0002-3711-8155

Dr. Lidia K. Trepitaki, PhD, Researcher, Laboratory of Cancer Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments, performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-9749-2747

Dr. Sergey S. Todorov, MD, DSc, Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Morphology Division, Rostov State Medical University (29, Nahichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8476-5606

Prof. Natalia D. Ushakova, MD, DSc, Professor, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Department of Critical Care Medicine, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0068-0881

Dr. Oksana G. Ishonina, PhD, Head of the Department of Training and Retraining, National Medical Research Centre for Oncology (63, 14 Liniya Street, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-5300-1213

Статья поступила: 29.12.2023 г.

Received: 29.12.2023

Поступила после доработки:

Received in revised form:

14.05.2024г.

14.05.2024

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Accepted: 30.05.2024

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

CC BY 4.0.

УДК 618.36-002-001.48-071

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-37-54>

ИСХОДЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ ПЛАЦЕНТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ. МНОГОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

РУДАКОВА И.С.^{1,2*}, ШИФМАН Е.М.^{3,4}, ТИХОВА Г.П.², АНДРИЯХОВА М.А.⁵, АРТЫМУК Н.В.⁶, БАГИЯНЦ В.А.⁷, БАРАКАЕВА Ф.Р.⁸, БАРИНОВ С.В.⁹, БАРКОВСКАЯ Н.А.¹⁰, БЕЛИНИНА А.А.⁵, БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е.¹¹, БИККУЖИН Р.В.², БУЛАВИНЦЕВА А.В.¹², БУХАРОВА Е.А.⁹, БУХТИН А.А.¹³, ВЕРВЕЙКО И.Г.¹⁴, ГОРОХОВСКИЙ В.С.¹⁵, ГУРБАНОВ Д.Е.¹⁶, ДЕГТЯРЁВ Е.Н.¹⁷, ЕЛИСЕЕВА К.Г.^{16,18}, ИВШИН А.А.², КАПУСТИН Р.В.⁸, КАТКОВА Н.Ю.¹⁹, КАРГИНА К.А.¹¹, КОХ П.В.²⁰, КУВЕРИН А.А.²¹, КУКЛИНА Л.В.⁹, КУЛИКОВ А.В.²², МАРОЧКО Т.Ю.⁶, МАРШАЛОВ Д.В.¹⁶, МИЛЯЕВА Н.М.²², ГОЛОВАЧУК А.А.²³, НАДЕЖИНА Е.С.²⁴, НОВИКОВА С.В.²⁵, ОВЕЧКИН С.В.²⁶, ПЕТРОВ А.В.^{27,28}, ПОЗДНЯКОВ И.М.²⁶, ПРОДАНЧУК Е.Г.⁹, ПЫЛАЕВА Н.Ю.²³, РЯЗАНОВА О.В.⁸, САВЕЛЬЕВА И.В.⁹, СЛЕТА А.А.¹³, СНЕЖКО В.Д.²⁹, ТУПИКИН М.Г.²⁰, УПРЯМОВА Е.Ю.²⁵, ЧЕРНЫЙ А.И.^{16,21}, ШИНДЯПИНА Н.В.^{16,18}, ШУЛЬМАН О.Б.^{27,28}

¹ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр», г. Петрозаводск, Россия

²ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, Россия

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁵КГУЗ «Алтайский краевой перинатальный центр», г. Барнаул, Россия

⁶ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

⁷ТАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург, Россия

⁹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

¹⁰ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр», г. Дзержинск, Россия

¹¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

¹²ГБУЗ РК «Симферопольская клиническая больница», г. Симферополь, Россия

¹³ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №1», г. Волжский, Россия

¹⁴КГБУЗ «Перинатальный центр Министерства здравоохранения Хабаровского края имени профессора Г.С. Постола», г. Хабаровск, Россия

¹⁵ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск, Россия

¹⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия

Для цитирования:

Рудакова И. С. , Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А., Артымук Н.В., Багиянц В.А., Баракаева Ф.Р., Баринов С.В., Барковская Н.А., Белинина А.А., Белокриницкая Т.Е., Биккужин Р.В. Булавиццева А.В., Бухарова Е.А., Бухтин А.А., Вербейко И.Г., Гороховский В.С. , Гурбанов Д.Е., Дегтярёв Е.Н., Елисеева К.Г., Ившин А.А., Капустин Р.В., Каткова Н.Ю., Каргина К.А., Кох П.В., Куверин А.А. , Куклина Л.В. , Куликов А.В., Марочко Т.Ю., Маршалов Д.В., Мильяева Н.М., Головачук А.А., Надежина Е.С., Новикова С.В., Овечкин С.В., Петров А.В., Поздняков И.М., Проданчук Е.Г., Пылаева Н.Ю., Рязанова О.В., Савельева И.В., Слета А.А., Снежко В.Д., Тупикин М.Г., Упрямова Е.Ю., Черный А.И., Шиндяпина Н.В., Шульман О.Б. Исходы преждевременной отслойки плаценты в зависимости от тяжести преэклампсии. Многоцентровое когортное наблюдательное ретроспективное исследование. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 37-54. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-37-54>

*Корреспонденцию адресовать:

Рудакова Ирина Сергеевна, 185002, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Сыктывкарская, д 9, E-mail: irinarudakova21@gmail.com
© Рудакова И. С.

- ¹⁷ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия
- ¹⁸ ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области», г. Саратов, Россия
- ¹⁹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Нижний Новгород, Россия
- ²⁰ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Красноярск, Россия
- ²¹ Перинатальный центр ГУЗ "Саратовская городская клиническая больница №8", г. Саратов, Россия
- ²² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия
- ²³ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия
- ²⁴ БУЗ ОО «Областной перинатальный центр», г. Омск, Россия
- ²⁵ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва, Россия
- ²⁶ ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр», г. Новосибирск, Россия
- ²⁷ ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница», г. Майкоп, Россия
- ²⁸ ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический перинатальный центр», г. Майкоп, Россия
- ²⁹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Преждевременная отслойка плаценты (ПОП) – тяжелое осложнение беременности, которое часто сопровождается преэклампсией (ПЭ) и досрочным родоразрешением.

Цель. Исследование особенностей материнских и неонатальных исходов у пациенток с ПОП в зависимости от степени тяжести ПЭ

Материалы и методы. В исследование включено 509 случаев ПОП с ПЭ из 22 медицинских центров 16 регионов Российской Федерации, которые были разделены на две группы: I группа исследуемая (n=369), в которую вошли пациентки с тяжелой ПЭ и ПОП, II группа сравнения (n=140) была представлена беременными с ПОП и умеренной ПЭ.

Результаты. Независимо от степени тяжести ПЭ, ПОП, происходила в среднем в 34 недели беременности. Среди неблагоприятных материнских исходов при ПОП в группе пациенток с тяжелой ПЭ статистически значимо чаще встречались коагулопатия (ОШ = 5,01; 95% ДИ 1,17–21,46) и доля near miss (ОШ = 2,95; 95% ДИ 1,22–7,08). Неонатальные исходы сопровождались высоким уровнем перинатальной смертности (12,8%) и неонатальной заболеваемости, обусловленной высокой частотой преждевременных родов (65%), асфиксии (64%) и гипотрофии новорожденных (40%). Статистически значимых различий неонатальных исходов в группе с тяжелой и умеренной ПЭ не было. Исключение – врожденные пороки развития – при тяжелой ПЭ аномалии плода диагностировались почти в 3 раза реже (ОШ = 0,32; 95% ДИ 0,13–0,79), по сравнению с группой умеренной ПЭ.

Заключение. В нашем исследовании степень тяжести ПЭ в отношении исходов новорожденных при ПОП не играла решающей роли, так как в обеих исследуемых группах была почти одинаково высокая частота заболеваемости и смертности. Материнские исходы при сочетании тяжелой ПЭ и ПОП были значимо хуже, по сравнению с группой пациенток с умеренной ПЭ.

Ключевые слова: преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, материнские исходы, неонатальные исходы.

Конфликт интересов

Рудакова И. С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А., Багиянц В.А., Баракаева Ф.Р., Баринов С.В., Барковская Н.А., Белинина А.А., Биккужин Р.В. Булавинцева А.В., Бухарова Е.А., Бухтин А.А., Вервейко И.Г., Гороховский В.С., Гурбанов Д.Е., Дегтярёв Е.Н., Елисеева К.Г., Ившин А.А., Капустин Р.В., Каткова Н.Ю., Каргина К.А., Кох П.В., Куверин А.А., Куikliна Л.В., Куликов А.В., Марочко Т.Ю., Маршалов Д.В., Милеева Н.М., Головачук А.А., Надежина Е.С., Новикова С.В., Овечкин С.В., Петров А.В., Поздняков И.М., Проданчук Е.Г., Пылаева Н.Ю., Рязанова О.В., Савельева И.В., Слета А.А., Снежко В.Д., Тупикин М.Г., Упрямова Е.Ю., Черный А.И., Шиндяпина Н.В., Шульман О.Б. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. – члены редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина»

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

OUTCOMES OF PLACENTAL ABRUPTION DEPENDING ON SEVERITY OF PRE-ECLAMPSIA: A MULTICENTRE COHORT OBSERVATIONAL RETROSPECTIVE STUDY

IRINA S. RUDAKOVA^{1,2*}, EFIM M. SHIFMAN^{3,4}, GALINA P. TIKHOVA², MARGARITA A. ANDRIYAKHOVA⁵, NATALIA V. ARTYMU⁶, VLADIMIR A. BAGIYANTS⁷, FERIDE R. BARAKAEVA⁸, SERGEY V. BARINOV⁹, NATALIA A. BARKOVSKAYA¹⁰, ANTONINA A. BELININA⁵, TATIANA E. BELOKRINITSKAYA¹¹, ROSTISLAV V. BIKKUZHIN², ANASTASIA V. BULAVINTSEVA¹², ELENA A. BUKHAROVA⁹, ALEXANDER A. BUKHTIN¹³, IRINA G. VERVEIKO¹⁴, VADIM S. GOROKHOVSKIY¹⁵, DOVLET E. GURBANOV¹⁶, EVGENY N. DEGTYAREV¹⁷, KARINA G. ELISEEVA^{16,18}, ALEXANDER A. IVSHIN², ROMAN V. KAPUSTIN⁸, NADEZHDA YU. KATKOVA¹⁹, KRISTINA A. KARGINA¹¹, POLINA V. KOKH²⁰, ALEXEY A. KUVERIN²¹, LARISA V. KUKLINA⁹, ALEXANDER V. KULIKOV²², TATIANA YU. MAROCHKO⁶, DMITRY V. MARSHALOV¹⁶, NATALIA M. MILYAEVA²², ANASTASIA A. GOLOVACHUK²³, EVGENIA S. NADEZHINA²⁴, SVETLANA V. NOVIKOVA²⁵, SERGEY V. OVECHKIN²⁶, ALEXEY V. PETROV^{27,28}, IVAN M. POZDNYAKOV²⁶, EVGENY G. PRODANCHUK⁹, NATALIA YU. PYLAEVA²³, OKSANA V. RIAZANOVA⁸, IRINA V. SAVELYEVA⁹, ANNA A. SLETA¹³, VERA D. SNEZHKO²⁹, MIKHAIL G. TUPIKIN²⁰, EKATERINA YU. UPRYAMOVA²⁵, ALEXEY I. CHERNYI^{16,21}, NATALIA V. SHINDYAPINA^{16,18}, OLEG B. SHULMAN^{27,28}

¹Gutkin Republican Perinatal Center, Petrozavodsk, Russian Federation

²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵Altai State Clinical Perinatal Centre, Barnaul, Russian Federation

⁶Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

⁷Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

⁸Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

⁹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁰Dzerzhinsk Perinatal Center, Dzerzhinsk, Russian Federation

¹¹Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

¹²Simferopol Clinical Hospital, Simferopol, Russian Federation

¹³Volgograd Regional Clinical Perinatal Center, Volzhsky, Russian Federation

¹⁴Postol Perinatal Center, Khabarovsk, Russian Federation

¹⁵Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

¹⁶Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

¹⁷Mukhin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹⁸Saratov Clinical Perinatal Center, Saratov, Russian Federation

¹⁹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

²⁰Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russian Federation

²¹Perinatal Center of the Saratov City Clinical Hospital #8, Saratov, Russian Federation

²²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

²³Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

For citation:

Irina S. Rudakova, Efim M. Shifman, Galina P. Tikhova, Margarita A. Andriyakhova, Natalia V. Artymuk, Vladimir A. Bagiyants, Feride R. Barakaeva, Sergey V. Barinov, Natalia A. Barkovskaya, Antonina A. Belinina, Tatiana E. Belokrinitskaya, Rostislav V. Bikkuzhin, Anastasia V. Bulavintseva, Elena A. Bukharova, Alexander A. Bukhtin, Irina G. Verveiko, Vadim S. Gorokhovskiy, Dovlet E. Gurbanov, Evgeny N. Degtyarev, Karina G. Eliseeva, Alexander A. Ivshin, Roman V. Kapustin, Nadezhda Yu. Katkova, Kristina A. Kargina, Polina V. Kokh, Alexey A. Kuverin, Larisa V. Kuklina, Alexander V. Kulikov, Tatiana Yu. Marochko, Dmitry V. Marshalov, Natalia M. Milyaeva, Anastasia A. Golovachuk, Evgenia S. Nadezhina, Svetlana V. Novikova, Sergey V. Ovechkin, Alexey V. Petrov, Ivan M. Pozdnyakov, Evgeny G. Prodanchuk, Natalia Yu. Pylaeva, Oksana V. Riazanova, Irina V. Savelyeva, Anna A. Sleta, Vera D. Snezhko, Mikhail G. Tupikin, Ekaterina Yu. Upryamova, Alexey I. Chernyi, Natalia V. Shindyapina, Oleg B. Shulman. Outcomes of placental abruption depending on severity of pre-eclampsia: a multicentre cohort observational retrospective study. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2024;9(2): 37-54. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-37-54>

***Corresponding author:**

Dr. Irina S. Rudakova, 9, Syktyvkarskaya Street, Petrozavodsk, 185002, Republic of Karelia, Russian Federation, E-mail: irinarudakova21@gmail.com
© Irina S. Rudakova, et al.

²⁴Omsk Regional Perinatal Center, Omsk, Russian Federation

²⁵Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

²⁶Novosibirsk City Clinical Perinatal Center, Novosibirsk, Russian Federation

²⁷Maikop City Clinical Hospital, Maikop, Russian Federation

²⁸Adyghea Republican Clinical Perinatal Center, Maikop, Russian Federation

²⁹Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. Placental abruption is a severe complication of pregnancy, which is often accompanied by pre-eclampsia and early delivery. Here we aimed to study maternal and neonatal outcomes in patients with placental abruption depending on the severity of pre-eclampsia.

Materials and Methods. The study included 509 patients with placental abruption and pre-eclampsia from 22 medical centers in 16 regions of the Russian Federation, which were divided into two groups: patients with placental abruption and severe pre-eclampsia ($n = 369$) and patients with placental abruption and moderate pre-eclampsia ($n = 140$).

Results. Regardless of the severity of pre-eclampsia, average term of placental abruption was 34 weeks of pregnancy. Among the adverse maternal outcomes in patients with placental abruption and severe pre-eclampsia were coagulopathy (OR = 5.01; 95% CI = 1.17–21.46) and near miss proportion (OR = 2.95; 95% CI = 1.22–7.08) which were significantly more common as compared to a moderate pre-eclampsia. Neonatal outcomes were accompanied by a high perinatal mortality (12.8%) and neonatal morbidity due to a high prevalence of premature birth (65%), asphyxia (64%), and small for gestational age (40%). Groups with severe and moderate pre-eclampsia had no statistically significant differences in neonatal outcomes, excepting congenital malformations which were found less frequently (OR = 0.32; 95% CI 0.13–0.79) in severe pre-eclampsia.

Conclusion. Severity of pre-eclampsia did not

affect neonatal outcomes in women with placental abruption. Maternal outcomes were significantly worse in patients with severe pre-eclampsia in comparison with those with moderate pre-eclampsia.

Keywords: placental abruption, pre-eclampsia, maternal outcomes, neonatal outcomes.

Conflict of Interest

Irina S. Rudakova, Efim M. Shifman, Galina P. Tikhova, Margarita A. Andriyakhova, Vladimir A. Bagiyants, Feride R. Barakaeva, Sergey V. Barinov, Natalia A. Barkovskaya, Antonina A. Belina, Rostislav V. Bikkuzhin, Anastasia V. Bulavintseva, Elena A. Bukharova, Alexander A. Bukhtin, Irina G. Verveiko, Vadim S. Gorokhovskiy, Dovlet E. Gurbanov, Evgeny N. Degtyarev, Karina G. Eliseeva, Alexander A. Ivshin, Roman V. Kapustin, Nadezhda Yu. Katkova, Kristina A. Kargina, Polina V. Kokh, Alexey A. Kuverin, Larisa V. Kuklina, Alexander V. Kulikov, Tatiana Yu. Marochko, Dmitry V. Marshalov, Natalia M. Milyaeva, Anastasia A. Golovachuk, Evgenia S. Nadezhina, Svetlana V. Novikova, Sergey V. Ovechkin, Alexey V. Petrov, Ivan M. Pozdnyakov, Evgeny G. Prodan-chuk, Natalia Yu. Pylaeva, Oksana V. Riazanova, Irina V. Savelyeva, Anna A. Sleta, Vera D. Snezhko, Mikhail G. Tupikin, Ekaterina Yu. Upryamova, Alexey I. Chernyi, Natalia V. Shindyapina, and Oleg B. Shulman declare no conflicts of interest. Natalia V. Artymuk and Tatiana E. Belokrinitskaya are members of the “Fundamental and Clinical Medicine” Editorial Board.

Funding

None declared.

Введение

Преждевременная отслойка плаценты (ПОП) – редкая акушерская патология с высоким риском материнских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Преэклампсия (ПЭ) также является тяжелым акушерским осложнением [3] и считается одним из наиболее значимых факторов риска ПОП. [1]. В некоторых публикациях последних лет анализировались материнские и неонатальные исходы при ПОП в зависимости от наличия ПЭ [4–6]. Однако вопрос влия-

ния тяжелой преэклампсии на ПОП и исходы беременности остается открытым.

Цель

Исследование особенностей материнских и неонатальных исходов у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты в зависимости от степени тяжести преэклампсии.

Материалы и методы

Научным комитетом Ассоциации акушер-

ских анестезиологов-реаниматологов был разработан и утвержден дизайн многоцентрового когортного обсервационного ретроспективного исследования, в котором приняли участие 22 медицинских центра из 16 субъектов Российской Федерации.

В конце 2021 г. был начат сбор и регистрация клинических данных историй родов, происходивших за период с 2016 г по 2021 г. Общее число случаев ПОП – 1594. В исследование были включены 509 беременных с ПЭ, которых разделили на две группы: I группа – исследуемая (n=369), в которую вошли пациентки с тяжелой ПЭ и ПОП, II группа – сравнения (n=140) была представлена беременными с ПОП и умеренной ПЭ.

Критерии включения: женщины, на момент родоразрешения которых была диагностирована ПОП и ПЭ с одноплодной беременностью при сроке 22 недели и более, без ограничений по возрасту и паритету.

Критерии исключения: преждевременное излитие околоплодных вод, родовая деятельность, аномалии прикрепления плаценты: предлежание и низкая плацентация, многоплодная беременность, COVID-19, вирус идентифицирован непосредственно перед возникновением ПОП.

Методы статистического анализа данных

На первом этапе анализа статистическая обработка данных включала методы описательной статистики, в том числе расчет средних значений и стандартных отклонений для показателей числового типа, а также абсолютных и относительных частот для показателей категориального и дихотомического типов. Для каждого потенциального фактора риска оценивался эффект его влияния на исход путем расчета соответствующего отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для оценки статистической значимости межгруппового различия частот применялся непара-

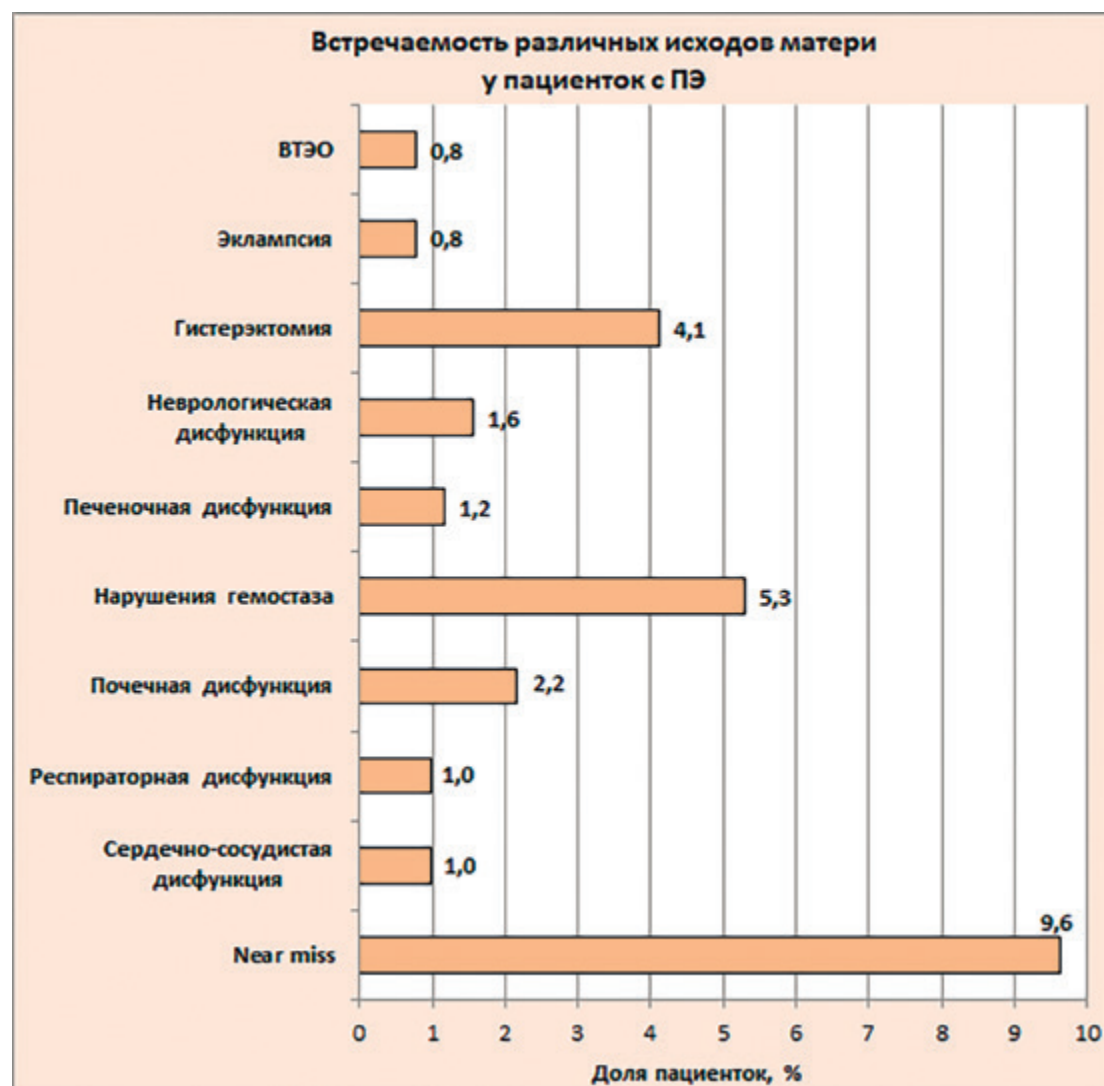


Рисунок 1.
Встречаемость различных исходов матери (%) у пациенток с ПОП и ПЭ.

Figure 1.
Maternal outcomes (%) in patients with placental abruption and pre-eclampsia.

метрический критерий χ^2 . Уровень статистической значимости межгруппового различия и полученных ОШ был принят равным 0,05.

Результаты

Общее число пациенток с ПЭ составило 509 человек, 31,9% от общей выборки беременных с ПОП ($n=1594$). Диагноз преэклампсии и степени ее тяжести выставлен в соответствии с диагностическими критериями клинических рекомендаций МЗ РФ. [7]. Из 509 пациенток с

ПОП и ПЭ тяжелую форму имели 369 беременных (72,2%), умеренную 140 женщин (27,8%).

1. Исходы матери

В нашей выборке беременных с ПОП и ПЭ был достаточно высокий процент тяжелой материнской заболеваемости – 9,6%. При этом примерно в половине случаев регистрировалась коагулопатия, требующая выполнения гистерэктомии, а у четверти пациенток диагностировалось нарушение функции почек (**рисунок 1, таблица 1**).

Таблица 1.
Материнские исходы у пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ ($n = 509$).

Table 1.
Maternal outcomes in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia ($n = 509$).

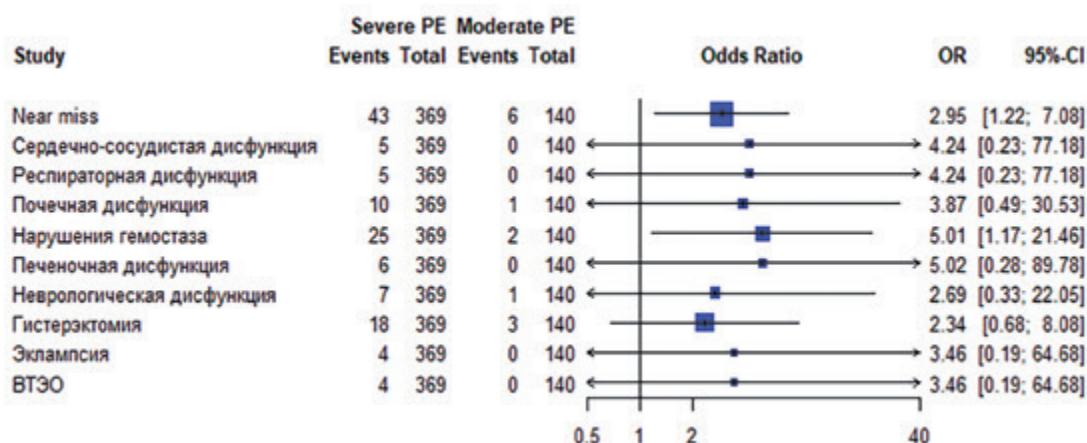
Исходы матери Maternal outcomes	Тяжелая ПЭ Severe pre-eclampsia	Умеренная ПЭ Mild pre-eclampsia	P
Near miss	43 (11,7)	6 (4,3)	0,012
Сердечно-сосудистая дисфункция/ Cardiovascular dysfunction	5 (1,4)	0	0,160
Респираторная дисфункция/ Respiratory dysfunction	5 (1,4)	0	0,160
Почечная дисфункция/ Renal dysfunction	10 (2,7)	1 (0,7)	0,165
Нарушения гемостаза/ Hemostasis disorders	25 (6,8)	2 (1,4)	0,015
Печеночная дисфункция/ Liver dysfunction	6 (1,6)	0	0,133
Неврологическая дисфункция/ Neurological dysfunction	7 (1,9)	1 (0,7)	0,331
Гистерэктомия / Hysterectomy	18 (4,9)	3 (2,1)	0,157
Эклампсия / Eclampsia	4 (1,1)	0	0,213
Венозные тромбозмболические осложнения / Venous thromboembolism	4 (1,1)	0	0,213

Среди неблагоприятных материнских исходов между группами с тяжелой и умеренной ПЭ статистически значимо различалась только доля near miss ($p=0,012$) и нарушения гемостаза ($p=0,015$) (**таблица 1**). Однофакторный анализ, проведенный методом логистической регрессии, показал, что тяжелая ПЭ является фактором риска развития состояния near miss. При тяжелой ПЭ риск этого состояния возрастает

почти в 3 раза (**рисунок 2**), а также нарушение гемостаза – при тяжелой ПЭ риск возрастает в 5 раз. Оба эффекта статистически значимы. Риск остальных исходов матери при тяжелой ПЭ возрастает от 2,24 до 4,24 раза, но эти отношения шансов не достигли статистической значимости ввиду крайне низкой частоты данных исходов у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ (**рисунок 2,3**).

Рисунок 2.
Материнские исходы у пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ.

Figure 2.
Maternal outcomes in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia.



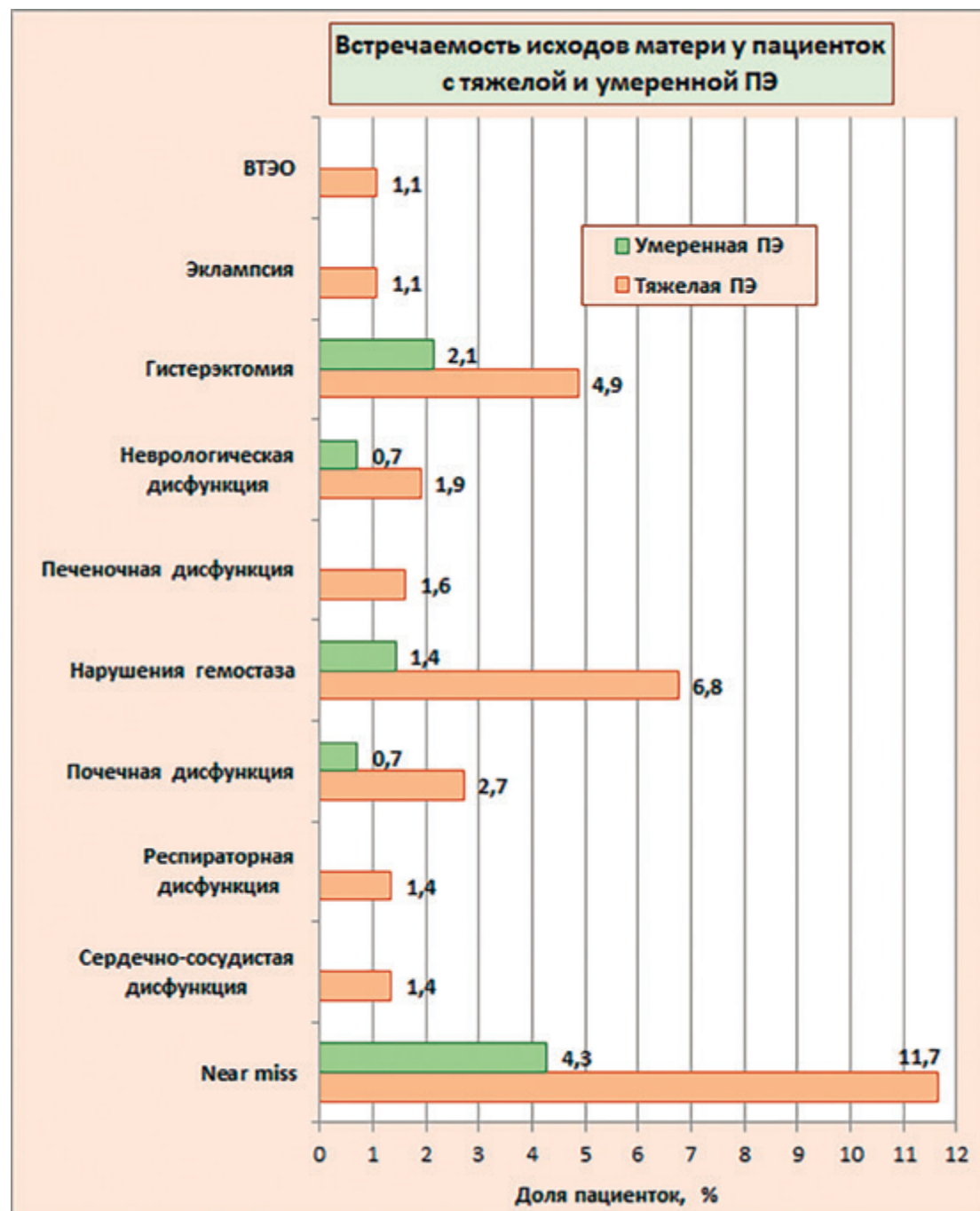


Рисунок 3. Сравнение различных исходов матери (%) у пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ.

Figure 3. Comparison of maternal outcomes (%) in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia.

Можно предположить, что более высокая частота коагулопатии и гистерэктомии у пациенток с тяжелой ПЭ может быть связана с различным объемом кровопотери в исследуемой и контрольной группе. Однако статистической значимости средние величины кровопотери не имели, в обеих группах медиана не превышала 1000 мл (**таблица 2**). Вероятно, причиной гистерэктомии явилась коагулопатия, а не массивное кровотечение. Статистически значимо между указанными группами различались средние значения веса, ИМТ и ОЦК (**таблицы 2 и 2.1**). Исходный вес у бе-

ременных с тяжелой ПЭ существенно ниже, чем у пациенток с умеренной ПЭ. Возможно, косвенно этот факт мог оказать влияние на толерантность к объему кровопотери в исследуемой группе.

Частота периперационного применения различных видов терапевтического или хирургического вмешательства для лечения кровотечения не имела статистически значимого различия между группами пациенток с тяжелой или умеренной ПЭ (**рисунок 4**).

Можно предположить, что пациенткам с ПОП и тяжелой ПЭ из-за высокой вероятно-

Таблица 2.
Параметрические
данные матери в
исследуемой и кон-
трольной группах.

Table 2.
Parametric maternal
data in patients with
placental abruption
and mild or severe
pre-eclampsia.

Группа Group	n	Ср. Значение Mean value	Медиана Me	Min	Max	Нижний квартиль Lower quartile	Верхний квартиль Upper quartile	Ст. откло- нение Standard deviation
Исходный вес, кг / Initial weight, kg								
Тяжелая ПЭ/ Severe pre-eclampsia	362	69,1	67,0	31,9	142,5	58,0	78,0	15,4
Умеренная ПЭ/ Mild pre-eclampsia	138	74,8	72,0	40,0	131,8	63,0	86,0	17,0
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²								
Тяжелая ПЭ/ Severe pre-eclampsia	362	25,8	25,0	10,2	56,4	21,8	28,7	5,5
Умеренная ПЭ/ Mild pre-eclampsia	138	27,6	26,9	14,9	44,6	23,1	31,2	5,9
ОПВ, кг / Amniotic fluid, kg								
Тяжелая ПЭ/ Severe pre-eclampsia	336	10,4	10	-8,6	32	7	13,7	5,3
Умеренная ПЭ/ Mild pre-eclampsia	134	9,7	10	-4,4	26	6	12	4,9
ОЦК / Blood volume, mL								
Тяжелая ПЭ/ Severe pre-eclampsia	362	5511,9	5344,5	3164	11270	4760	6160	1080,4
Умеренная ПЭ/ Mild pre-eclampsia	138	5895,8	5789	3640	9324	5110	6650	1148,3
Общая кровопотеря / Total blood loss, mL								
Тяжелая ПЭ/ Severe pre-eclampsia	366	1012,7	800	300	27000	650	1000	1487,1
Умеренная ПЭ/ Mild pre-eclampsia	140	840,4	780	350	3300	600	900	399,5
Дефицит ОЦК, % / Blood volume deficiency, %								
Тяжелая ПЭ/ Severe pre-eclampsia	362	16,7	13,6	6,3	317,7	9,6	17,9	19,2
Умеренная ПЭ/ Mild pre-eclampsia	138	12,9	11,4	6,8	55,5	9,1	15,6	6,6

Таблица 2.1.
Сравнение средних
значений числовых
показателей между
пациентками с тяже-
лой и умеренной ПЭ.

Table 2.1.
Comparison of mean
values of quantitative
variables between pa-
tients with placental
abruption and mild or
severe pre-eclampsia.

Показатель Feature	Тяжелая ПЭ, среднее (СО) Severe pre-eclampsia, mean and standard deviation	Умеренная ПЭ, среднее (СО) Mild pre-eclampsia, mean and standard deviation	P (T)
Исходный вес, кг Initial weight, kg	69,1 (15,4)	74,8 (17,0)	0,0003
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	25,8 (5,5)	27,6 (5,9)	0,0013
ОПВ, кг Amniotic fluid, kg	10,4 (5,3)	9,7 (4,9)	0,1751
ОЦК, мл Blood volume, mL	5511,9 (1080,4)	5895,8 (1148,3)	0,0005
Общая кровопотеря, мл Total blood loss, mL	1012,7 (1487,1)	840,4 (399,5)	0,1771
Дефицит ОЦК, % Blood volume deficiency,%	16,7 (19,2)	12,9 (6,6)	0.0224

сти коагулопатии и нарушения функции почек требуется более активная терапия препаратами крови и факторами свертывания.

2. Исходы новорожденного

По сравнению с материнскими, неонатальные исходы в популяции пациенток с ПОП и ПЭ были практически одинаково неблагоприятными для обеих исследуемых групп. Досроч-

ное родоразрешение проводилось в 65% случаев, при этом почти каждый шестой плод погибал антенатально. Примерно каждый второй выживший новорожденный имел низкую оценку по Апгар, вес менее 2000 г и требовал респираторной поддержки, каждому третьему ребенку проводились реанимационные мероприятия (рисунок 5).

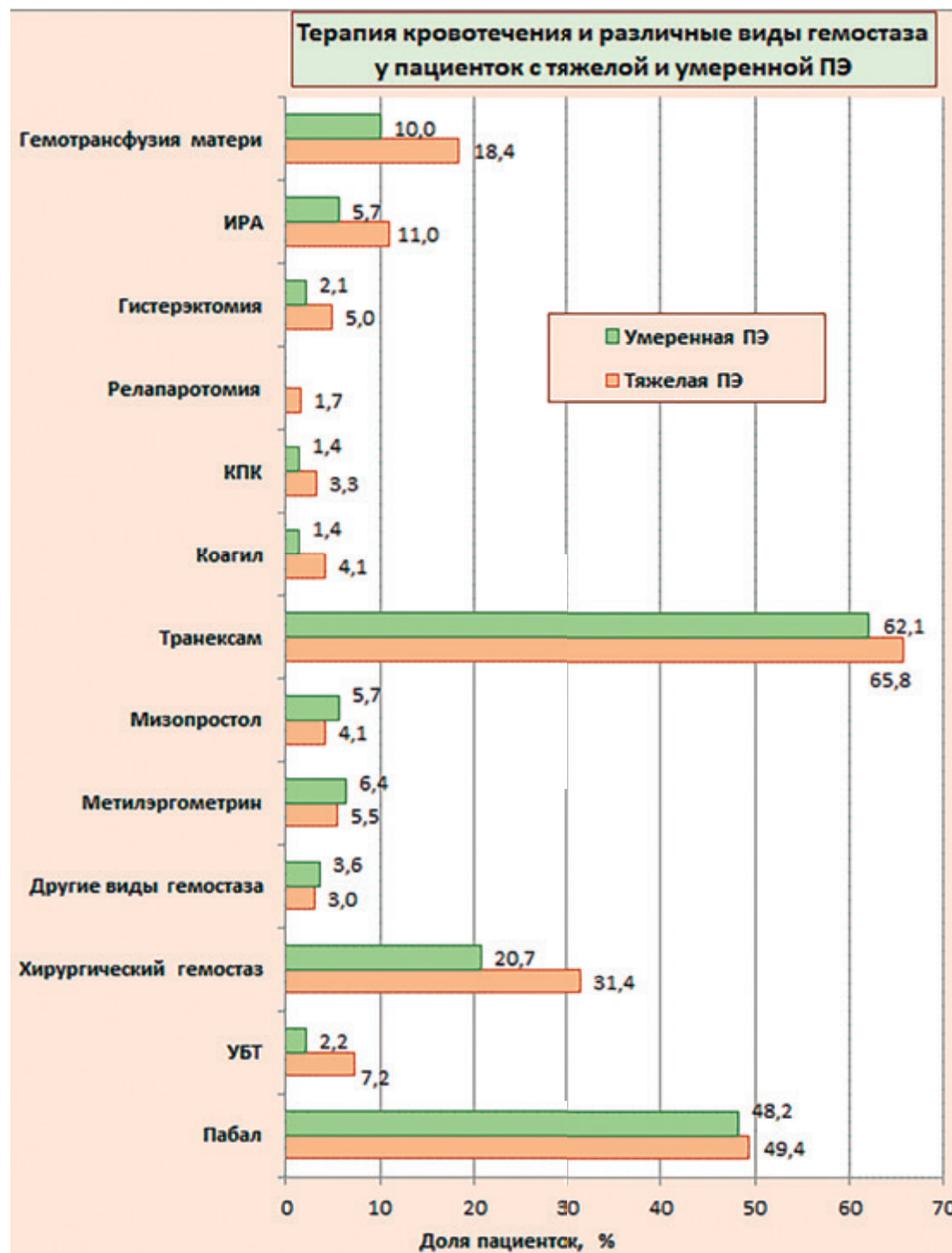


Рисунок 4. Сравнение различных методов профилактики и лечения (%) кровотечения у пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ.

Figure 4. Comparison of different methods of prevention and treatment (%) of bleeding in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia.

Сравнительный анализ неонатальных исходов в группах пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ показал примерно одинаково высокую частоту преждевременных родов, асфиксии, гипотрофии, а также показателей перинатальной смертности. Исключением были ВПР – при умеренной ПЭ различные аномалии диагностировались почти в 3 раза чаще в груп-

пе с умеренной ПЭ (8,0% против 2,7%, $p=0,008$) (таблица 3).

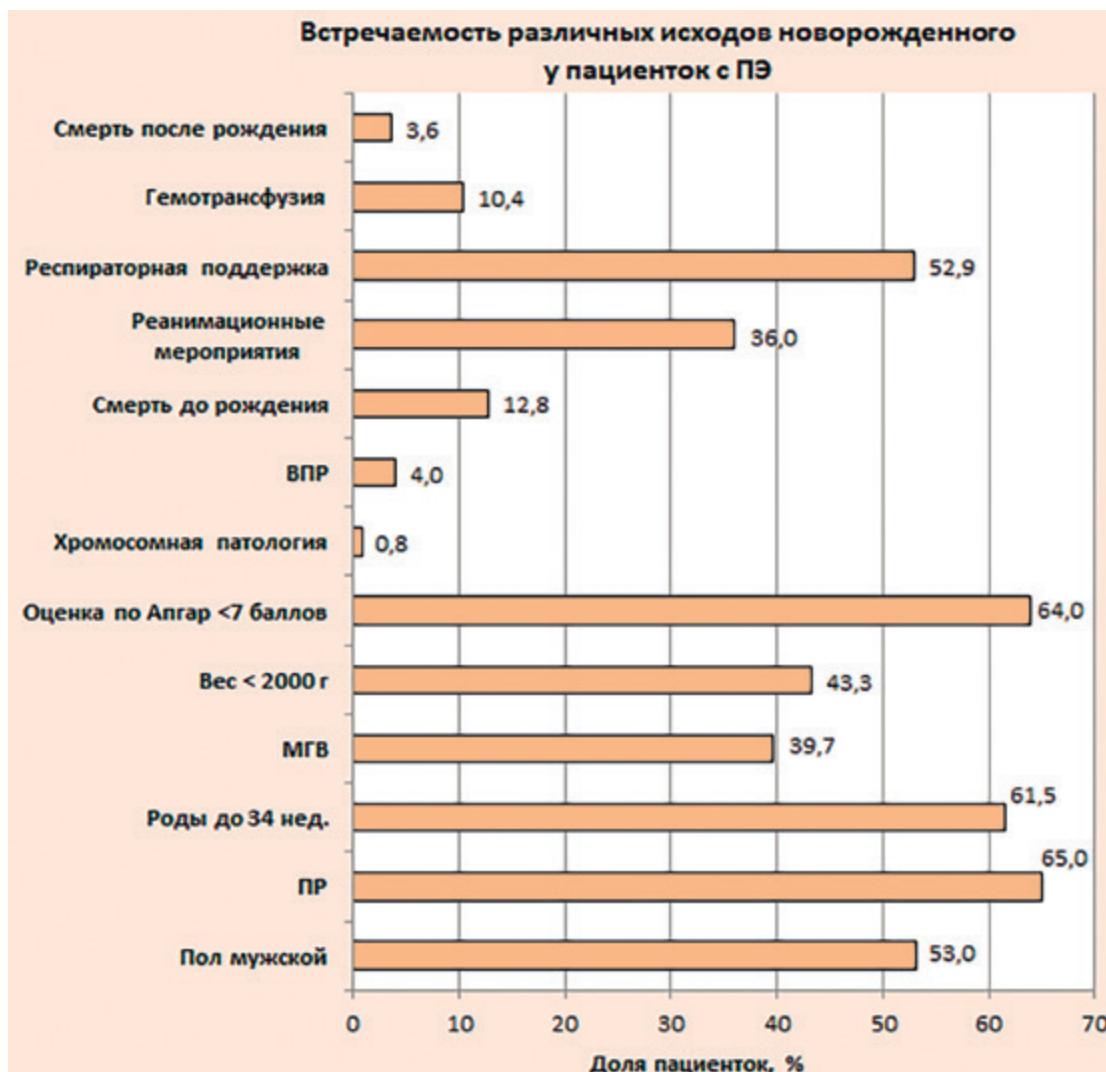
При детальном изучении параметров новорожденных можно увидеть, что средний вес детей в группе исследования был несколько ниже, по сравнению с контрольной группой, при отсутствии различий в медианах срока родоразрешения (таблица 4).

Рисунок 5.

Сравнение различных методов профилактики и лечения (%) кровотечения у пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ.

Figure 5.

Comparison of different methods of prevention and treatment (%) of bleeding in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia.

**Таблица 3.**

Неонатальные исходы у пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ (n = 509).

Table 3.

Neonatal outcomes in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia (n = 509).

Исходы новорожденного Neonatal outcomes	Тяжелая ПЭ Severe pre-eclampsia	Умеренная ПЭ Mild pre-eclampsia	p
Пол мужской / Male gender	192 (52,0)	78 (55,7)	0,250
Преждевременные роды Preterm birth	245 (66,4)	86 (61,4)	0,291
Роды до 34 нед. Delivery < 34 weeks of gestation	225 (61,0)	88 (62,9)	0,694
Маловесный для гестационного возраста плод Small for gestational age	155 (42,0)	47 (33,6)	0,084
Вес <2000 г / Weight < 2000 g	160 (43,4)	54 (43,2)	0,968
Оценка по Апгар <7 баллов Apgar score < 7 points	212 (66,5)	72 (57,6)	0,079
Хромосомная патология Chromosomal pathology	3 (0,8)	1 (0,7)	0,909
Врожденный порок развития плода Congenital malformation	10 (2,7)	10 (8,0)	0,008
Смерть до рождения / Stillbirth	50 (13,6)	15 (10,7)	0,382
Реанимационные мероприятия / Resuscitation	120 (37,6)	40 (32,0)	0,270
Респираторная поддержка Respiratory support	175 (54,9)	60 (48,0)	0,191
Гемотрансузия / Blood transfusion	32 (10,0)	14 (11,2)	0,709
Смерть после рождения / Neonatal death	12 (3,8)	4 (3,2)	0,761

Group	n	Средне значение Mean value	Медиана Median	Min	Max	Нижний квартиль Lower quartile	Верхний квартиль Upper quartile	Ст. отклоне- ние / Standard deviation
<i>Вес, г / Weight, g</i>								
Тяжелая ПЭ Severe pre-eclampsia	365	2221,2	2180,0	490,0	5260,0	1480,0	2860,0	916,4
Умеренная ПЭ Mild pre-eclampsia	139	2349,1	2360,0	550,0	4730,0	1600,0	3080,0	988,7
<i>Оценка по Апгар на 1 мин / Apgar score for 1 min</i>								
Тяжелая ПЭ Severe pre-eclampsia	347	5,2	6,0	0	10,0	4,0	7,0	2,5
Умеренная ПЭ Mild pre-eclampsia	132	5,7	6,0	0	9,0	5,0	7,0	2,2
<i>Срок гестации / Gestational period</i>								
Тяжелая ПЭ Severe pre-eclampsia	369	34,2	35,0	23,0	41,1	31,3	37,1	4,2
Умеренная ПЭ Mild pre-eclampsia	140	34,4	35,1	23,0	40,6	31,9	38,0	4,4

Таблица 4.

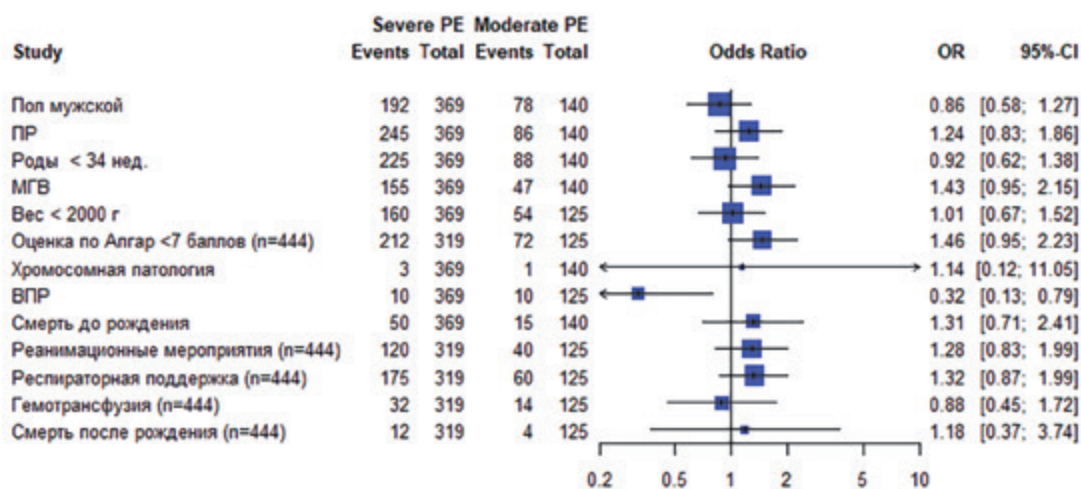
Параметрические данные новорожденного в исследуемой и контрольной группе.

Table 4.

Parametric data of newborns in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia.

В целом заметно, что частота неблагоприятных исходов, таких как низкая оценка по Апгар (< 7 баллов), малый к гестационному возрасту вес (МГВ), антенатальная гибель плода, потребность в респираторной поддержке и реа-

нимационных мероприятиях несколько выше в группе пациенток с тяжелой ПЭ, чем с умеренной (рисунки 6, 7). Однако эти различия были статистически незначимыми на данной выборке пациенток.

**Рисунок 6.**

Неонатальные исходы у пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ.

Figure 6.

Neonatal outcomes in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia.

Обсуждение

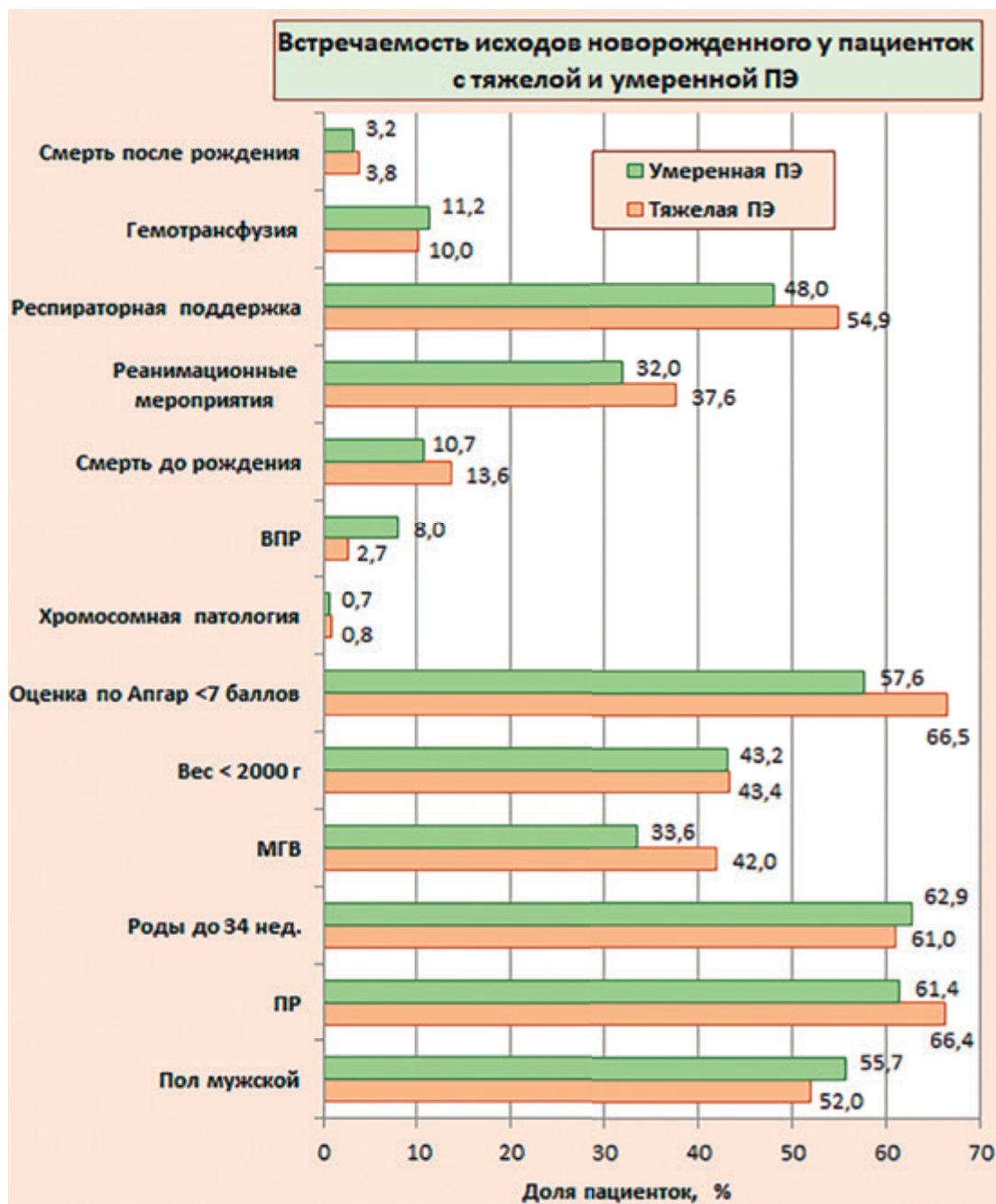
Нам не удалось найти ни одной статьи, в которой бы обсуждались материнские или неонатальные исходы в зависимости от степени тяжести ПЭ, тем не менее, в одной публикации упоминались факторы риска ПОП при разных фенотипах гипертензивных расстройств, в том числе тяжелой ПЭ [8]. Данное исследование, в отличие от нашего, анализировало популяцию пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, осложнившихся ПОП (n – 85 858, из них с ПОП n – 541 пациентка). К. Naruse с соавторами использовали данные национальной базы стационаров Японии, при этом группа с тяжелой ПЭ включала 37 809 пациенток, из них с

ПОП всего 306 женщин (0,8%), в то время как в нашем предыдущем исследовании [6], включающем 1594 случая ПОП, ПЭ была у 509 пациенток, из них тяжелой степени – у 369 (23%).

Если же при анализе материнских и неонатальных исходов ПОП не выделять степени тяжести преэклампсии, можно рассмотреть результаты четырех исследований [4–6, 9]. В публикации 1994 г. анализируются исходы беременных с ПОП с артериальной гипертензией, в том числе с преэклампсией либо ее отсутствием. Тем не менее, в целом опубликованные данные свидетельствуют о повышении риска неонатальной и материнской заболеваемости и перинатальной смертности, но на этой небольшой выборке результаты

Рисунок 7.
Сравнение различных исходов новорожденного (%) у пациенток с ПОП при тяжелой и умеренной ПЭ.

Figure 7.
Comparison of different neonatal outcomes (%) in patients with placental abruption and mild or severe pre-eclampsia.



не достигли статистической значимости.

Несмотря на различия в числе случаев ПОП – от 158 в наименьшем до 1594 в наибольшем, частота ПЭ в исследованиях последних пяти лет достаточно высокая – от 32 % до 42%, кроме публикации тридцатилетней давности, где доля преэклампсии при ПОП составила всего 11%. В трех современных исследованиях при анализе неонатальных исходов в группе с ПЭ и ПОП отмечается статистически значимое увеличение риска преждевременных родов, дистресса плода и низкого веса при рождении. В отношении повышения риска материнской заболеваемости при ПЭ и ПОП – статистически значимые результаты по-

лучены только в наиболее крупном исследовании [6]. Однако во всех четырех публикациях упоминается высокий риск коагулопатии, ДВС-синдрома либо тяжелой ПОП, которая может угрожать не только здоровью, но и жизни матери [2], но ни в одном исследовании не было отмечено повышения риска кровотечения в группах пациенток с ПЭ и ПОП. Высокий риск коагулопатии в группе пациенток с ПЭ, возможно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией, приводящей к нарушению микроциркуляции, кровоизлияниям и различным геморрагическим событиям [10].

Наше исследование является ретроспективным и имеет некоторые ограничения: ПОП диа-

гностировалась на основании клинических данных и подтверждалась интраоперационно, без указания площади, локализации отслойки плаценты и гистологического подтверждения ПОП. Степень тяжести преэклампсии учитывалась в соответствии с клиническими рекомендациями 2016 г. Кроме того, мы не анализировали длительность течения ПЭ и время ее возникновения – до или после ПОП. Сильная сторона нашего исследования в размере выборки и гетерогенности популяции – данные собраны из учреждений разного уровня и субъектов Российской Федерации. Также, насколько нам известно, это самое крупное подобное исследование. Информация о состоянии здоровья и течении беременности исследуемых пациенток собиралась вручную, что помогло уменьшить вероятность пропуска важных данных, влияющих на материнские и неонатальные исходы при сочетании ПЭ и ПОП.

Заключение

В нашем исследовании изучалось совместное влияние ПОП при умеренной и тяжелой ПЭ на материнские и неонатальные исходы. ПОП – редкое осложнение беременности, которое часто сопровождается ПЭ и досрочным родоразрешением. [8, 11]. По нашим данным, в среднем, независимо от степени тяжести ПЭ, ПОП происходила

в 34 недели беременности, а тяжелая ПЭ диагностировалась примерно у каждой четвертой пациентки (ПОП n=1594, из них с тяжелой ПЭ n=369). Материнская заболеваемость при тяжелой ПЭ и ПОП характеризовалась в первую очередь высоким риском развития коагулопатии без массивной кровопотери с потребностью в проведении гистерэктомии. Кроме того, при сочетании тяжелой ПЭ и ПОП существенно увеличивалась вероятность повреждения почек, остальные осложнения встречались значительно реже. Неонатальные исходы при тяжелой ПЭ и ПОП сопровождалась высоким уровнем перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости, которая была обусловлена высокой частотой преждевременных родов, асфиксии и гипотрофии новорожденных. Следует отметить, что в отношении исходов новорожденных при ПОП степень тяжести преэклампсии не играла решающей роли, так как в обеих исследуемых группах была почти одинаково высокой частота заболеваемости и смертности. Однако материнские исходы при сочетании тяжелой ПЭ и ПОП были значимо хуже, по сравнению с группой пациенток с умеренной ПЭ. Результаты нашего многоцентрового исследования могут быть полезны при определении тактики ведения пациенток с ПЭ после достижения 34 недели гестации.

Литература:

1. Brandt J.S., Ananth C.V. Placental abruption at near-term and term gestations: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(5S):S1313-1329. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.059>
2. Ananth C.V., Lavery J.A., Vintzileos A.M., Skupski D.W., Varner M., Saade G., Biggio J., Williams M.A., Wapner R.J., Wright J.D. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214(2):272.e1-272.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.069>
3. Yang Y., Le Ray I., Zhu J., Zhang J., Hua J., Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(5):e218401. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>
4. Han M., Liu D., Zeb S., Li C., Tong M., Li X., Chen Q. Are maternal and neonatal outcomes different in placental abruption between women with and without preeclampsia? *Placenta.* 2019;85:69-73. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.07.003>
5. Ni S., Wang X., Cheng X. The comparison of placental abruption coupled with and without preeclampsia and/or intrauterine growth restriction in singleton pregnancies. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2021;34(9):1395-1400. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1637850>
6. Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А., Артымук Н.В., Багиянц В.А., Баракаева Ф.Р., Баранов С.В., Барковская Н.А., Белинина А.А., Белокриницкая Т.Е., Биккужин Р.В., Булавинцева А.В., Бухарова Е.А., Бухтин А.А., Вербейко И.Г., Гороховский В.С., Гурбанов Д.Е., Дегтярёв Е.Н., Елисеева К.Г., Ившин А.А., Иожефсон С.А., Капустин Р.В., Каткова Н.Ю., Колмакова К.А., Кох П.В., Куверин А.А., Куклина Л.В., Куликов А.В., Марочко Т.Ю., Маршалов Д.В., Милыева Н.М., Мирончук А.А., Надежина Е.С., Новикова С.В., Овечкин С.В., Петров А.В., Поздняков И.М., Проданчук Е.Г., Пылаева Н.Ю., Рязанова О.В., Савельева И.В., Слета А.А., Снежко В.Д., Тупикин М.Г., Упрямова Е.Ю., Черный А.И., Шиндяпина Н.В., Шульман О.Б. Преждевременная отслойка плаценты у беременных с преэклампсией. многоцентровое когортное наблюдательное ретроспективное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2023;22(4):5-16. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-4-5-16>
7. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокриницкая Т.Г., Беломестнов С.Р., Братищев И.В., Вученович Ю.Д., Краснополский В.И., Куликов А.В., Левит А.Л., Никитина Н.А., Петрухин В.А., Пырегов А.В., Серов В.Н., Сидорова И.С., Филиппов О.С., Ходжаева З.С., Холин А.М., Пешко Е.Л., Шифман Е.М., Шамаков Р.Г. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации. (Протокол лечения).* М., 2016. Ссылка активна на 21.04.2024. <file:///C:/Users/79236/Desktop/Гипертензивные%20расстройства%20во%20время%20беременности,%20в%20родах%20и%20послеродовом%20периоде.%20Преэклампсия.%20Эклампсия.%20от%202016.pdf>
8. Naruse K., Shigemi D., Hashiguchi M., Imamura M., Yasunaga H., Arai T.; Advanced Life Support in Obstetrics (ALSO)-Japan Research Group. Advanced Life Support in Obstetrics (ALSO)-Japan Research Group. Placental abruption in each hypertensive disorders of pregnancy phenotype: a retrospective cohort study using a national inpatient database in Japan. *Hypertens. Res.* 2021;44(2):232-238. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00537-6>
9. Morgan M.A., Berkowitz K.M., Thomas S.J., Reimbold P., Quilligan E.J. Abruption placentae: perinatal outcome in normotensive and hypertensive patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;170(6):1595-1599.

10. Sass N., Nagahama G., Korkes H.A. Placental abruption in each phenotype of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study using a national inpatient database in Japan. *Hypertens. Res.* 2021;44(2):250-252. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00557-2>
11. Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Пылаева Н.Ю. Гипертензивные расстройства при беременности как фактор риска преждевременной отслойки плаценты. *Метаанализ. Анестезиология и реаниматология.* 2023;(2):6-14. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20230216>

References:

1. Brandt JS, Ananth CV. Placental abruption at near-term and term gestations: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(5S):S1313-S1329. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.059>
2. Ananth CV, Lavery JA, Vintzileos AM, Skupski DW, Varner M, Saade G, Biggio J, Williams MA, Wapner RJ, Wright JD. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):272.e1-272.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.069>
3. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e218401. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>
4. Han M, Liu D, Zeb S, Li C, Tong M, Li X, Chen Q. Are maternal and neonatal outcomes different in placental abruption between women with and without preeclampsia? *Placenta.* 2019;85:69-73. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.07.003>
5. Ni S, Wang X, Cheng X. The comparison of placental abruption coupled with and without preeclampsia and/or intrauterine growth restriction in singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1395-1400. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1637850>
6. Rudakova IS, Shifman EM, Tikhova GP, Tikhova GP, Andriyakhova MA, Artymuk NV, BagiYants VA, Barakaeva FR, Barinov SV, Barkovskaya NA, Belinina AA, Belokrinskaya TE, Bikkuzhin RV, Bulavintseva AV, Bukharova EA, Bukhtin AA, Verveiko IG, Gorokhovskiy VS, Gurbanov DE, Degtyarev YEN, Eliseeva KG, Ivshin AA, Iozefson SA, Kapustin RV, Katkova NYU, Kolmakova KA, Kokh PV, Kuverin AA, Kuklina LV, Kulikov AV, Marochko TYU, Marshalov DV, Milyaeva NM, Mironchuk AA, Nadezhina ES, Novikova SV, Ovechkin SV, Petrov AV, Pozdnyakov IM, Prodanchuk EG, Pylaeva NYU, Riazanova OV, Saveljeva IV, Sleta AA, Snezhko VD, Tupikin MG, Upryamova EYU, Cherny AI, Shindypina NV, Shulman OB. Placental abruption in pregnant women with preeclampsia: a multicenter cohort observational retrospective study. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2023;22(4):5-16. (In Russ). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-4-5-16>
7. Adamjan LV, Artymuk NV, Bashmakova NV, Belokrinnickaja TG., Belomestnov SR, Bratishhev IV, Vuchonovich JuD, Krasnopol'skij VI, Kulikov AV, Levit AL, Nikitina NA, Petruhin VA, Pyregov AV, Serov VN, Sidorova IS, Filippov OS, Hodzhaeva ZS, Holin AM, Sheshko EL, Shifman EM, Shmakov RG. *Hypertensive disorders during pregnancy, delivery and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia.* Clinical guidelines. Moscow;2016. (In Russ). Available at : file:///C:/Users/79236/Destop/Гипертензивные%20расстройства%20во%20время%20беременности,%20в%20родах%20и%20послеродовом%20периоде.%20Преэклампсия.%20Эклампсия.%20от%202016.pdf. Accessed: 21April, 2024.
8. Naruse K, Shigemi D, Hashiguchi M, Imamura M, Yasunaga H, Arai T; Advanced Life Support in Obstetrics (ALSO)-Japan Research Group. Advanced Life Support in Obstetrics (ALSO)-Japan Research Group. Placental abruption in each hypertensive disorders of pregnancy phenotype: a retrospective cohort study using a national inpatient database in Japan. *Hypertens Res.* 2021;44(2):232-238. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00537-6>
9. Morgan MA, Berkowitz KM, Thomas SJ, Reimbold P, Quilligan EJ. Abruption placentae: perinatal outcome in normotensive and hypertensive patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(6):1595-1599.
10. Sass N, Nagahama G, Korkes HA. Placental abruption in each phenotype of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study using a national inpatient database in Japan. *Hypertens Res.* 2021; 44(2):250-252. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00557-2>
11. Rudakova IS, Shifman EM, Tikhova GP, Pylaeva NYU. Hypertensive disorders in pregnancy as a risk factor of premature placental abruption: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2023;(2):6-14. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20230216>

Сведения об авторах

Рудакова Ирина Сергеевна, заведующая акушерским отделением патологии беременности ГБУЗ РК «Республиканский перинатальный центр им К.А. Гуткина» (185002, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Сыктывкарская, 9); Главный внештатный специалист акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Республики Карелия.

Вклад в статью: написание статьи, сбор и анализ полученных данных
ORCID: 0000-0003-2131-487X

Шифман Ефим Муневич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2); президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов; Заслуженный врач Республики Карелия; эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения.

Вклад в статью: идеология, дизайн исследования, редактирование.
ORCID: 0000-0002-6113-8498

Тихова Галина Петровна, научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет им. проф. А.П. Зильбера» (185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33).

Вклад в статью: написание статьи, статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0003-1128-9666

Андрияхова Маргарита Александровна, заведующая родовым отделением с операционными КГУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (656047, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0003-2957-7244

Authors

Dr. Irina S. Rudakova, MD, Head of the Department of Obstetric Pathology, Gutkin Republican Perinatal Center (9, Syktyvskarskaya Street, Petrozavodsk 185002, Republic of Karelia, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2131-487X

Prof. Efim M. Shifman, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation (61/2, Shchepkina Street, Moscow, 129110, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6113-8498

Dr. Galina P. Tikhova, MD, Researcher, Institute of High Medical Technologies, Petrozavodsk State University (33, Lenina Prospekt, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-1128-9666

Dr. Margarita A. Andriyakhova, MD, Head of the Labor and Delivery Unit, Altai Regional Clinical Perinatal Center (154, Fomina Street, Barnaul, Altai Region, 656047, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0003-2957-7244

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

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

ORCID: 0000-0001-7014-6492

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

Вклад в статью: сбор данных, дизайн исследования, редактирование.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Багиянц Владимир Артурович, врач акушер-гинеколог ГАУЗ СО Областная детская клиническая больница «Областной перинатальный центр», (620149, Свердловская обл. г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-8201-3777

Баракаева Фериде Рашидовна, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-9768-6886

Баринов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №26 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).

Вклад в статью: сбор данных, дизайн исследования, редактирование.
ORCID: 0000-0002-0357-7097

Барковская Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» (606033, Нижегородская обл., г. Дзержинск, пр. Циолковского, д. 89); ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0002-2360-0805

Белинина Антонина Анатольевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача КГУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (656047, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0002-1038-366

Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (672000 г. Чита, ул. Горького, 39а).

Вклад в статью: сбор данных, дизайн исследования, редактирование.
ORCID: 0000-0002-5447-4223

Биккужин Ростислав Вадимович, врач-ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет им. проф. А.П. Зильбера» (185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0009-0001-8457-3492

Булавинцева Анастасия Владимировна, ассистент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, 4).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0003-3460-9829

Бухарова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0002-6093-3721

Бухтин Александр Анатольевич, кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №1 им. Л.И. Ушаковой» (404130, Волгоградская область, г. Волжский, ул. Пушкина, 12а).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-8972-1477

Dr. Vladimir A. Bagiyants, MD, Obstetrician-Gynecologist, Sverdlovsk Perinatal Centre, Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital (32, Serafima Deryabina Street, Ekaterinburg, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-8201-3777

Dr. Feride R. Barakaeva, MD, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine (3, Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-9768-6886

Prof. Sergey V. Barinov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology #2, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0357-7097

Dr. Natalia A. Barkovskaya, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Dzerzhinsk Perinatal Center (89, Tsiolkovskogo Street, Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod Region, 606033, Russian Federation); Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-2360-0805

Dr. Antonina A. Belinina, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Altai Regional Clinical Perinatal Center (154, Fomina Street, Barnaul, 656047, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-1038-366

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, DSc, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department, Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy (39a, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5447-4223

Dr. Rostislav V. Bikkuzhin, MD, Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Petrozavodsk State University (33, Lenina Prospekt, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0009-0001-8457-3492

Dr. Anastasia V. Bulavintseva, Assistant Professor, Department of General Surgery, Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University (4, Academician Vernadsky Avenue, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0003-3460-9829

Dr. Elena A. Bukharova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology #1, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-6093-3721

Dr. Alexander A. Bukhtin, MD, PhD, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Chief Physician, Ushakova Volgograd Regional Clinical Perinatal Centre #1 (12a, Pushkina Street, Volgograd Region, Volzhsky, 404130, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-8972-1477

Dr. Irina G. Verveiko, MD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Postol Perinatal Center (85, Istomina Street, Khabarovsk, 680028, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-5896-8634

Prof. Vadim S. Gorokhovskiy, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Transfusion Medicine and Emergency Medicine, Far Eastern State Medical University (35, Muravyova-Amurskogo Street, Khabarovsk, 680000, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-1858-314X

Вервейко Ирина Геннадьевна, заведующая отделением РАО женщин КГБУЗ «Перинатальный центр Министерства здравоохранения Хабаровского края им. профессора Г.С. Постола» (680028, Хабаровск, ул. Истомина, 85).

Вклад в статью: сбор данных

ORCID: 0000-0002-5896-8634

Гороховский Вадим Семёнович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-1858-314X

Гурбанов Довлет Еламанович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» (410047, Саратовская область, г. Саратов, ул. Зерновая, зд. 33, стр. 1).

Вклад в статью: сбор данных

ORCID: 0009-0000-9330-2638

Дегтярёв Евгений Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы» (111399, г. Москва, Федеративный пр., 17).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-7472-3733

Елисеева Карина Григорьевна, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» (410047, Саратовская область, г. Саратов, ул. Зерновая, зд. 33, стр. 1).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0009-0005-6177-9729

Ившин Александр Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет им. проф. А.П. Зильбера», (185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0001-7834-096X

Капустин Роман Викторович, доктор медицинских наук, заведующий отделом акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» (199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3).

Вклад в статью: редактирование.

ORCID: 0000-0002-2783-3032

Каткова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1).

Вклад в статью: сбор данных, редактирование.

ORCID: 0000-0002-6188-9769

Каргина Кристина Андреевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-8817-6072

Кох Полина Витальевна, врач анестезиолог-реаниматолог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 2а).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0001-6073-9462

Куверин Алексей Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог Перинатального центра ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №8» (410052, Саратовская область, г. Саратов, ул. Одесская, зд. 46а, стр. 2).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0003-4994-7927

Dr. Dovlet E. Gurbanov, MD, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Saratov Clinical Perinatal Center (33, Building 1, Zernovaya Street, Saratov, Saratov Region, 410047, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0009-0000-9330-2638

Dr. Evgeny N. Degtyarev, MD, PhD, Head of the Department, Mukhin City Clinical Hospital (17, Federativnyi Prospekt, Moscow, 111399, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-7472-3733

Dr. Karina G. Eliseeva, MD, Deputy Chief Physician of Obstetrics and Gynecology, Saratov Clinical Perinatal Center (33, Building 1, Zernovaya Street, Saratov, Saratov Region, 410047, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0009-0005-6177-9729

Dr. Alexander A. Ivshin, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Petrozavodsk State University (33, Lenin Avenue, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-7834-096X

Prof. Roman V. Kapustin, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Perinatology, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine (3, Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2783-3032

Prof. Nadezhda Yu. Katkova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-6188-9769

Dr. Kristina A. Kargina, MD, Assistant Professor, Obstetrics and Gynecology Department, Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy (39а, Gorkogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-8817-6072

Dr. Polina V. Kokh, MD, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection (2A, Akademika Kirenskogo Street, Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-6073-9462

Dr. Alexey A. Kuverin, MD, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Saratov City Clinical Hospital #8 (2, Building 46а, Odesskaya Street, Saratov, Saratov region, 410052, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-4994-7927

Dr. Larisa V. Kuklina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology #1, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-1496-6450

Prof. Alexander V. Kulikov, MD, DSc, Head of the Department Anesthesiology and Critical Care Medicine, Toxicology, Ural State Medical University (3, Repina Street, Yekaterinburg, Sverdlovsk region, 620028, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-7768-4514

Dr. Tatiana Yu. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22а, Voroshilova street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Кукина Лариса Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0002-1496-6450

Куликов Александр Вениаминович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов член правления Федерации анестезиологов-реаниматологов, председатель комитета Федерации анестезиологов-реаниматологов по вопросам анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии (620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3).

Вклад в статью: идеология, дизайн исследования, редактирование.
ORCID: 0000-0002-7768-4514

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

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-5641-5246

Маршалов Дмитрий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112).

Вклад в статью: дизайн исследования, редактирование.
ORCID: 0000-0002-8774-0700

Миляева Наталья Маратовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3).

Вклад в статью: сбор данных, редактирование.
ORCID: 0000-0002-1190-0552

Головачук Анастасия Александровна, врач-ординатор 2-го года обучения кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, 4).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0003-0877-7386

Надежнина Евгения Сергеевна, врач акушер-гинеколог акушерского физиологического отделения БУЗ ОО «Областной перинатальный центр» (644111, г. Омск, ул. Березовая, 3).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0 000-0001-5743-3470

Новикова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель акушерского observationalного отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-7303-0268

Овечкин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» (630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Андриена Лежсена, 32).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0002-9758-6145

Петров Алексей Васильевич, врач анестезиолог-реаниматолог, ординатор ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница», Адыгейский республиканский клинический перинатальный центр (385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Гагарина, 4).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-5835-4803

Поздняков Иван Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» (630089, г. Новосибирск, ул. Андриена Лежсена, 32).

Dr. Dmitry V. Marshalov, MD, DSc, Associate Professor, Razumovsky Saratov State Medical University (112, Bolshaya Kazachya Street, 410012, Saratov, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-8774-0700

Dr. Natalia M. Milyaeva, MD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Medical Genetic, Ural State Medical University (3, Repina Street, Ekaterinburg, Sverdlovsk region, 620028, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-1190-0552

Dr. Anastasia A. Golovachuk, MD, Resident, Department of General Surgery, Anaesthesiology, Critical Care and Emergency Medicine, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University (4, Academician Vernadsky Prospekt, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0003-0877-7386

Dr. Evgenia S. Nadezhina, MD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Obstetric Physiology, Omsk Regional Perinatal Center (3, Berezhovaya Street, Omsk, 644111, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-5743-3470

Prof. Svetlana V. Novikova, MD, DSc, Professor, Head of the Obstetric Observational Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology (22a, Pokrovka Street, Moscow, 101000, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-7303-0268

Dr. Sergey V. Ovechkin, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Novosibirsk City Clinical Perinatal Center (32, Andrien Lezhena Street, Novosibirsk, 630089, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-9758-6145

Dr. Alexey V. Petrov, MD, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Resident, Maikop City Clinical Hospital; Adyghea Republican Clinical Perinatal Center (4, Gagarina Street, Maykop, Republic of Adyghea, 385000, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-5835-4803

Prof. Ivan M. Pozdnyakov, MD, DSc, Professor, Chief Physician, Novosibirsk City Clinical Perinatal Center (32, Andrien Lezhena street, Novosibirsk, 630089, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-7942-9579

Dr. Evgeny G. Prodanchuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology #1, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, 644099, Omsk, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0003-4498-5836

Dr. Natalia Yu. Pylaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Surgery, Anaesthesiology, Critical Care and Emergency Medicine, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University (4, Academician Vernadsky Prospekt, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-7220-0421

Prof. Oksana V. Riazanova, MD, DSc, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, City Perinatal Center #1; Leading Researcher, Department of Obstetrics and Perinatology, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine (3, Mendeleyevskaya Line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2354-8565

Prof. Irina V. Savelyeva, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology #1, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, 644099, Omsk, Russian Federation).

Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-7942-9579

Проданчук Евгений Гариславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).
Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0003-4498-5836

Пылаева Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр.Академика Вернадского, 4).
Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-7220-0421

Рязанова Оксана Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации для женщин Городского перинатального центра №1; ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» (199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3).
Вклад в статью: идеология, дизайн исследования, редактирование.
ORCID: 0000-0003-2354-8565

Савельева Ирина Вячеславовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).
Вклад в статью: дизайн исследования, редактирование.
ORCID: 0000-0001-9342-7342

Слета Анна Алексеевна, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №1 им. Л.И. Ушаковой» (404130, Волгоградская область, г. Волжский, ул. Пушкина, 12а).
Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-5668-3814

Снежко Вера Дмитриевна, врач-ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (115093 г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27).
Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0001-6623-9637

Тупикин Михаил Григорьевич, врач анестезиолог-реаниматолог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 2а).
Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0002-0753-4326

Упрямова Екатерина Юрьевна, кандидат медицинских наук, руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а).
Вклад в статью: сбор данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-7057-2149

Черный Алексей Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии, реанимации №1 Перинатальный центр ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №8» (410052, г. Саратов, ул. Одесская, 44а).
Вклад в статью: написание статьи, сбор данных.
ORCID: 0000-0003-3077-4077

Шиндяпина Наталья Вячеславовна, ассистент кафедры скорой неотложной анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112).
Вклад в статью: сбор данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-7124-3697

Шульман Олег Борисович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница»; ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический перинатальный центр» (385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Гагарина, 4).
Вклад в статью: сбор данных.
ORCID: 0000-0002-6951-0346

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9342-7342644099

Dr. Anna A. Sleta, MD, Obstetrician-Gynecologist, Ushakova Volgograd Regional Clinical Perinatal Centre (12a, Pushkina Street, Volgograd Region, Volgsky city, 404130, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-5668-3814

Dr. Vera D. Snezhko, MD, Clinical Resident, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (27, Bolshaya Serpukhovskaya Street, Moscow, 115093, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0001-6623-9637

Dr. Mikhail G. Tupikin, MD, Anesthesiologist and Critical Care Specialist, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection (2A, Akademika Kirenskogo Street, Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-0753-4326

Dr. Ekaterina Yu. Upryamova, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology (22a, Pokrovka street, Moscow, 101000, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-7057-2149

Dr. Alexey I. Cherny, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine #1, Perinatal Center, Saratov City Clinical Hospital #8 (44A, Odesskaya Street, Saratov, 410052, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3077-4077

Dr. Natalia V. Shindyapina, MD, Assistant Professor, Department of Emergency Anesthesiology, Resuscitation and Simulation Technologies in Medicine, Razumovsky Saratov State Medical University (112, Bolshaya Kazachya Street, Saratov, 410012, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-7124-3697

Dr. Oleg B. Shulman, MD, Head of the Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Maykop City Clinical Hospital; Adyghea Republican Clinical Perinatal Center (4, Gagarina Street, Maykop, Republic of Adyghea, 385000, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-6951-0346

Статья поступила: 02.11.2023 г.

Received: 02.11.2023

Поступила после доработки:

Received in revised form:

18.05.2024г.

18.05.2024

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Accepted: 30.05.2024

Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.

УДК 618.5-089.888.61:616-005.1

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-55-65>

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК ВЫСОКОГО РИСКА ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

АРТЫМУК Д.А.^{*}, АПРЕСЯН С.В.¹, АРТЫМУК Н.В.², МАРОЧКО Т.Ю.², ШИБЕЛЬГУТ Н.М.³, БАТИНА Н.А.³¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия³ГБУЗ Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность комплексного подхода к профилактике послеродового кровотечения (ПРК) у пациенток высокого риска с применением управляемой баллонной тампонады (УБТ) матки двухбаллонной системой, компрессионного шва на нижний сегмент матки и введения утеротонического препарата.

Материалы и методы. Дизайн – открытое, сравнительное контролируемое, клиническое исследование, направленное на установление «превосходства». 144 беременные пациентки с высоким риском ПРК были рандомизированы в 2 группы по 72 пациентки. При реализации протокола исследования из I группы были исключены 22 пациентки, из II группы – 1. В I (основной) группе женщин в дополнение к рутинной профилактике применялась авторская методика, которая включала проведение УБТ с установкой двухбаллонной системы, наложение двухстороннего сборочного компрессионного шва в нижнем маточном сегменте и внутривенное введение карбетоцина. II группе (сравнения) проводилась рутинная профилактика ПРК. Анализ статистических данных проводился при помощи Python версии 3.11.

Результаты. Объем кровопотери в I группе составил от 500 до 1900 мл, во II группе – от 400 до 3900 мл ($p=0,375$). В I группе частота ПРК была значимо меньше – 10% и 49,3%

соответственно ($p<0,0001$), также как и частота кровопотери более 1000мл – 20,0% и 39,44% ($p=0,002$). Массивная кровопотеря – более 2000 мл – зарегистрирована только у пациенток II группы – в 12,69% ($p=0,009$). Среди вторичных исходов у пациенток I группы значительно реже по сравнению со II группой применялись препараты крови – у 12,0% и 29,58% ($p=0,027$); гистерэктомия была проведена только 6 (8,45%) пациенткам II группы ($p=0,041$). Продолжительность госпитализации после родов статистически значимо между группами не различалась ($p=0,935$).

Заключение. Комплексный подход к профилактике ПРК с применением двухстороннего сборочного компрессионного шва на нижний сегмент матки, УБТ с использованием двухбаллонной системы Жуковского и введение утеротонического препарата у пациенток высокого риска более эффективно в профилактике ПРК по сравнению с рутинной практикой. Необходимы дальнейшие многоцентровые расширенные исследования в этом направлении.

Ключевые слова: послеродовые кровотечения, профилактика, баллонная тампонада матки, УБТ, эффективность УБТ, компрессионный шов

Конфликт интересов

Д.А. Артымук, С. В. Апресян, Т. Ю. Ма-

Для цитирования:

Артымук Д. А., Апресян С. В., Артымук Н. В., Марочко Т. Ю., Шибельгут Н. М., Батина Н. А. Комплексный подход к профилактике кровотечений у пациенток высокого риска при операции кесарево сечение. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 55-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-55-65>

*Корреспонденцию адресовать:

Артымук Дмитрий Анатольевич, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, E-mail: martynych98@mail.ru
© Артымук Д. А. и др.

рочно, Н. М. Шибельгут, Н. А. Батина декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Н. В. Артымук – член

редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина».

Источник финансирования
Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

AN INTEGRATED APPROACH TO THE PREVENTION OF POSTPARTUM BLEEDING IN HIGH-RISK PATIENTS

DMITRY A. ARTYMU^{1*}, SERGEY V. APRESYAN¹, NATALIA V. ARTYMU², TATIANA YU. MAROCHKO², NONNA M. SHIBELGUT³, NATALIA A. BATINA³

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of an integrated approach to the prevention of postpartum hemorrhage (PPH) in high-risk patients using uterine balloon tamponade with a double-balloon system, double-sided compression suture on the lower uterine segment, and administration of a uterotonic drug.

Materials and Methods. Here we performed an open-label, comparative, controlled clinical trial aimed at establishing superiority. 144 pregnant patients with a high risk of PPH were randomised into 2 groups of 72 patients each. When implementing the study protocol, 22 patients were excluded from the treatment group, and 1 patient was excluded from the control group. In the treatment group, in addition to routine prevention, we applied an original technique which included uterine balloon tamponade with a double-balloon system, double-sided compression suture in the lower uterine segment, and intravenous administration of carbetocin. Control group received routine prevention of PPH. Statistical data analysis was carried out using Python version 3.11.

Results. The volume of blood loss ranged from 500 to 1900 mL in the treatment group and from 400 to 3900 mL in the control group ($p = 0.375$). In the treatment group, the incidence of PPH was sig-

nificantly lower than in the control group (10.00% and 49.30%, respectively, $p < 0.0001$), as well as the frequency of blood loss > 1000 mL (20.00% and 39.44%, respectively, $p = 0.002$). Blood loss > 2000 mL was recorded exclusively in the control group (12.69% patients). Among the secondary outcomes, blood products were used significantly less frequently in patients of the treatment group compared to the control group (12.00% and 29.58%, respectively, $p = 0.027$); hysterectomy was performed only in 6 (8.45%) patients of the control group. The duration of hospitalisation after childbirth did not differ significantly between the groups.

Conclusion. An integrated approach to the prevention of PPH, which employs a double-sided compression suture on the lower uterine segment, uterine balloon tamponade using a double-balloon Zhukovsky system, and intravenous administration of a uterotonic drug, is more effective in preventing PPH in high-risk patients as compared with routine practice. Further multicenter extended studies in this direction are needed.

Keywords: postpartum hemorrhage, prevention, uterine balloon tamponade, double-sided compression suture, uterotonic drugs, carbetocin.

Conflict of Interest

Dmitry A. Artymuk, Sergey V. Apresyan, Tatiana

For citation:

Dmitry A. Artymuk, Sergey V. Apresyan, Natalia V. Artymuk, Tatiana Yu. Marochko, Nonna M. Shibelgut, Natalia A. Batina. An integrated approach to the prevention of postpartum bleeding in high-risk patients. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 55-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-55-65>

*Corresponding author:

Dr. Dmitry A. Artymuk, 6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation, E-mail: martynych98@mail.ru

© Dmitry A. Artymuk, et al.

Yu. Marochko, Nonna M. Shibelgut, and Natalia A. Batina declare no conflicts of interest. Natalia V. Artyuk is a member of the “Fundamental and Clinical

Medicine” Editorial Board.

Funding

None declared.

Введение

Акушерские кровотечения остаются основной причиной материнской заболеваемости и смертности, обуславливая до 1/3 случаев материнских потерь в мире [1]. Тем не менее, общепризнанно, что большинство случаев материнской смертности, связанной с кровотечением, можно предотвратить [2].

Послеродовым кровотечением (ПРК) считается кровопотеря, возникшая в результате естественных родов или после оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения, превышающая или равная 500 мл при вагинальных родах и 1000 мл и более при оперативном родоразрешении, а также любой другой клинически значимый объем кровопотери, возникающий на протяжении 42 дней после рождения плода [3].

Несмотря на то, что случаи материнской смертности могут возникать у пациенток и без предшествующих факторов, основной стратегией предупреждения материнской смертности от акушерских кровотечений все же является стратегия стратификации рисков и проведение в группе высокого риска более активных профилактических мероприятий [1].

Согласно российским ныне действующим клиническим рекомендациям, всем женщинам при операции кесарева сечения для профилактики ПРК рекомендовано проведение лабораторной диагностики анемии и ее лечение, использование утеротонической терапии после извлечения плода, отделение плаценты путем контролируемых тракций за пуповину, а также введение транексамовой кислоты в дозе 1,0 г в дополнении к утеротоникам в группе высокого риска ПРК [3].

В настоящее время одобрены различные методы компрессионного гемостаза, которые успешно применяются как изолированно, так и в сочетании друг с другом для остановки ПРК [4–8].

Однако данных о наиболее рациональной их последовательности, комбинации между собой и с другими методами, а также о превентивном комплексном их применении недостаточно [9].

Цель исследования

Оценить эффективность комплексного подхода к профилактике послеродового кровотечения у пациенток высокого риска с применением бал-

лонной тампонады матки двухбаллонной системой, компрессионного шва на нижний сегмент матки и введения утеротонического препарата.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2020–2023 гг. на базе перинатального центра ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева» (главный врач – к.м.н. Ликстанов М.И.) и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 14.06.2023 (протокол №309/к).

Дизайн – открытое, сравнительное контролируемое клиническое исследование, направленное на установление «превосходства».

В исследование включены 556 беременных женщин, поступивших в стационар для родоразрешения путем операции кесарева сечения. После оценки критериев включения/невключения в исследование включены 144 беременные пациентки с высоким риском ПРК. Стратификация риска ПРК проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Послеродовые кровотечения», утвержденными МЗ РФ [3].

Критерии включения: наличие показаний к операции кесарева сечения, высокий риск ПРК, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Блок-схема дизайна исследования представлена на **рисунке 1**.

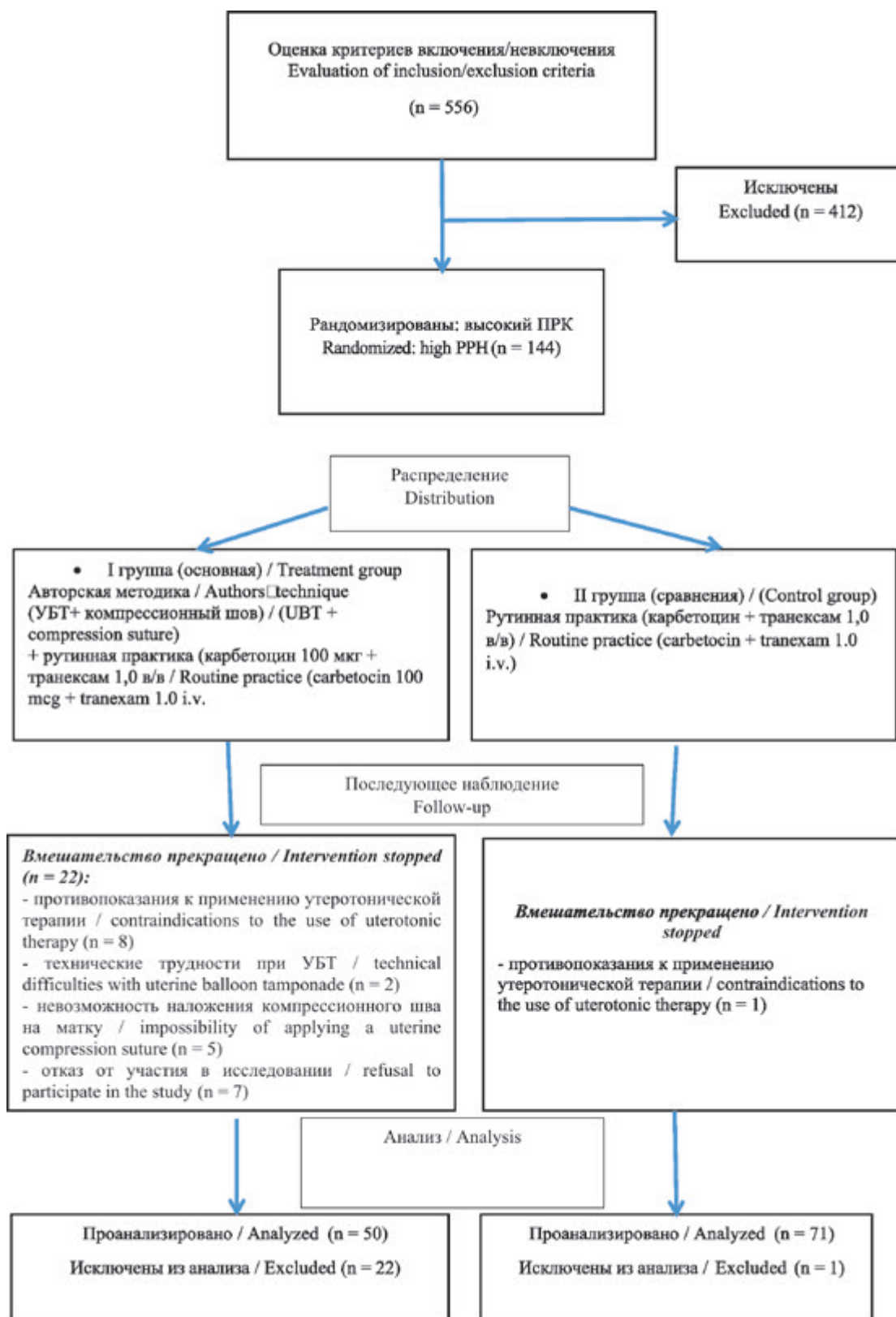
Критерии не включения: дооперационная диагностика вращающейся плаценты, тяжелая преэклампсия, декомпенсированная артериальная гипертензия, отказ от участия в исследовании.

Процедуру простой рандомизации проводили с использованием листа случайных чисел, полученных при помощи библиотеки randomizeBE в R. В качестве параметров генерируемой псевдослучайной последовательности был случайным образом указан параметр «seed», пропорция 1:1. Тест на случайность выполнялся по методу Уалда-Вольфовица.

Полученный список из 144 чисел позволил рандомизировать пациенток из общего списка, с соответствующими листу рандомизации номерами стационарных карт, для применения автор-

Рисунок 1.
Схема-дизайн исследова-
ния.

Figure 1.
Study design.



ской методики в группу I и в группу II для применения рутинной методики.

I (основную) группу составили 72 женщины, которым планировалось применение в дополнение к рутинной профилактике авторской методики профилактики ПРК, II группу (сравне-

ния) составили 72 пациентки, которым планировалась рутинная профилактика ПРК.

В процессе реализации протокола исследования из I группы были исключены 22 пациентки, из II группы – 1 пациентка в связи с тяжелой преэклампсией.

Критерии исключения: противопоказания к применению утеротонической терапии ($n=8$), технические трудности при установке двухбаллонной системы ($n=2$), невозможность наложения компрессионного шва на матку ($n=5$), отказ от участия в исследовании ($n=7$).

I (основной) группе женщин в дополнение к рутинной профилактике применялась авторская методика, которая являлась вариантом комплексного компрессионного гемостаза и включала проведение управляемой баллонной

тампонады (УБТ) с установкой двухбаллонного внутриматочного и влагалищного катетеров, наложение компрессионных швов в нижнем маточном сегменте по авторской методике (рисунок 2) и внутривенное введение утеротонического препарата карбетоцин 100 мкг внутривенно.

На рисунке 3 продемонстрировано наложение компрессионных двухсторонних сборочных швов на нижний сегмент матки (ниже гистеротомического разреза).

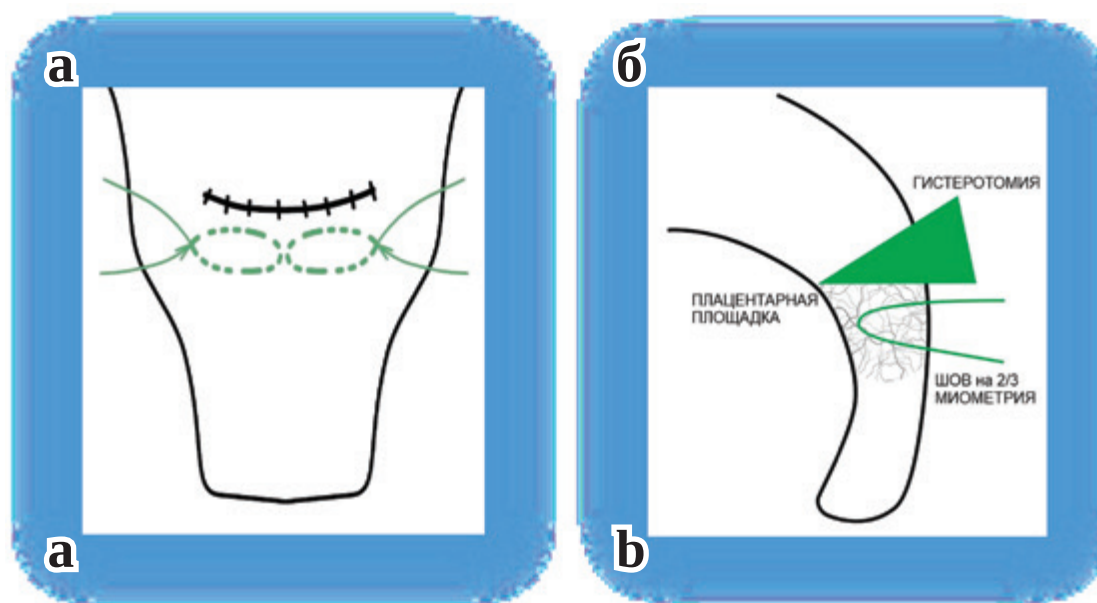


Рисунок 2.

Схема наложения компрессионного шва в нижнем маточном сегменте по авторской методике: двусторонний кистетный шов на нижний сегмент матки (а), захват миометрия осуществляется на 2/3 мышцы матки (б).

Figure 2. Scheme of applying a compression suture in the lower uterine segment according to the authors' technique: bilateral purse-string suture on the lower uterine segment (a), the myometrium is captured on 2/3 of the uterine muscle (b).

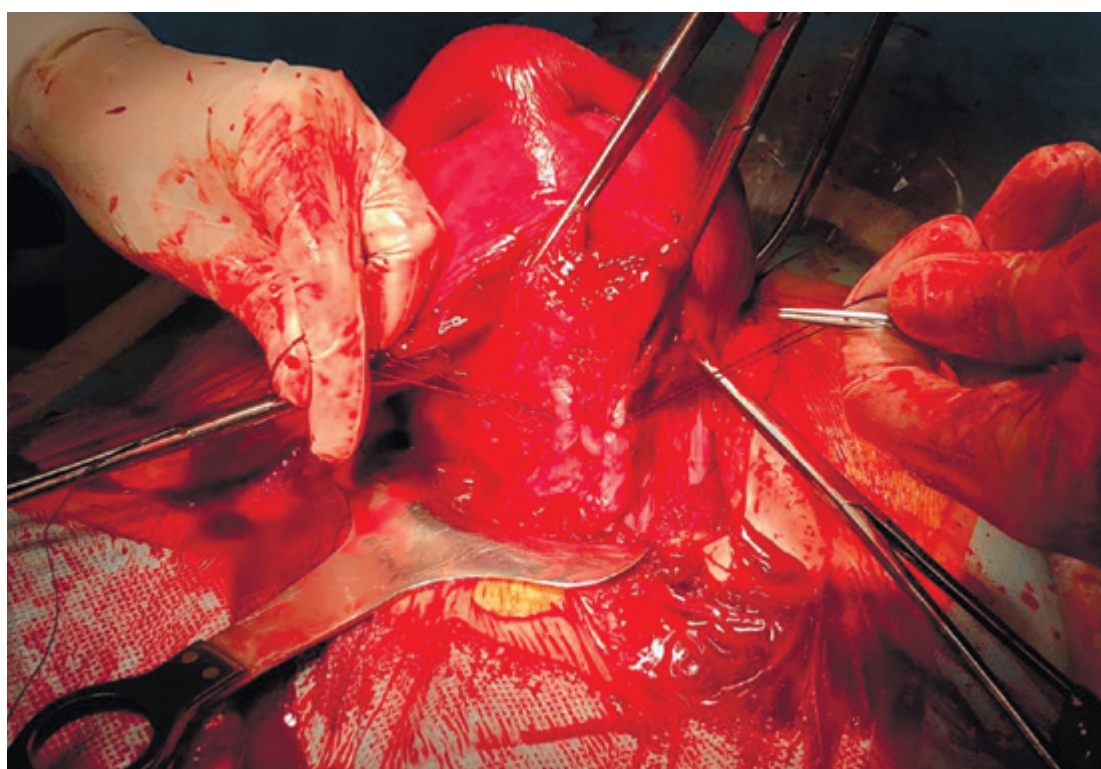


Рисунок 3.

Компрессионные двухсторонние сборочные швы, наложенные на нижний сегмент матки (ниже гистеротомического разреза).

Figure 3. Compression double-sided assembly sutures placed on the lower uterine segment (below the hysterotomy).

Способ профилактики ПРК при операции кесарева сечения у пациенток высокого риска, включал предоперационную установку интравагинально влагалищного модуля, при операции кесарева сечение – удаление последа потягиванием за пуповину, мануальную ревизию стенок матки, ретроградное введение через гистеротомический разрез в цервикальный канал проводника-заглушки по открытой ладони левой руки, удерживая проводник правой рукой, как «писчее перо», после прохождения дистальным концом проводника цервикального канала к проксимальному концу последнего присоединяют открытый конец маточного катетера, дальнейшее продвижение проводника вместе с катетером через цервикальный канал во влагалище и наружу осуществляют до размещения баллона в полости матки до контакта с дном матки, проводник при этом находится снаружи за пределами влагалища между ног пациентки. Надавливая на осевую трубку вагинального катетера, его продвигали до контакта с шейкой матки и проводили заполнение баллона теплым физиологическим раствором NaCl. Одновременно вводили внутривенно карбетоцин в дозе 100 мкг. Далее проводили наложение кисетного шва с применением абсорбируемых плетеных нитей диаметром 0–1 изогнутой колюще-режущей иглой длиной 45–48 мм с двух сторон по наружной поверхности матки в нижнем сегменте параллельно гистеротомическому разрезу через 2/3 миометрия ∞-образно, не захватывая эндометрий, без проникновения в полость матки. Зашивание гистеротомического разреза проводили двухрядным непрерывным швом синтетическим рассасывающимся шовным материалом. После зашивания матки отсоединяли проводник от катетера, через шейку матки во влагалище проводили осевую трубку влагалищного катетера таким образом, чтобы трубка маточного и влагалищного бал-

лонного катетера соединялись, баллонный маточный катетер соединяли с резервуаром через магистральную трубку, наполняли маточный баллонный катетер теплым физиологическим раствором NaCl [10].

II группе (сравнения) пациенток проводилась рутинная профилактика ПРК, которая включала внутривенное введение карбетоцина в дозе 100 мкг и транексамовой кислоты в дозе 1000 мг после пережатия пуповины [3, 11].

Проводили оценку первичных и вторичных исходов. Первичными исходами считали частоту ПРК (кровопотеря 1000 мл и более), частоту массивных кровотечений (кровопотеря 2000 мл и более), средний объем кровопотери (мл); вторичными исходами: частоту применения препаратов крови, частоту гистерэктомии, продолжительность госпитализации после родоразрешения.

Анализ статистических данных проводился при помощи Python версии 3.11.6 с использованием библиотек pandas (), scipy (). Применялась описательная статистика величин, измеренных в непрерывных шкалах, представленная в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы, верхнего и нижнего квартиля Me (LQ;UQ), минимального и максимального значения (min-max). Категориальные величины представлены в виде абсолютного числа наблюдений и долей (%). Использовались методы: Манна-Уитни, χ^2 , точный критерий Фишера, z-критерий для сравнения признаков в двух группах. Выбор метода зависел от типа распределения данных. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$.

Результаты

Краткая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в **таблице 1**.

Таблица 1.
Характеристика пациенток, включенных в исследование.

Table 1.
Clinicopathological features of the patients included in the study.

Показатель Feature	Все пациентки Total (n = 121)	I группа (авторская методика) Treatment group (n = 50)	II группа (рутинная практика) Control group (n = 71)	p
M ± SD; Me (LQ ; UQ); min-max				
Возраст / Age	31.79 ± 6.53; 32.0 (27.0; 37.0); 15.0-48.0	32.5 ± 6.13; 32.0 (28.25; 36.0); 19.0-48.0	31.3 ± 6.8; 32.0 (26.5; 37.0); 15.0-45.0	0,537
Беременность по счету / Pregnancy	3.24 ± 1.97; 3.0 (2.0; 5.0); 1-10	3.54 ± 2.08; 3.0 (2.0; 5.0); 1-10	3.03 ± 1.87; 3.0 (2.0; 4.0); 1-9	0,171
Количество родов / Number of births	1.25 ± 1.18; 1.0 (0.0; 2.0); 0-7	1.3 ± 1.15; 1.0 (0.25; 2.0); 0-4	1.21 ± 1.21; 1.0 (0.0; 2.0); 0-7	0,623

Частота хронических экстрагенитальных заболеваний / Frequency of chronic extragenital diseases, n (%)	84/121 (69.42%)	31/50 (62.0%)	53/71 (74.65%)	0,163
Частота гинекологических заболеваний / Frequency of gynecological diseases, n (%)	37/121 (30.58%)	17/50 (34.0%)	20/71 (28.17%)	0,550
Частота осложнений беременности / Frequency of pregnancy complications, n (%)	116/121 (95.87%)	49/50 (98.0%)	67/71 (94.37%)	0,402
Многоводие / Polyhydramnios, n (%)	13/121 (10.74%)	8/50 (16.0%)	5/71 (7.04%)	0,142
Крупный плод / Large fetus, n (%)	12/121 (9.92%)	4/50 (8.0%)	8/71 (11.27%)	0,759
Предлежание плаценты / Placenta previa, n (%)	23/121 (19.01%)	17/50 (34.0%)	6/71 (8.45%)	< 0,001
Врастание плаценты / Placenta accreta, n (%)	9/121 (7.44%)	2/50 (4.0%)	7/71 (9.86%)	0,303
Преждевременная отслойка плаценты / Placental abruption, n (%)	14/121 (11.57%)	10/50 (20.0%)	4/71 (5.63%)	0,021
Угрожающий выкидыш / Threatened miscarriage, n (%)	35/121 (28.93%)	18/50 (36.0%)	17/71 (23.94%)	0,160
Кровотечение при беременности / Bleeding during pregnancy, n (%)	1/121 (0.83%)	0/50 (0%)	1/71 (1.41%)	1,000
Угроза преждевременных родов / Threat of preterm birth, n (%)	20/121 (16.53%)	11/50 (22.0%)	9/71 (12.68%)	0,216
Истмико-цервикальная недостаточность / Cervical insufficiency, n (%)	8/121 (6.61%)	5/50 (10.0%)	3/71 (4.23%)	0,272
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus, n (%)	27/121 (22.31%)	14/50 (28.0%)	13/71 (18.31%)	0,268
Анемия / Anemia, n (%)	70/121 (57.85%)	28/50 (56.0%)	42/71 (59.15%)	0,851
Гестационный пиелонефрит / Gestational pyelonephritis, n (%)	8/121 (6.61%)	3/50 (6.0%)	5/71 (7.04%)	1,000
Преэклампсия / Pre-eclampsia, абс. (%)	23/121 (19.01%)	7/50 (14.0%)	16/71 (22.54%)	0,346
Преждевременный разрыв плодных оболочек / Premature rupture of membranes, n (%)	1/121 (0.83%)	1/50 (2.0%)	0/71 (0%)	0,413

Возраст пациенток I группы составил в среднем 31.79 ± 6.53 и статистически значимо не отличался от возраста пациенток II группы – 31.3 ± 6.8 ($p=0,537$). В целом пациентки обеих групп статистически значимо не различались по паритету беременности и родов, частоте гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, осложнений беременности. Однако следует отметить, что в I группе значимо чаще регистрировалось предлежание плаценты 17/50 (34.0%) и 6/71 (8.45%) ($p<0,001$), а также преждевременная отслойка плаценты – 10/50 (20.0%) и 4/71 (5.63%) ($p=0,021$).

В **таблице 2** представлены первичные и вторичные исходы при применении авторской методики профилактики ПРК у пациенток высокого риска и рутинной профилактики.

Результаты проведённого исследования показали, что у пациенток обеих групп имелся большой диапазон как среднего показателя

кровопотери, так и его медианы, в связи с чем не установлено статистически значимых различий между группами ($p=0,375$). Объем кровопотери в I группе составил от 500 до 1900 мл, во II группе – от 400 до 3900 мл. Однако следует отметить, что в основной группе частота ПРК была значимо меньше – 10% и 49,3% соответственно ($p<0,0001$), так же, как и частота кровопотери более 1000 мл – 20,0% и 39,44% ($p=0,002$); массивная кровопотеря более 2000 мл – зарегистрирована только у пациенток II группы – в 12,69% ($p=0,009$).

Среди вторичных исходов у пациенток I группы значительно реже, по сравнению со II группой, применялись препараты крови – у 12,0% и 29,58% соответственно ($p=0,027$); гистерэктомия была проведена только 6 (8,45%) пациенткам II группы ($p=0,041$). Продолжительность госпитализации после родов статистически значимо между группами не различалась ($p=0,935$).

Таблица 2.

Первичные и вторичные исходы у пациенток высокого риска при использовании авторской методики профилактики ПРК и рутинной профилактики.

Table 2.

Primary and secondary outcomes in high-risk patients in treatment and control groups.

Показатель Feature	Все пациентки Total (n = 121)	I группа (авторская методика) Treatment group (n = 50)	II группа (рутинная практика) Control group (n = 71)	p
M ± SD; Me (LQ ; UQ); min-max				
Первичные исходы / Primary outcomes				
Объем кровопотери / Volume of blood loss M ± SD; Me (LQ ; UQ); min-max	962.81 ± 621.61; 800.0 (600.0; 1000.0); 400-3900	867.0 ± 279.14; 800.0 (700.0; 1000.0); 500-1700	1030.28 ± 772.45; 700.0 (550.0; 1200.0); 400-3900	0,375
Наличие ПРК / Postpartum hemorrhage, n (%)	40/121 (33.06%)	5/50 (10.0%)	35/71 (49.3%)	0,00000
Частота кровопотери < 1000 мл и более / Blood loss < 1000 mL, n (%)	83/121 (68.6%)	40/50 (80.0%)	43/71 (60.56%)	0,002
Частота кровопотери ≥ 1000 мл / Blood loss ≥ 1000 mL, n (%)	38/121 (31.4%)	10/50 (20.0%)	28/71 (39.44%)	0,002
Частота кровопотери ≥ 2000 мл / Blood loss ≥ 2000 mL, n (%)	3/121 (2,48%)	0/50 (0%)	9/71 (12,68%)	0,009
Вторичные исходы / Secondary outcomes				
Частота применения препаратов крови / Use of blood products, n (%)	27/121 (22.31%)	6/50 (12.0%)	21/71 (29.58%)	0,027
Частота гистерэктомии / Hysterectomy, n (%)	6/121 (4.96%)	0/50 (0%)	6/71 (8.45%)	0,041
Продолжительность госпитализации после родов / Duration of hospital stay after childbirth M ± SD; Me (LQ ; UQ); min-max	4.96 ± 2.24; 4.0 (4.0; 6.0); 2-20	4.78 ± 1.58; 4.0 (4.0; 6.0); 2-10	5.08 ± 2.61; 4.0 (4.0; 6.0); 3-20	0,935

Обсуждение

В доступной литературе достаточно много публикаций, посвященных эффективности отдельных компонентов комплексного компрессионного гемостаза. Так, например, в настоящее время использование управляемой баллонной тампонады (УБТ) матки рекомендуется большинством профессиональных сообществ: ВОЗ (2021) [12], FIGO (2022) [11], РОАГ (2021) [3], как эффективный нехирургический метод, который потенциально может улучшить исходы у женщин с ПРК, избежать гистерэктомии. При рефрактерных кровотечениях УБТ может применяться совместно с наложением гемостатических компрессионных швов [3, 11, 12, 13]. Существуют также исследования, которые показали преимущества именно двухбаллонной системы для управления послеродовыми кровотечениями [14, 15]. Однако в этих исследованиях двухбаллонная система применялась для остановки ПРК. Бариновым С.В. и соавт. (2022) показаны преимущества двухбаллонной системы при проведении перипартальной гистерэктомии с целью уменьшения интраоперационной кровопотери [16].

Тем, не менее, следует отметить наличие противоречивых данных в отношении эффективно-

сти и безопасности УБТ матки для управления ПРК, что, вероятно, определяется типом устройства, наличием «кривой обучения» специалистов, регулярностью и качеством проводимых тренингов медицинского персонала [17].

Компрессионные швы на матку были описаны в 1997 г. В-Lynch и соавт. В настоящее время разработано большое количество различных методик наложения компрессионных швов на матку с целью гемостаза, однако ни одна модификация не продемонстрировала преимуществ при ПРК [18].

Преимущество карбетоцина как утеротонического препарата, по сравнению с окситоцином [19–23] и мизопростолом [24–26], было продемонстрировано в большом количестве исследований за последние годы.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали преимущества комплексного подхода в профилактике ПРК у пациенток высокого риска при оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения, несмотря на неравноценность групп. Практически 1/3 пациенток, включенных в основную группу, которым проводилась предлагаемая авторами методика, имели гистологически подтвержденное вращение плаценты, пациенток с вращением

плаценты в группе с рутинной профилактикой было значительно меньше.

Тем не менее, в исследовании показано, что комплексный подход с установкой двухбаллонной системы, состоявшей из вагинального и маточного модулей, наложением компрессионного сборочного двухстороннего шва на нижний сегмент матки и введением утеротоника (карбетоцина) позволил получить лучшие первичные исходы по сравнению с рутинной практикой, регламентированной российскими клиническими рекомендациями (введение транексамовой кислоты и утеротонического препарата после извлечения плода) [3]. В исследовании продемонстрирована более низкая частота ПРК, что позволяет предупредить массивные угрожающие жизни кровотечения, снизить частоту применения препаратов крови, избежать проведения органосохраняющих операций и тем самым сохранить репродуктивную функцию у пациенток высокого риска ПРК при операции кесарева сечения. Эффек-

тивность и безопасность превентивного использования компрессионных методов может быть обеспечена корректной стратификацией рисков и отбором пациенток [27].

Заключение

Таким образом, комплексный подход к профилактике кровотечений при операции кесарева сечения у пациенток высокого риска с применением двухстороннего сборочного компрессионного шва на нижний сегмент матки, управляемой баллонной тампонады с использованием двухбаллонной системы Жуковского и введения утеротонического препарата позволяет более эффективно снижать частоту послеродовых кровотечений относительно рутинной практики, а также предупредить массивную кровопотерю и избежать гистерэктомии. Необходимы дальнейшие многоцентровые расширенные исследования в этом направлении.

Литература :

1. Баринов С.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Надежина Е.С., Лазарева О.В., Ковалева Ю.А., Гребенюк О.А., Раздобедина И.Н. Послеродовая гистерэктомия: причины акушерских кровотечений, усовершенствованный подход к выполнению оперативного вмешательства. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:95-102 <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.95-102>
2. Evensen A., Anderson J.M., Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am. Fam. Physician*. 2017;95(7):442-449.
3. Российское общество акушеров-гинекологов. Послеродовые кровотечения. *Клинические рекомендации*. 2021. Ссылка активна на 21.04.2024. https://disuria.ru/_id/12/1271_kr21O67O72MZ.pdf
4. Meng Y., Wu P., Deng D., Wu J., Lin X., Beejadhursing R., Zha Y., Qiao F., Feng L., Liu H., Zeng W. Multifaceted spiral suture: A hemostatic technique in managing placenta praevia or accrete: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9101. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009101>
5. Бодыков Г.Ж., Балмагамбетова Г.Н., Лагунов И.И., Шмонин В.М., Хакиев У.А., Исмуринова Д.А., Бекбаева Г.Т., Гасанова Л.А. Хирургический гемостаз при акушерских кровотечениях. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2021;32(2):65-67. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2021-26567>
6. Kwong L.T., So P.L., Wong S.F. Uterine compression sutures with additional hemostatic procedures for the management of postpartum hemorrhage. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020;46(11):2332-2339. <https://doi.org/10.1111/jog.14426>
7. Matsubara S., Yano H., Ohkuchi A., Kuwata T., Usui R., Suzuki M. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: an overview. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013;92(4):378-385. <https://doi.org/10.1111/aogs.12077>
8. Баринов С.В., Тирская Ю.И., Медянникова И.В., Жилин А.В., Шавкун И.А., Шамина И.В. Способ остановки послеродового кровотечения путем наложения гемостатического наружно-маточного сборочного надплацентарного шва. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(1):53-61. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717153-61>
9. Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Апресян С.В., Артымук Д.А. Методы компрессионного гемостаза в управлении рефрактерными послеродовыми кровотечениями. *Акушерство и гинекология*. 2023;12:16-24. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.203>
10. Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Колесникова Н.Б., Артымук Д.А., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Гришкевич Е.В., Дорофеева И.К. Способ профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения у пациенток высокого риска (предложение плаценты, несостоятельность рубца на матке. Патент РФ на изобретение №2797734 C1. 02.05.2023. Бюл. №16. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_54055582_23293130.PDF Ссылка активна на 22.04.2024.
11. Escobar M.F., Nassar A.H., Theron G., Barnea E.R., Nicholson W., Ramasauskaite D., Lloyd I., Chandrarahan E., Miller S., Burke T., Ossanan G., Andres Carvajal J., Ramos I., Hincapie M.A., Loaiza S., Nasner D.; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14116>
12. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2012. Ссылка активна на 22.04.2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131942>
13. Schlembach D., Helmer H., Henrich W., von Heymann C., Kainer F., Korte W., Kühnert M., Lier H., Maul H., Rath W., Steppat S., Surbek D., Wacker J. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No.015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(4):382-399. <https://doi.org/10.1055/a-0582-0122>
14. Wei J., Dai Y., Wang Z., Gu N., Ju H., Xu B., Hu Y. Intrauterine double-balloon tamponade vs gauze packing in the management of placenta previa: A multicentre randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19221. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019221>
15. Takahashi M., Takeda J., Haneda S., Ishii S., Shinohara M., Yoshida E., Sato A., Makino S., Itakura A. "Step-by-Step" Minimally Invasive Hemostatic Technique Using Intrauterine Double-Balloon Tamponade Combined with Uterine Isthmus Vertical Compression Suture for the Control of Placenta Accrete and Severe Atonic Hemorrhage during a Cesarean Section. *Surg J (N Y)*. 2021;7(3):e216-e221. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733990>
16. Баринов С.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Надежина Е.С., Лазарева О.В., Ковалева Ю.А., Гребенюк О.А., Раздобедина И.Н. Послеродовая гистерэктомия: причины акушерских кровотечений, усовершенствованный подход к выполнению оперативного вмешательства. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:95-102 <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.95-102>

17. Артымук Д.А., Апресян С.В. Внутриматочная баллонная тампонада в управлении рефрактерными послеродовыми кровотечениями. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1):8-14. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-14>
18. Shi C., Chen J., Chen A. Clinical outcome analysis of modified B-Lynch sutures in the fundus uteri and part of the corpus uteri for the prevention of intraoperative haemorrhage during caesarean delivery in women with twin pregnancy: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):428. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05759-3>
19. Al Zubaidi S., Alhaidari T. Heat stable carbetocin vs. oxytocin for the prevention of post-partum hemorrhage in emergency caesarean delivery: a randomized controlled trial. *J. Perinat. Med.* 2021;50(2):150-156. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0206>
20. Chikkamath S.B., Katageri G.M., Mallapur A.A., Vernekar S.S., Somannavar M.S., Piaggio G., Carroli G., de Carvalho J.F., Althabe F., Hofmeyr G.J., Widmer M., Gulmezoglu A.M., Goudar S.S. Duration of third stage labour and postpartum blood loss: a secondary analysis of the WHO CHAMPION trial data. *Reprod. Health*. 2021;18(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01284-8>
21. Hussain C.F., Akter S.N., Amin S.E., Chowdhury U.K., Choudhury M.F., Zahan F. Efficacy of Carbetocin versus Oxytocin for the Prevention of Primary Post Partum Haemorrhage after Caesarean Section in Mymensingh Medical College Hospital, Bangladesh. *Mymensingh. Med. J.* 2022;31(1):72-79.
22. McDonagh F., Carvalho J.C.A., Abdulla S., Cordovani D., Downey K., Ye X.Y., Farine D., Morais M., Balki M. Carbetocin vs. oxytocin at elective caesarean delivery: a double-blind, randomised, controlled, non-inferiority trial of low- and high-dose regimens. *Anaesthesia*. 2022;77(8):892-900. <https://doi.org/10.1111/anae.15714>
23. Maged A.M., Waly M., Fahmy R.M., Dieb A.S., Essam A., Salah N.M., Hussein E.A., Nabil H. Carbetocin versus rectal misoprostol for management of third stage of labor among women with low risk of postpartum hemorrhage. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;148(2):238-242. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13056>
24. Albazee E., Sadan M., Alenezi A.M., Almutairi A.N., Alenezi M.M., Almonayea L.E. Efficacy and Safety of Carbetocin Versus Misoprostol in Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Dec;14(12):e32901. <https://doi.org/10.7759/cureus.32901>
25. Jaffer D., Singh P.M., Aslam A., Cahill A.G., Palanisamy A., Monks D.T. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(3):347-365. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.060>
26. Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А., Тачкова О.А. Современные подходы к применению утеротонических препаратов для профилактики и лечения послеродовых кровотечений. *Мать и дитя в Кубассе*. 2023;1(92):4-11. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2023-1-4-11>
27. Liu L.Y., Nathan L., Sheen J.J., Goffman D. Review of Current Insights and Therapeutic Approaches for the Treatment of Refractory Postpartum Hemorrhage. *Int. J. Womens Health*. 2023;15:905-926. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S366675>

References:

1. Barinov SV, Medyanikova IV, Tirkaya YuI, Kadtsyna TV, Nadezhina ES, Lazareva OV, Kovaleva YuA, Grebenyuk OA, Razdobedina IN. Postpartum hysterectomy: causes of obstetric hemorrhage, improved approach to surgical intervention. *Obstetrics and gynecology*. 2022;4:95-102. (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.95-102>
2. Evensen A., Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(7):442-449.
3. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Postpartum bleeding*. Clinical guidelines. 2021. (In Russ.). Available at : https://disuria.ru/_ld/12/1271_kr21O67O72MZ.pdf. Accessed: 21April, 2024.
4. Meng Y, Wu P, Deng D, Wu J, Lin X, Beejadhursing R, Zha Y, Qiao F, Feng L, Liu H, Zeng W. Multifaceted spiral suture: A hemostatic technique in managing placenta praevia or accrete: A retrospective study. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(49):e9101. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009101>
5. Bodykov GZh, Balmagambetova GN, Lagunov II, Shmonin VM, Khakiev UA, Ismurzinova DA, Bekbaeva GT, Gasanova LA. Surgical hemostasis in obstetric bleeding. Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny. *Actual problems of theoretical and clinical medicine*. 2021;32(2):65-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2021-26567>
6. Kwong LT, So PL, Wong SF. Uterine compression sutures with additional hemostatic procedures for the management of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(11):2332-2339. <https://doi.org/10.1111/jog.14426>
7. Matsubara S, Yano H, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Suzuki M. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(4):378-385. <https://doi.org/10.1111/aogs.12077>
8. Barinov SV, Tirkaya YuI, Medyanikova IV, Zhilin AV, Shavkun IA, Shamina IV. A method for stopping postpartum hemorrhage by applying a hemostatic external-uterine assembly supraplaccental suture. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2017;17(1):53-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201717153-61>
9. NV, Marochko TYu, Apresyan SV, Artymuk DA. Methods of compression hemostasis in the management of refractory postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*. 2023;12:16-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2023.203>
10. Artymuk NV, Marochko TIU, Kolesnikova NB, Artymuk DA, Shibelgut NM, Batina NA, Grishkevich EV, Dorofeeva IK. Method of prevention of postpartum hemorrhage during caesarean section in high-risk patients (placenta previa, failure of the uterine scar). Patent of invention RUS№2797734 C1. 02.05.2023. Byul. №11. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_54055582_23293130.PDF. Accessed: 22.04.2024. (In Russ.).
11. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, Lloyd I, Chandharan E, Miller S, Burke T, Ossanan G, Andres Carvajal J, Ramos I, Hincapie MA, Loaiza S, Nasner D; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14116>
12. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131942>. Accessed: 22.04.2024.
13. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, von Heymann C, Kainer F, Korte W, Kühnert M, Lier H, Maul H, Rath W, Steppat S, Surbek D, Wacker J. Peripartum Haemorrhage, Diagnosis and Therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No.015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):382-399. <https://doi.org/10.1055/a-0582-0122>
14. Wei J, Dai Y, Wang Z, Gu N, Ju H, Xu Y, Xu B, Hu Y. Intrauterine double-balloon tamponade vs gauze packing in the management of placenta previa: A multicentre randomized controlled trial. *Medicine* (Baltimore). 2020;99(7):e19221. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019221>
15. Takahashi M, Takeda J, Haneda S, Ishii S, Shinohara M, Yoshida E, Sato A, Makino S, Itakura A. "Step-by-Step" Minimally Invasive Hemostatic Technique Using Intrauterine Double-Balloon Tamponade Combined with Uterine Isthmus Vertical Compression Suture for the Control of Placenta Accreta and Severe Atonic Hemorrhage during a Cesarean Section. *Surg J (N Y)*. 2021;7(3):e216-e221. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733990>
16. Barinov SV, Medyanikova IV, Tirkaya YuI, Kadtsyna TV, Nadezhina ES, Lazareva OV, Kovaleva YuA, Grebenyuk OA, Razdobedina IN. Postpartum hysterectomy: causes of obstetric hemorrhage, improved approach to surgical intervention. *Obstetrics and gynecology*. 2022;4:95-102. (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.4.95-102>
17. Artymuk DA, Apresyan SV. Intrauterine balloon tamponade in the management of refractory postpartum hemorrhage. *Fundamental and clinical medicine*. 2024;9(1):8-14. (in Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-14>
18. Shi C., Chen J., Chen A. Clinical outcome analysis of modified B-Lynch sutures in the fundus uteri and part of the corpus uteri for the prevention of intraoperative haemorrhage during caesarean delivery in women with twin pregnancy: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):428. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05759-3>
19. Al Zubaidi S., Alhaidari T. Heat stable carbetocin vs. oxytocin for the prevention of post-partum hemorrhage in emergency caesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Perinat Med*. 2021;50(2):150-156. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0206>
20. Chikkamath SB, Katageri GM, Mallapur AA, Vernekar SS, Somannavar MS, Piaggio G, Carroli G, de Carvalho JF, Althabe F, Hofmeyr GJ, Widmer M, Gulmezoglu AM, Goudar SS. Duration of third stage

- labour and postpartum blood loss: a secondary analysis of the WHO CHAMPION trial data. *Reprod Health*. 2021;18(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01284-8>
21. Hussain CF, Akter SN, Amin SE, Chowdhury UK, Choudhury MF, Zahan F. Efficacy of Carbetocin versus Oxytocin for the Prevention of Primary Post Partum Haemorrhage after Caesarean Section in Mymensingh Medical College Hospital, Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2022;31(1):72-79.
22. McDonagh F, Carvalho JCA, Abdulla S, Cordovani D, Downey K, Ye XY, Farine D, Morais M, Balki M. Carbetocin vs. oxytocin at elective caesarean delivery: a double-blind, randomised, controlled, non-inferiority trial of low- and high-dose regimens. *Anaesthesia*. 2022;77(8):892-900. <https://doi.org/10.1111/anae.15714>
23. Maged AM, Waly M, Fahmy RM, Dieb AS, Essam A, Salah NM, Hussein EA, Nabil H. Carbetocin versus rectal misoprostol for management of third stage of labor among women with low risk of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;148(2):238-242. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13056>
24. Albazee E, Sadan M, Alenezi AM, Almutairi AN, Alenezi MM, Almonayea LE. Efficacy and Safety of Carbetocin Versus Misoprostol in Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(12):e32901. <https://doi.org/10.7759/cureus.32901>
25. Jaffer D, Singh PM, Aslam A, Cahill AG, Palanisamy A, Monks DT. Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: a network meta-analysis of available pharmacologic agents. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(3):347-365. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.060>
26. Artyumuk NV, Marochko TYU, Artyumuk DA, Tachkova OA. Modern approaches to the use of uterotonic drugs for the prevention and treatment of postpartum bleeding. *Mother and baby in Kuzbass*. 2023;1(92):4-11. (in Russ.). <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2023-1-4-11>
27. Liu LY, Nathan L, Sheen JJ, Goffman D. Review of Current Insights and Therapeutic Approaches for the Treatment of Refractory Postpartum Hemorrhage. *Int J Womens Health*. 2023;15:905-926. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S366675>

Сведения об авторах

Артымук Дмитрий Анатольевич, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

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

ORCID: 0000-0002-7099-4405

Апресян Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Вклад в статью: идеология, дизайн исследования, редактирование публикации.

ORCID: 0000-0002-7310-974X

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

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, редактирование.

ORCID: 0000-0001-7014-6492

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

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

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Шибельгут Нонна Марковна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 22).

Вклад в статью: анализ полученных данных, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-2075-5529

Батина Наталья Анатольевна, акушер-гинеколог, заведующая родовым отделением, ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 22).

Вклад в статью: сбор материала.

ORCID: 0000-0001-7943-807X

Authors

Dr. Dmitry A. Artyumuk, MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7099-4405

Prof. Sergey V. Apresyan, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-7310-974X

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

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

ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Tatiana Yu. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-5641-5246

Dr. Nonna M. Shibegut, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrsky Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2075-5529

Dr. Natalia A. Batina, MD, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Maternity Department, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrsky Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-7943-807X

Статья поступила: 18.04.2024 г.

Принята в печать: 29.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией
CC BY 4.0.

Received: 18.04.2024

Accepted: 29.05.2024

Creative Commons Attribution
CC BY 4.0.

УДК 616.13-004.6

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-66-71>

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ БЕССИМПТОМНОГО КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

ОРЕХОВ А.Н.*, ОРЕХОВ Н.А., ОМЕЛЬЧЕНКО А.В., СОБЕНИН И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Ранее в крови пациентов с атеросклерозом были обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, содержащие липопротеины низкой плотности (ЛНП-ЦИК). Была выявлена высокая диагностическая и прогностическая значимость уровня холестерина в ЛНП-ЦИК (Хол-ЦИК) в отношении развития бессимптомного атеросклероза. Целью данной работы была попытка улучшения прогностической значимости Хол-ЦИК путем комбинирования этого маркера с другими показателями.

Материалы и методы. Были использованы данные исследования, в которое был включён 101 мужчина с бессимптомным каротидным атеросклерозом. На протяжении 1 года у участников исследования ежеквартально оценивали клинические и биохимические показатели, включая Хол-ЦИК и толщину интима-медиа-слоя сонной артерии (ТИМС).

Результаты. Комбинация с возрастом повышала прогностическую значимость Хол-ЦИК с 63,5% до 78,3%, что превышало таковую у Хол-

ЛНП и Хол-ЦИК по отдельности. При этом возраст не улучшал прогностическую значимость других липидных параметров. Таким образом, было установлено, что Хол-ЦИК обладает более высокой прогностической значимостью, чем другие липидные параметры.

Заключение. Сочетание Хол-ЦИК и возраста пациентов может быть использовано для прогнозирования увеличения толщины ТИМС по отношению к начальному уровню.

Ключевые слова: атеросклероз, диагностическая значимость, липопротеины низкой плотности, прогностическая значимость, циркулирующие иммунные комплексы.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-10014). Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

Для цитирования:

Орехов А.Н., Орехов Н.А., Омельченко А.В., Собенин И.А. Прогноз развития бессимптомного каротидного атеросклероза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 66-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-66-71>

*Корреспонденцию адресовать:

Орехов Александр Николаевич, 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8, E-mail: alexandernikolaevichorekhov@gmail.com
© Орехов А.Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CHOLESTEROL OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN-CONTAINING CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IMPROVES PROGNOSIS OF ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS

ALEXANDER N. OREKHOV*, NIKOLAY A. OREKHOV, ANDREY V. OMELCHENKO, IGOR A. SOBENIN

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. Previously, low-density lipoprotein-containing circulating immune complexes (LDL-CIC) were found in the blood of atherosclerotic patients. High diagnostic and prognostic significance of cholesterol level in LDL-CIC (Chol-CIC) in relation to the development of asymptomatic atherosclerosis suggested its clinical utility. Here we attempted to improve the prognostic value of Chol-CIC by combining this marker with other features.

Materials and Methods. The study included 101 male patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. During 1 year, we carried out quarterly measurements of clinical and biochemical features including Chol-CIC and intima-media thickness (IMT).

Results. Combination with age increased the prognostic significance of Chol-CIC from 63.5% to 78.3% that exceeded those of low-density lipoprotein

cholesterol (LDL-C) and Chol-CIC alone. Age did not improve prognostic significance of other lipid parameters. Therefore, Chol-CIC had higher prognostic significance in comparison to other lipid profile parameters.

Conclusion. Combination of Chol-CIC and patient age may be used for the prognosis of increasing intima-media thickness.

Keywords: atherosclerosis, diagnostic significance, low-density lipoprotein cholesterol, prognostic significance, circulating immune complexes.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This research was financially supported by Russian Science Foundation (grant № 23-65-10014). The publication has been supported by Immanuel Kant Baltic Federal University.

◀ English

For citation:

Alexander N. Orekhov, Nikolay A. Orekhov, Andrey V. Omelchenko, Igor A. Sobenin. Cholesterol of low-density lipoprotein-containing circulating immune complexes improves prognosis of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 66-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-66-71>

*Corresponding author:

Prof. Alexander N. Orekhov, 8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation, E-mail: alexandernikolaevichorekhov@gmail.com
© Alexander N. Orekhov, et al.

Введение

Атеросклероз представляет собой локальное хроническое воспаление артериальной стенки, приводящее к сердечно-сосудистым катастрофам, наиболее распространенными из которых являются инфаркт миокарда, инсульт и внезапная сердечная смерть. Ранее в крови пациентов с атеросклерозом были обнаружены циркулирующие иммунные комплексы, содержащие липопротеины низкой плотности (ЛНП-ЦИК) [1]. Была показана корреляция между уровнем холестерина в ЛНП-ЦИК (Хол-ЦИК) и толщиной интима-медиа-слоя сонной артерии (ТИМС), являющейся суррогатным маркером бессимптомного атеросклероза [2]. Также была выявлена высокая диагностическая значимость уровня Хол-ЦИК в крови [3]. Кроме того, была оценена прогностическая значимость этого маркера в отношении развития бессимптомного атеросклероза [2]. В настоящей работе была предпринята попытка улучшить прогностическую значимость Хол-ЦИК путем комбинирования этого маркера с другими показателями.

Материалы и методы

Были использованы данные исследования, в которое был включен 101 мужчина с бессимптомным каротидным атеросклерозом [4]. У участников исследования на протяжении 1 года ежеквартально оценивали клинические и биохимические показатели, включая Хол-ЦИК и ТИМС. Статистическую значимость различий между группами с различной динамикой ТИМС определяли с использованием статистики Манна-Уитни и непарного двуххвостого t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных, а также тестами хи-квадрат для категориальных переменных, используя программный пакет SPSS 10.1.7. Прогностическую значимость липидных параметров, включая Хол-ЦИК, определяли с использованием статистики хи-квадрат и теста Фишера. Чувствительность и специфичность параметров определяли с использованием анализа ROC-кривых. Для определения прогностической значимости липидных параметров в комбинации с другими клиническими параметрами использовали библиотеку “sklearn” языка программирования Python.

Результаты

Прогностическую значимость оценивали у 98 участников исследования, у которых на протяжении двух лет оценивались клинические и биохимические характеристики. Алгоритм оценки включал в себя следующие этапы измерения: один раз при включении в исследование и далее каждые 3 месяца в первые 12 месяцев, один раз спустя 18 месяцев и по окончании 24 месяцев наблюдения.

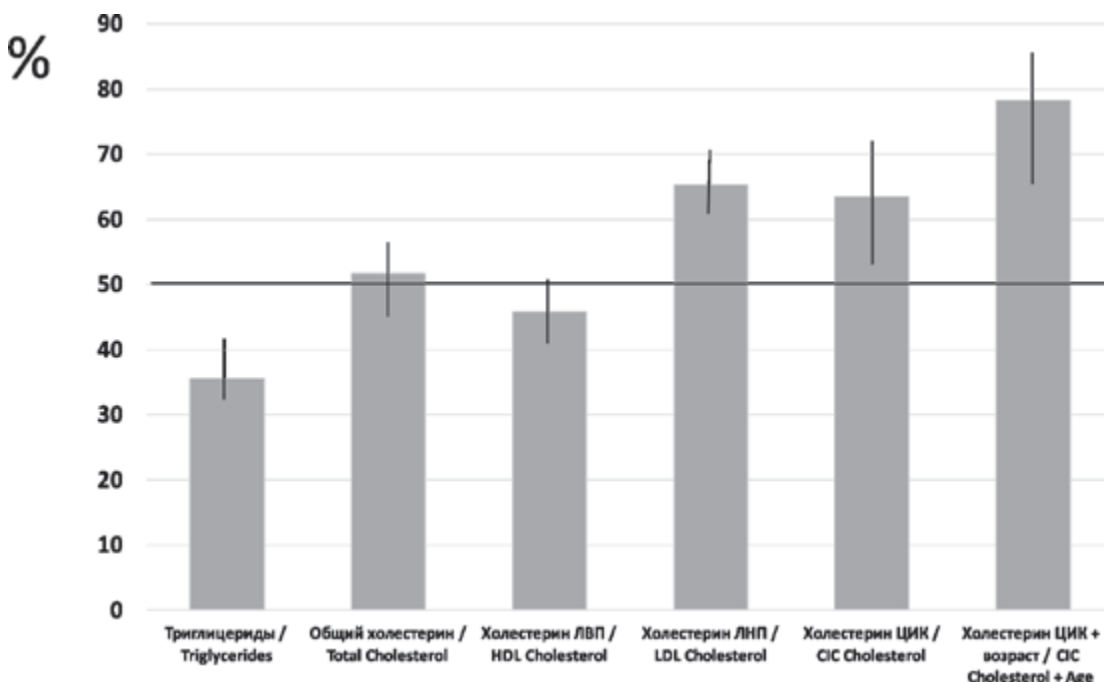
У 52 участников к концу окончания исследования было выявлено увеличение толщины ТИМС по отношению к начальному уровню, у 21 – уменьшение толщины ТИМС по отношению к начальному уровню и у 25 – отсутствие значительных значимых изменений. В соответствии с этим участники исследования были разделены на группы с нормальной, повышенной

ТИМС и с выраженным диффузным утолщением интимы. С помощью анализа ROC-кривой были определены значения дискриминаторов для каждого липидного параметра, что позволило разделить пациентов на группы с низкими и высокими значениями показателей.

Значения Хол-ЦИК ниже дискриминационного порога (16,0 мкг/мл) позволяли прогнозировать отсутствие прогрессирования ТИМС. Холестерин ЛНП и Хол-ЦИК обладали высокой прогностической значимостью сами по себе; показатели холестерин-липопротеидов высокой плотности (Хол-ЛВП), общий холестерин (Хол) и триглицериды (ТГ) не обладали прогностической значимостью (Рисунок 1). Далее были применены модели машинного обучения, используя библиотеку “sklearn” из языка программирования Python: линейная регрессия

Рисунок 1. Прогностическая значимость липидных показателей в отношении прогрессирования каротидного атеросклероза.

Figure 1. Prognostic significance of lipid parameters with regards to the progression of carotid atherosclerosis.



с алгоритмом кросс-валидации, линейная регрессия с вручную созданными выборками тренировки и теста (3:1) и дерево решений. В результате единственным параметром, улучшавшим прогностическую значимость Хол-ЦИК, был возраст. Хол-ЦИК в комбинации с возрастом имел прогностическую значимость выше, чем Хол-ЛНП и/или Хол-ЦИК по отдельности. При этом возраст не улучшал прогностическую значимость других липидных параметров. Таким образом, Хол-ЦИК обладал более высокой прогностической значимостью, чем другие липидные параметры. Комбинация с возрастом повышала прогностическую значимость Хол-ЦИК с 63,5% до 78,3% (рисунок 1).

Обсуждение

В этом исследовании мы разработали и использовали несколько математических прогностических моделей, которые позволили достичь высокой точности при минимальном уровне ошибочной классификации. Эти модели смогли предсказать прогрессирование ТИМС у пациентов в течение 3–12 последующих месяцев, при использовании уровня Хол-ЦИК и возраста в качестве прогностических переменных. Следует отметить, что ни возраст, ни уровень ЦИК-ЛПНП по отдельности не могут рассматриваться как надежные прогностические маркеры прогрессирования ТИМС у бессимптом-

ных мужчин, по крайней мере, на период наблюдения, охватываемый данным исследованием.

Ранее было установлено, что повышенный уровень Хол-ЦИК является слабым предиктором прогрессирования атеросклероза, наряду с повышенным уровнем общего холестерина и холестерина ЛНП [2, 5]. Однако низкий уровень Хол-ЦИК (ниже 16,0 мкг/мл) был единственным биохимическим показателем, предсказывающим отсутствие прогрессирования ТИМС при прогностической значимости 78,3%, в то время как все остальные обычные показатели липидного профиля не имели никакой прогностической значимости. Однако взаимодействие между Хол-ЦИК и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний не оценивалось; таким образом, настоящее исследование восполняет этот пробел.

В последние десятилетия накопились данные о роли, которую могут играть в атерогенезе циркулирующие иммунные комплексы, содержащие ЛНП. ЛНП-ЦИК могут оказывать прямое атерогенное действие, вызывая накопление липидов и другие связанные с атеросклерозом фенотипические изменения в культивируемых клетках, как это было продемонстрировано в нескольких исследованиях *in vitro* [6–10]. Более того, клинические исследования, в которых использовались повторные измерения ТИМС для оценки прогрессирования ИБС, также показали, что уровень ЛНП-ЦИК является сильным предиктором прогрессирования атеро-

склероза [11, 12]. Было продемонстрировано, что уровень ЛНП-ЦИК действует как предиктор кальцификации коронарных артерий независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Однако до сих пор неясно, является ли ЛНП-ЦИК прямым и независимым игроком в атерогенезе или лишь отражает присутствие модифицированных атерогенных липопротеидов в кровотоке. В любом случае уровень ЛНП-ЦИК может быть потенциальным биомаркером сердечно-сосудистого риска. Далее возникает вопрос, целесообразно ли разрабатывать какие-либо терапевтические подходы для снижения уровня ЛНП-ЦИК в кровообращении? Ответ на этот вопрос очень важен, поскольку аутоантитела к модифицированным липопротеидам могут вырабатываться *in vivo* именно для быстрого удаления и элиминации атерогенных частиц. По крайней мере, использование антител к модифицированным липопротеидам в настоящее время изучается в исследованиях *in vitro* и *in vivo* как перспективный подход к разработке новых альтернативных методов профилактики и лечения атеросклероза [14, 15].

Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что ЦИК-ЛНП можно использовать в качестве прогностического маркера клинических последствий. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения прогностической значимости и роли в атерогенезе ЦИК-ЛНП в

Литература:

1. Тертов В.В., Качарава А.Г., Саидян Х.С., Серебренников С.Г., Лякишев А.А., Козлов С.Г., Грацианский Н.А., Рогова Е.М., Бочарова О.И., Орехов А.Н. Холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы - компонент сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца, обуславливающий её атерогенность // *Кардиология*. 1989;29(8): 35-38.
2. Sobenin IA, Orekhova VA, Melnichenko AA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes have better prognostic value in carotid intima-media thickness progression than other lipid parameters. *Int. J. Cardiol.* 2013;166(3):747-748. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.175..
3. Orekhov AN, Kalenich OS, Tertov VV, Perova NV, Novikov IyD, Lyakishev AA, Deev AD, Ruda MYa. Diagnostic value of immune cholesterol as a marker for atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Risk.* 1995;2(5):459-466. doi: 10.1177/174182679500200511.
4. Orekhov AN, Sobenin IA, Korneev NV, Kirichenko TV, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Balcells M, Edelman ER, Bobryshev YV. Anti-atherosclerotic therapy based on botanicals. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2013;8(1):56-66. doi: 10.2174/18722083113079990008.
5. Sobenin IA, Karagodin VP, Melnichenko AC, Bobryshev YV, Orekhov AN. Diagnostic and prognostic value of low density lipoprotein-containing circulating immune complexes in atherosclerosis. *J. Clin. Immunol.* 2013;33(2):489-495. doi: 10.1007/s10875-012-9819-4.
6. Tertov VV, Orekhov AN, Sayadyan KS, Serebrennikov SG, Kacharava AG, Lyakishev AA, Smirnov VN. Correlation between cholesterol content in circulating immune complexes and atherogenic properties of CHD patients' serum manifested in cell culture. *Atherosclerosis.* 1990;81(3):183-189. doi: 10.1016/0021-9150(90)90065-q.
7. Orekhov AN, Tertov VV, Kabakov AE, Adamova IYu, Pokrovsky SN, Smirnov VN. Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Arterioscler. Thromb.* 1991;11(2):316-326. doi: 10.1161/01.atv.11.2.316.
8. Lopes-Virella MF, Virella G. Pathogenic role of modified LDL antibodies and immune complexes in atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2013;20(10):743-754. doi: 10.5551/jat.19281.
9. Virella G, Wilson K, Elkes J, Hammad SM, Rajab HA, Li Y, Chassereau C, Huang Y, Lopes-Virella M. Immune complexes containing malondialdehyde (MDA) LDL induce apoptosis in human macrophages. *Clin. Immunol.* 2018;187:1-9. doi: 10.1016/j.clim.2017.06.010.
10. Rhoads JP, Lukens JR, Wilhelm AJ, Moore JL, Mendez-Fernandez Y, Kanneganti TD, Major AS. Oxidized low-density lipoprotein immune complex priming of the Nlrp3 inflammasome involves TLR and FcγR cooperation and is dependent on CARD9. *J. Immunol.* 2017;198(5):2105-2114. doi: 10.4049/jimmunol.1601563.
11. Lopes-Virella MF, Hunt KJ, Baker NL, Lachin J, Nathan DM, Virella

- G; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(2):582-589. doi: 10.2337/db10-0915.
12. Hunt KJ, Baker N, Cleary P, Backlund JY, Lyons T, Jenkins A, Virella G, Lopes-Virella MF; DCCT/EDIC Research Group. Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):315-22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.027.
 13. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Lachin J, Nathan D, Virella G; DCCT/EDIC Research Group. Oxidized LDL immune complexes and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):462-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.012.
 14. Hartley A, Pradeep M, Van den Berg V, Khan AHA, Shah HA, Allaf M, Chow A, Caga-Anan M, Shalhoub J, Koenig W, Fisher M, Haskard DO, Khamis RY. Depletion of homeostatic antibodies against malondialdehyde-modified low-density lipoprotein correlates with adverse events in major vascular surgery. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):271. doi: 10.3390/antiox11020271.
 15. Cavalcante MF, Adorne MD, Turato WM, Kemmerer M, Uchiyama MK, Asbahr ACC, Alves ACS, Farsky SHP, Drewes C, Spatti MC, Kazuma SM, Boss M, Guterres SS, Araki K, Brüne B, Namgaladze D, Pohlmann AR, Abdalla DSP. scFv-Anti-LDL(-)-metal-complex multi-wall functionalized-nanocapsules as a promising tool for the prevention of atherosclerosis progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:652137. doi: 10.3389/fmed.2021.652137.

References:

1. Tertov VV, Kacharava AG, Saidyan KhS, Serebrennikov SG, Lyakishev AA, Kozlov SG, Gratsianskiy NA, Rogova EM, Bocharova OI, Orekhov AN. Cholesterol-containing circulating immune complexes: an atherogenic component in serum of patients with coronary artery disease // *Kardiologiya*. 1989;29(8):35-38.
2. Sobenin IA, Orekhova VA, Melnichenko AA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes have better prognostic value in carotid intima-media thickness progression than other lipid parameters. *Int. J. Cardiol.* 2013;166(3):747-748. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.175..
3. Orekhov AN, Kalenich OS, Tertov VV, Perova NV, Novikov IyD, Lyakishev AA, Deev AD, Ruda MYa. Diagnostic value of immune cholesterol as a marker for atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Risk*. 1995;2(5):459-466. doi: 10.1177/174182679500200511.
4. Orekhov AN, Sobenin IA, Korneev NV, Kirichenko TV, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Balcells M, Edelman ER, Bobryshev YV. Anti-atherosclerotic therapy based on botanicals. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov*. 2013;8(1):56-66. doi: 10.2174/18722083113079990008.
5. Sobenin IA, Karagodin VP, Melnichenko AC, Bobryshev YV, Orekhov AN. Diagnostic and prognostic value of low density lipoprotein-containing circulating immune complexes in atherosclerosis. *J. Clin. Immunol.* 2013;33(2):489-495. doi: 10.1007/s10875-012-9819-4.
6. Tertov VV, Orekhov AN, Sayadyan KS, Serebrennikov SG, Kacharava AG, Lyakishev AA, Smirnov VN. Correlation between cholesterol content in circulating immune complexes and atherogenic properties of CHD patients' serum manifested in cell culture. *Atherosclerosis*. 1990;81(3):183-189. doi: 10.1016/0021-9150(90)90065-q.
7. Orekhov AN, Tertov VV, Kabakov AE, Adamova IYu, Pokrovsky SN, Smirnov VN. Autoantibodies against modified low density lipoprotein. Nonlipid factor of blood plasma that stimulates foam cell formation. *Arterioscler. Thromb.* 1991;11(2):316-326. doi: 10.1161/01.atv.11.2.316.
8. Lopes-Virella MF, Virella G. Pathogenic role of modified LDL antibodies and immune complexes in atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2013;20(10):743-754. doi: 10.5551/jat.19281.
9. Virella G, Wilson K, Elkes J, Hammad SM, Rajab HA, Li Y, Chassereau C, Huang Y, Lopes-Virella M. Immune complexes containing malondialdehyde (MDA) LDL induce apoptosis in human macrophages. *Clin. Immunol.* 2018;187:1-9. doi: 10.1016/j.clim.2017.06.010.
10. Rhoads JP, Lukens JR, Wilhelm AJ, Moore JL, Mendez-Fernandez Y, Kanneganti TD, Major AS. Oxidized low-density lipoprotein immune complex priming of the Nlrp3 inflammasome involves TLR and FcyR cooperation and is dependent on CARD9. *J. Immunol.* 2017;198(5):2105-2114. doi: 10.4049/jimmunol.1601563.
11. Lopes-Virella MF, Hunt KJ, Baker NL, Lachin J, Nathan DM, Virella G; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011;60(2):582-589. doi: 10.2337/db10-0915.
12. Hunt KJ, Baker N, Cleary P, Backlund JY, Lyons T, Jenkins A, Virella G, Lopes-Virella MF; DCCT/EDIC Research Group. Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):315-22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.027.
13. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Lachin J, Nathan D, Virella G; DCCT/EDIC Research Group. Oxidized LDL immune complexes and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):462-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.012.
14. Hartley A, Pradeep M, Van den Berg V, Khan AHA, Shah HA, Allaf M, Chow A, Caga-Anan M, Shalhoub J, Koenig W, Fisher M, Haskard DO, Khamis RY. Depletion of homeostatic antibodies against malondialdehyde-modified low-density lipoprotein correlates with adverse events in major vascular surgery. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):271. doi: 10.3390/antiox11020271.
15. Cavalcante MF, Adorne MD, Turato WM, Kemmerer M, Uchiyama MK, Asbahr ACC, Alves ACS, Farsky SHP, Drewes C, Spatti MC, Kazuma SM, Boss M, Guterres SS, Araki K, Brüne B, Namgaladze D, Pohlmann AR, Abdalla DSP. scFv-Anti-LDL(-)-metal-complex multi-wall functionalized-nanocapsules as a promising tool for the prevention of atherosclerosis progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:652137. doi: 10.3389/fmed.2021.652137.

Сведения об авторах

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8).

Вклад в статью: разработка идеи и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3318-4681

Орехов Николай Александрович, лаборант-исследователь лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии

Authors

Prof. Alexander N. Orekhov, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-3318-4681

Mr. Nikolay A. Orekhov, Assistant Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation).

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8).

Вклад в статью: анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0009-0002-1339-2878

Омельченко Андрей Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8).

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

ORCID: 0000-0003-4512-4413

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ангиопатологии отдела общей патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8).

Вклад в статью: разработка идеи и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0978-6444

Статья поступила: 18.04.2024 г.

Принята в печать: 29.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0002-1339-2878

Dr. Andrey V. Omelchenko, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-4512-4413

Dr. Igor A. Sobenin, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Angiopathology, Department of General Pathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, Moscow, 125315, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-0978-6444

Received: 18.04.2024

Accepted: 29.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 615.277.3-071

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-72-85>

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ЭФФЕКТОМ В ХОДЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ЧАСТЬ II. ГИБЕЛЬ КЛЕТКИ, ВАСКУЛОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ

АКИМЕНКО М.А.^{1,2*}, ВОРОНОВА О.В.^{1,2,3}, АЛХУСЕЙН-КУЛЯГИНОВА М.С.¹,
КОРНИЕНКО Н.А.¹, ГУЛЯН М.В.¹, ДОДОХОВА М.А.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

³ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Злокачественные новообразования не только в России, но и в мире в целом являются социально значимой проблемой. В качестве противоопухолевых лекарственных средств в России зарегистрировано около 120 химических соединений. Поиск и изучение перспективных кандидатов в противоопухолевые препараты остаются актуальными задачами для специалистов в области патофизиологии, фармакологии и онкологии. На современном этапе развития медицины выделяют несколько механизмов действия, особое внимание следует уделить неоваскуло- и неоангиогенезу и опосредованной активации некроза и/или апоптоза атипичных клеток первичного опухолевого узла и метастатических очагов. На этапе углубленного изучения соединений-лидеров, обладающих доказанным противоопухолевым/антиметастатическим эффектом, целесообразно оценить их влияние на собственно процесс неоангио- и васкулогенеза, на формирование васкулогенных альтернативных сосудов, установ-

ление механизма действия соединений при доказанной фармакологической активности на экспериментальных моделях злокачественных новообразований *in vitro* и *in vivo*, в том числе активации апоптоза. Такой комплексный подход даст возможность выявить новые мишени для реализации фармакологической активности средств, что в перспективе приблизит медицинское сообщество к более эффективной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями различной стадийности процесса. Цель исследования – выявить интегральные маркеры активности некроза и апоптоза, а также провести сравнительный анализ маркеров активности традиционного и альтернативного неоангиогенеза при развитии опухолевого процесса для более эффективного использования морфологического и иммуногистохимического методов исследования в доклиническом изучении соединений с предполагаемой противоопухолевой активностью для оценки перспектив их применения. В работе представлены актуальные молекулярно-биоло-

Для цитирования:

Акименко М. А., Воронова О. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Корниенко Н. А., Гулян М. В., Додохова М. А., Котиева И. М. Возможности иммуногистохимических методов для оценки токсичности и механизма действия соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом в ходе доклинического исследования. Часть II. Гибель клетки, васкулогенез и ангиогенез. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 72-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-72-85>

*Корреспонденцию адресовать:

Акименко Марина Анатольевна, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, e-mail: akimenkoma@yandex.ru
© Акименко М. А. и др.

гические маркеры для исследования основных видов гибели клетки, играющих важную роль в изменении молекулярного патогенеза опухолевого роста под действием соединений – перспективных кандидатов в противоопухолевые средства. При иммуногистохимическом исследовании наиболее целесообразно использовать следующий молекулярно-биологический маркер некротического процесса – TNF- α , а для определения апоптотического компонента – CSE1L, Bcl-2 и APAF1. При изучении процесса образования новых сосудов соответственно рекомендуются к использованию следующие маркеры – VEGF-A, HIF-1 α и PDGF. Изучение и анализ механизмов кровоснабже-

ния опухоли и процессов метастазирования, а также способности клеток активировать свою программу апоптоза имеет как теоретическое, так и практическое значение с прямым выходом в фармацевтическую отрасль.

Ключевые слова: противоопухолевые лекарственные средства, иммуногистохимия, апоптоз, некроз, ангиогенез, васкулогенная мимикрия.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

REVIEW ARTICLE

IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR ASSESSING TOXICITY AND MECHANISM OF ACTION OF ANTICANCER DRUGS DURING PRECLINICAL TRIALS. PART II. CELL DEATH, VASCULOGENESIS AND ANGIOGENESIS

MARINA A. AKIMENKO^{1,2*}, OLGA V. VORONOVA^{1,2,3}, MARGARITA S. ALKHUSEIN-KULYAGINOVA¹, NATALIA A. KORNIENKO¹, MARINA V. GULYAN¹, MARGARITA A. DODOKHOVA¹, INGA M. KOTIEVA¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Clinical Hospital "Russian Railways Medicine", Rostov-on-Don, Russian Federation

³Pathologic and Anatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

About 120 chemical compounds are registered in Russia as anticancer drugs, and screening and investigation of novel therapies remain an urgent task for specialists in pathophysiology, pharmacology and oncology. Among them, treatments targeting neovascularisation and regulated cell death of atypical cells within the malignant tumours are of utmost importance. Hence, development of novel anti-cancer drugs must include testing of their pro-apoptotic and anti-angiogenic activity. Here we review the markers of angiogenesis and regulated cell death during the tumor development

and the respective immunohistochemical applications for preclinical trials. Here we discuss relevant molecular markers for studying primary cell death subroutines which can be targeted by anticancer agents. The most sensitive and specific immunohistochemical markers of programmed cell death are tumor necrosis factor alpha (TNF- α) for necrosis and anti-cellular apoptosis susceptibility/CSE1L, Bcl-2, and apoptotic protease activating factor-1 (APAF1) for apoptosis. Primary markers of angiogenesis include vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α), and platelet-derived

◀ English

For citation:

Marina A. Akimenko, Olga V. Voronova, Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, Natalia A. Kornienko, Marina V. Gulyan, Margarita A. Dodokhova, Inga M. Kotieva. Immunohistochemistry for assessing toxicity and mechanism of action of anticancer drugs during preclinical trials. Part II. Cell death, vasculogenesis and angiogenesis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 72-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-72-85>

*Corresponding author:

Dr. Marina A. Akimenko, 92a, Varfolomeeva Street, Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation, e-mail: akimenkoma@yandex.ru
© Marina A. Akimenko, et al.

growth factor (PDGF). Analysis of tumour blood supply, metastasis and apoptosis has both theoretical and practical significance with direct implications for the pharmaceutical industry.

Keywords: anticancer drugs, immunohistochemistry, apoptosis, necrosis, angiogenesis, vascu-

logenetic mimicry.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

Введение

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент выявления, а также показатель запущенности. В 2019 г. доля пациентов с впервые выявленной онкологической патологией при наличии отдаленных метастазов составила 20–25% в зависимости от региона [1]. Степень диссеминации опухолевого процесса для таких пациентов играет решающую роль в формировании протокола лечения и прогнозирования исхода заболевания [2]. Прогрессирование опухолей напрямую зависит от интенсивности роста кровеносных и альтернативных сосудов для снабжения атипичной ткани кислородом и питательными веществами [3]. Актуальность изучения и ремоделирования сосудистой сети возрастает при изучении поздних стадий развития онкологического процесса в связи с развитием хронического болевого синдрома, который является одним из пусковых факторов развития патологического ангиогенеза [4]. Убедительно доказано, что хронический болевой синдром в эксперименте приводит к стимуляции злокачественного процесса в организме экспериментальных животных, изменяя биологическую агрессивность опухоли, приводя к уменьшению латентного периода выхода опухоли, раннему метастазированию и уменьшению продолжительности жизни [5]. Основным патогенетическим механизмом увеличения агрессивности опухоли в условиях хронического болевого синдрома является неоваскуло- и неоангиогенез [6].

При анализе лекарственных средств, используемых в онкологии, выявлено, что при наличии достаточно широкого арсенала химиотерапевтических средств только для Бевацизумаба отмечено прямое влияние на неоангиогенез через связывание с фактором VEGF и нарушение пролиферации эндотелиальных клеток и образования новых опухолевых кровеносных сосудов [7]. Разработка новых отечественных противоопухолевых средств является приоритет-

ной задачей для специалистов в области медицинской химии, экспериментальной онкологии и фармакологии [8]. Доклинический этап изучения соединений с предполагаемым противоопухолевым действием обязательно включает в себя этап доказательства возможных механизмов фармакологической активности тестируемых веществ после обнаружения противоопухолевого и антиметастатического действия *in vitro* и *in vivo* [9, 10]. Наряду с прямым цитотоксическим действием на генетический аппарат, биологические мембраны и окислительное фосфорилирование необходимо провести оценку влияния кандидата в противоопухолевые средства любой химической группы на процессы традиционного и альтернативного неоваскуло- и неоангиогенеза.

Для непрерывного размножения опухолевые клетки проходят адаптацию под влиянием агрессивной среды, что приводит к прогрессированию в более злокачественное состояние. Ангиогенез и васкулогенез являются общепризнанными процессами васкуляризации опухолей, особенно эндотелийзависимых сосудов. В обоих процессах эндотелиальные клетки опухолевых сосудов развиваются из клеток-хозяев, расположенных в нормальных тканях вокруг опухоли, или из эндотелиальных клеток-предшественников [11].

Лекарственная терапия остается одним из основных методов лечения. В России в качестве противоопухолевых лекарственных средств зарегистрировано около 120 химических соединений [8]. Выделяют несколько механизмов действия, одним из которых является прямая или опосредованная активация некроза и /или апоптоза атипичных клеток первичного опухолевого узла и метастатических очагов [9]. Гибель клеток имеет физиологические и патологические функции и проявляется макроскопическими морфологическими изменениями [12]. Наряду с механизмами уничтожения мертвых клеток и их фрагментов эти морфотипы исторически использовались для классификации клеточной смерти на три различные

формы: (1) гибель клеток I типа или апоптоз, проявляющийся усадкой цитоплазмы, конденсацией хроматина (пикнозом), ядерной фрагментацией (кариорексис) и вздутием плазматической мембраны с кульминацией в виде неповрежденных мелких везикул (апоптотические тельца), которые эффективно поглощаются соседними клетками с фагоцитарной активностью и разрушаются в лизосомах; (2) гибель клеток типа II или аутофагия, проявляющаяся обширной цитоплазматической вакуолизацией и сходным образом завершающаяся захватом фагоцитами и последующей лизосомной деградацией; и (3) гибель или некроз клеток III типа. Основные черты некроза включают увеличение объема клетки (онкоз), которое в конечном итоге приводит к разрыву плазматической мембраны и неорганизованному разрушению набухших органелл. Следовательно, у некроза отсутствуют специфические биохимические маркеры, кроме наличия пермеабилзации плазматической мембраны. Некроз также связан с локальным воспалением, которое может поддерживать рост опухоли [13].

Эффекты гибели клеток *in situ*, вызванные гипоксией и метаболическим стрессом, в основном изучались в связи с воспалением, что актуально и для определения влияния некроза на развитие первичного очага и на микроокружение опухоли [14]. Комплексное исследование опухолевых тканей, включающее протеомный анализ образцов некротических опухолевых клеток, анализ гибели клеток методом проточной цитометрии, иммунофлуоресцентный и гистологический анализ, выявило несколько ключевых факторов, способствующих развитию онкологического процесса, например, high-mobility group protein B1 (HMGB1), который секретируется некротическими клетками [15]. Некроз ранее считался незапрограммированным процессом, но новейшие исследования убедительно доказали, что некроз может быть запрограммирован, и было идентифицировано довольно много типов запрограммированного некроза, таких как некроптоз, ферроптоз, пироптоз, параптоз, некроз, вызванный переходом митохондриальной проницаемости, и онкоз. Специфические биомаркеры, подробные сигналы и точное патофизиологическое значение запрограммированного некроза еще предстоит исследовать, но эти формы некроза обеспечивают новые стратегии лечения различных заболеваний, включая онкологические [16]. Запрограммированный некроз играет

двойную роль, стимулируя и подавляя рост опухоли, и, таким образом, мы можем использовать данный процесс как потенциальную мишень для химиотерапии. Разрабатываемые биофармацевтические препараты, способные индуцировать запрограммированный некроз, и проявляющие потенциальную противоопухолевую активность, могут стать эффективным способом преодоления устойчивости опухоли к апоптозу [17].

Для развития опухоли требуется сочетание дефектов, позволяющих зарождающимся опухолевым клеткам стать самодостаточными для клеточной пролиферации и нечувствительными к сигналам, которые в норме ограничивают клеточный рост. Доказано, что уклонение от запрограммированной гибели клеток (апоптоз) имеет решающее значение для развития и устойчивого роста многих, а возможно, и всех видов злокачественных новообразований [18]. Апоптоз опосредуется несколькими сигнальными путями (называемыми внутренними и внешними), запускаемыми множеством факторов, включая клеточный стресс, повреждение ДНК и иммунный надзор. В настоящее время низкомолекулярные индукторы апоптоза клинически могут использоваться для элиминации патологических клеток и, следовательно, в перспективе, для лечения таких заболеваний, как злокачественные новообразования. В частности, было показано, что внешний путь апоптоза может быть терапевтически применим, путь лиганда, индуцирующего апоптоз, связанный с TNF [19]. В некоторых типах опухолей склонность к апоптозу является критическим фактором, определяющим их чувствительность к противоопухолевой терапии [20].

При доклинической разработке новых противоопухолевых агентов предпочтение отдается веществам с мультифакторным механизмом действия [8]. Одним из этапов поисковых скрининговых исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием является установление механизма действия соединения при доказанной фармакологической активности на экспериментальных моделях злокачественных новообразований *in vitro* и *in vivo*, в том числе активации апоптоза [21, 22]. Комбинированное использование модуляторов метаболизма митохондрии, как центральной проапоптотической органеллы, в противоопухолевой терапии может послужить существенному повышению эффективности лечения [23, 24].

Цель исследования – выявить интегральные

маркеры активности некроза и апоптоза, а также провести сравнительный анализ маркеров активности традиционного и альтернативного неоангиогенеза при развитии опухолевого процесса для более эффективного использования морфологического и иммуногистохимического методов исследования в доклиническом изучении соединений с предполагаемой противоопухолевой активностью для оценки перспектив их применения.

При иммуногистохимическом исследовании наиболее целесообразно использовать следующий молекулярно-биологический маркер некротического процесса – Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), а для определения апоптотического компонента – Anti-Cellular Apoptosis Susceptibility/ CSE1L, BCL-2, Apoptotic protease-activating factor 1 (APAF-1). Именно данные маркеры широко используются в практической медицине и доказали свою диагностическую надежность.

Tumor necrosis factor alpha – фактор, вызывающий некроз опухолей, представляет собой сложное связующее звено между воспалением и онкологическим процессом [25]. TNF- α связывается со своими рецепторами, в основном с TNFR1 и TNFR2, которые, в свою очередь, передают различные молекулярные сигналы для активации апоптоза, клеточно-опосредованного иммунитета или воспаления соответственно. Разнообразие данных подтвердило критическую роль TNF- α в миграции опухоли, пролиферации, деградации матрикса, метастазировании опухоли, инвазии и ангиогенезе [26]. Было обнаружено, что TNF- α экспрессируется в опухолях на ранних стадиях заболевания и далее, и его постоянное присутствие способствует хроническому воспалению [27, 28]. Более того, экспрессия TNF- α опухолевыми клетками, лейкоцитами и стромальными клетками приводит к продукции воспалительных хемокинов, которые привлекают лейкоциты с прометастатическими эффектами [29]. Иммунодепрессия также была связана с присутствием TNF- α при раке, и исследования на животных моделях в значительной степени подтвердили его роль в развитии опухоли и метастазировании [30, 31]. Многочисленные исследования показали, что TNF- α может действовать непосредственно на атипичные клетки, способствуя развитию их прометастатических характеристик и функций, включая эпителиально-мезенхимальный переход, инвазию, резистентность к

терапии и метаболические изменения [32–36]. По мере продвижения исследований в этом направлении TNF- α был идентифицирован как наиболее мощный цитокин при многих злокачественных новообразованиях, что позволяет предположить, что ингибиторы TNF- α и/или его рецепторов могут применяться для лечения злокачественных новообразований различной локализации, отдельно или вместе с другими способами лечения.

Ген предрасположенности к клеточно-му апоптозу (chromosome segregation 1-like, CSE1L), обнаруженный на хромосоме 20q13 человека, связан с микротрубочками и митотическими веретенами и, как полагают, играет роль в росте опухоли и является потенциальным онкогеном [37, 38]. CSE1L регулирует клеточный митоз и апоптоз, следовательно, регуляция его экспрессии может оказывать химиотерапевтическое действие в опухолях [39]. Было обнаружено, что CSE1L способствует прогрессированию опухоли, влияя на пролиферацию клеток, апоптоз и инвазию путем регуляции сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR и MEK/ERK [40], а также играет важную роль в поддержании баланса между пролиферацией клеток и апоптозом [41]. Было показано, что ингибирование экспрессии CSE1L замедляет рост и распространение рака молочной железы [42]. «Замалчивание» CSE1L, как показали исследования, ингибирует жизнеспособность клеток рака легкого и уменьшает злокачественную трансформацию раковых клеток [43, 44]. Кроме того, anti-Cellular Apoptosis Susceptibility/ CSE1L можно обнаружить не только в опухолевых тканях, но и в жидкостях организма, в частности в крови [45], что указывает на возможность его использования в качестве биомаркера в ранней клинико-лабораторной диагностике опухолевых процессов.

Митохондриальный путь является одним из наиболее важных сигнальных путей апоптоза, и семейство BCL-2 играет ключевую роль в его регуляции. Члены семейства проапоптотических BCL-2 могут быть дополнительно разделены на эффекторные белки с несколькими доменами BH (содержащие домены BH1, BH2 и BH3) и белки, содержащие только BH3 [46]. BAX и BAK являются членами семейства BCL-2 и основными регуляторами внутреннего пути апоптоза [47]. Под действием апоптотических стимулов они активируются и олигомеризуются на внешней мембране митохондрий, опосредуя

ее пермеабиллизацию, что считается ключевым этапом апоптоза [48]. В нормальном физиологическом состоянии апоптоз и пролиферация находятся в динамическом равновесии. Избыточное воздействие антиапоптотического гена BCL-2 может ингибировать апоптоз [49], тогда как дополнительное воздействие проапоптотического гена BAX может обратить биологическую активность BCL-2 и вызвать апоптоз [50]. При злокачественном опухолевом процессе уклонение от апоптоза из-за нарушения регуляции специфических генов семейства BCL-2 является доказанным событием; соответственно, селективное ингибирование специфических антиапоптотических белков семейства BCL-2 представляет собой потенциальную терапевтическую мишень [51]. Белки BCL-2 координируют внутренний апоптоз посредством регуляции целостности внешней мембраны митохондрий [52]. Сверхэкспрессия антиапоптотических белков BCL-2 свидетельствует об уклонении от гибели клеток и метастазировании опухолей [53]. Избирательность взаимодействия между белками семейства BCL-2 определяет сложности в эффективности подбора химиотерапевтических препаратов, направленных на ингибирование антиапоптотического профиля опухолевых клеток. Эти особенности, вероятно, влияют на эффективность химиотерапевтических препаратов, предназначенных для вмешательства в сеть семейства BCL-2 [54].

APAF-1 – ключевой маркер внутреннего пути апоптоза, он представляет собой молекулу адаптера в формировании апоптосомы, активирует каспазу-9, которая является ключевым событием в пути гибели митохондриальных клеток. [55]. Помимо своей фундаментальной роли в путях апоптотической гибели клеток, APAF-1 оказывает модулирующее действие на клеточный цикл при повреждении ДНК, вызванном генотоксическим стрессом. APAF-1 участвует в контрольной точке повреждения ДНК филогенетически консервативным образом. Было показано, что четыре основные изоформы APAF-1, а именно APAF-1XL, APAF-1L, APAF-1M и APAF-1S, опосредуют остановку клеточного цикла при генотоксическом стрессе [56]. Фактор активации апоптотической протеазы-1 является недавно идентифицированным супрессором опухоли, который участвует в пути митохондриального апоптоза человека. Последние исследования китайских ученых показали, что сверхэкспрессия APAF-1 в клеточных

линиях рака предстательной железы способствовала пролиферации и миграции опухолевых клеток и индуцировала активацию внеклеточных регулируемых протеинкиназ [57]. Будучи многофункциональным белком, он выполняет множественные биологические функции. Критическая роль APAF-1 как ключевой молекулы во внутреннем пути апоптоза, а также его участие в ряде тяжелых патологических состояний, включая злокачественные новообразования, делают этот белок ценной терапевтической мишенью для разработки новых стратегий борьбы с опухолевыми процессами [58].

При морфологическом исследовании процесса образования новых кровеносных сосудов используются следующие молекулярно-биологические маркеры: Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α), Platelet-derived growth factor (PDGF).

Среди всех ангиогенных факторов семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста считается основным в новообразовании сосудов. VEGF-A является членом семейства белков, включающего VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E [59]. Именно VEGF-A играет доминирующую роль в регуляции ангиогенеза [60]. Фактор роста эндотелия сосудов A необходим для физиологического гомеостаза сосудов в различных клетках и тканях [61]. Продукция VEGF-A и других факторов роста опухоли приводит к «ангиогенному переключению», где новая сосудистая сеть формируется внутри и вокруг опухоли, что позволяет ей расти в геометрической прогрессии [62]. Сосудистая сеть опухоли, образующаяся под влиянием VEGF, является структурно и функционально аномальной [63]. VEGF-A представляет собой фактор роста с важной проангиогенной активностью, оказывающий митогенное и антиапоптотическое действие на эндотелиальные клетки, повышающий проницаемость сосудов, способствующий миграции клеток и т.д. Благодаря этим эффектам он активно способствует регуляции нормальных и патологических ангиогенных процессов [64]. VEGF-A является как фактором роста сосудов, так и фактором их проницаемости. Его экспрессия может активировать несколько проангиогенных и промататических молекул [65]. VEGF-A индуцирует нормальный или aberrантный ангиогенез в зависимости от его дозы в микроокружении вокруг каждой продуцирующей клетки *in vivo*

[66]. Исследования различных соединений – блокаторов VEGF/рецепторов VEGF показали, что эти агенты могут сильно ингибировать ангиогенез и рост опухоли в доклинических моделях [67]. Таким образом, молекулярная основа ангиогенеза опухоли представляет большой интерес в области доклинических испытаний соединений с противоопухолевой/антиметастатической активностью на доклиническом этапе [68].

Гипоксия – состояние, всегда присутствующее в опухолевой среде из-за быстрого роста опухолевых клеток, не поддерживаемого адекватным кровоснабжением [69]. Это состояние может влиять на выработку фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), спирального фактора транскрипции, который участвует в канцерогенезе и росте опухоли посредством регуляции генов, участвующих в ангиогенезе, гликолитическом метаболизме и других биологических механизмах [70]. Индуцируемый гипоксией фактор представляет собой кислородзависимый активатор транскрипции, который участвует в важнейших аспектах биологии рака, включая ангиогенез [71]. HIF-1 состоит из конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1β и одной из трех субъединиц (HIF-1α, HIF-2α или HIF-3α). Стабильность и активность HIF-1α регулируются различными посттрансляционными модификациями, гидроксилированием, ацетилированием и фосфорилированием [72]. HIF-1α действует по-разному в зависимости от присутствия или отсутствия кислорода [73]. В условиях нормоксии субъединица HIF-1α быстро деградирует, и, напротив, в условиях гипоксии субъединица HIF-1α становится стабильной и взаимодействует с коактиваторами для модуляции своей транскрипционной активности [74]. Гипоксическая активация факторов, индуцируемых гипоксией во время онкогенеза, представляет собой интересный парадокс в отношении их роли в росте опухоли. Индуцируемый гипоксией фактор играет ключевую роль в адаптивном ответе на гипоксию, трансактивируя многие гены, белковые продукты которых участвуют в путях ангиогенеза, метаболизма глюкозы и пролиферации клеток, тем самым способствуя прогрессированию опухоли [75]. В последнее время активно ведется изучение тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) при различных видах злокачественных новообразований [76]. Члены семейства факторов роста тромбоцитов являются основными митогена-

ми для клеток соединительной ткани, глиальных клеток и некоторых других типов клеток. Всего существует 5 биологически активных белков PDGF, потому что в дополнение к четырем гомодимерам (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D) PDGF имеется один гетеродимер, PDGF-AB [77]. Они секретируются клетками (такими как эндотелиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки), PDGF присутствует в тромбоцитах (отсюда и их название) и высвобождаются при дегрануляции. Сверхактивность PDGF отмечена при злокачественных новообразованиях и других состояниях, связанные с избыточной пролиферацией клеток [78, 79]. Его синтез происходит в ответ на внешние стимулы, такие как воздействие низкого напряжения кислорода, тромбина или стимуляция другими цитокинами и факторами роста [80]. Кроме того, PDGF может участвовать в аутокринной стимуляции опухолевых клеток, регуляции давления интерстициальной жидкости и ангиогенезе [81]. Экспрессия PDGF-D способствовала эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), который сопровождался снижением экспрессии E-кадгерина и повышением экспрессии виментина [82].

Рецепторы PDGF в строме опухоли также привлекли внимание как интересные мишени для лекарственных средств из-за их функции регуляторов давления интерстициальной жидкости опухоли, трансваскулярного транспорта опухоли и захвата опухолевыми лекарственными средствами [83]. Снижение опухолевой интерстициальной гипертензии, которая действует как барьер для трансваскулярного транспорта опухоли, было предложено в качестве общей стратегии для усиления поглощения опухолью и терапевтических эффектов противоопухолевых препаратов [84].

При постепенном росте опухолевой ткани опухоль нуждается в формировании новых кровеносных сосудов для получения питательных веществ и кислорода [85]. При диаметре солидной опухоли более 2 мм необходимо образование новых кровеносных сосудов для поддержания достаточного кровоснабжения; в противном случае опухоли будут подвергаться некрозу вследствие ишемии и гипоксии [86]. Описанный в литературе феномен васкулогенной мимикрии тоже, по сути, относится к патологическому ремоделированию сосудов, но имеет совершенно иной механизм образования. Васкулогенная мимикрия отличается от тради-

ционного неоангиоваскулогенетического процесса с участием эндотелия сосудов, является альтернативным типом кровоснабжения, независимым от эндотелиальных сосудов, который относится к образованию сосудов, выстланных опухолевыми клетками.

При переходе от эндотелийзависимых сосудов к имитированным сосудам мозаичные сосуды встречаются как переходный тип между эндотелийзависимыми сосудами и каналами васкулогенной мимикрии (ВМ), при этом в васкуляризации опухоли участвуют как эндотелий, так и опухолевые клетки [87]. Более того, ВМ ассоциируется с высокой степенью злокачественности опухоли, инвазией, метастазированием и неблагоприятным прогнозом у пациентов со злокачественными опухолями [88]. ВМ была обнаружена при нескольких различных типах рака, таких как меланома, рак молочной железы, рак предстательной железы и рак яичников [89]. Формирование ВМ в основном включает самодетерминацию высокозлокачественных опухолевых клеток, ремоделирование внеклеточного матрикса и образование сосудоподобной структуры, связанной с существующими кровеносными сосудами [90]. Каналы ВМ обеспечивают механизм перфузии и путь диссеминации внутри опухоли, который функционирует либо независимо, либо одновременно с ангиогенезом. Кроме того, каналы ВМ всегда располагаются в областях, где не обнаруживались эндотелийзависимые сосуды, а поблизости не наблюдается некроза или окружающих воспалительных клеток [91, 92].

Сосудоподобные структуры при васкулогенной мимикрии выявляются с помощью двойного окрашивания (CD34-PAS+) эндотелиального маркера CD34 для идентификации эндотелия в срезах ткани и окрашивания PAS для определения базальной мембраны кровеносных сосудов опухоли.

Обсуждение

Апоптоз является важным физиологическим процессом, поддерживающим клеточный гомеостаз, который характеризуется своей морфологией и регулируется механизмами передачи сигналов. Некоторые ключевые сигнальные молекулы, такие как p53 и VEGF – опосредующие ангиогенный путь, проявляют клеточные и молекулярные ответы, приводящие к запуску апоптотического пути. Недавно были идентифицированы многие молекулярные компоненты путей,

которые приводят к гибели клеток, обнаружено, что некоторые из них, в том числе APAF-1 и BCL-2, изменены при многих видах опухолей [93]. Роли апоптоза при раке уделяется большое внимание, при этом устойчивость к апоптозу широко признается как приобретенная характеристика раковых клеток, наделяющая их преимуществами выживания, которые способствуют эволюции и росту опухоли. Следовательно, эффективность лечения рака строго зависит не только от клеточного повреждения, которое они вызывают, но и от способности клеток активировать свою программу апоптоза. Ориентация на эту программу при разработке терапевтических средств может стать важным вектором в лечении рака с помощью химиотерапии.

Изучение классического и альтернативного ангио- и васкулогенеза под действием новых соединений, перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные средства, является одним из предпочтительных патогенетических механизмов реализации фармакологической активности. Исследование вышеописанных процессов целесообразно исследовать на II этапе доклинического изучения соединений с кандидатами-лидерами, для которых доказана на I этапе искомая специфическая активность.

Иммуногистохимическое исследование содержания VEGF-A имеет несомненные преимущества для поискового скринингового исследования по выявлению предполагаемого механизма действия. Особое внимание надо уделить этому маркеру при изучении метрономного режима введения тестируемых соединений. Убедительно доказано, что при введении противоопухолевых и антиметастатических агентов разных химических групп длительно в малых дозах (метрономный режим) механизм подавления патологического неоангиогенеза является приоритетным.

Васкулогенная мимикрия дает возможность исследовать взаимосвязь между генетически нерегулируемой инвазивной опухолевой клеткой и ее микроокружением. Двойное окрашивание для выявления ВМ целесообразно проводить на финальной стадии развития онкологического процесса в эксперименте. Изучение и анализ механизмов кровоснабжения опухоли и метастазирования имеет как теоретическое, так и практическое значение с прямым выходом в фармацевтическую отрасль.

Литература:

- Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
- Fares J., Fares M.Y., Khachfe H.N., Salhab H.A., Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct. Targeted Ther.* 2020;5(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
- Qi S., Deng S., Lian Z., Yu K. Novel Drugs with high efficacy against tumor angiogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(13):6934. <https://doi.org/10.3390/ijms23136934>
- Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А. Боль как самостоятельная форма болезни. *Российский журнал боли*. 2019;17(3):46-51. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.32>
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Котиева И.М. Способ модификации хронической болью злокачественного роста меланомы B16 у мышей. Патент РФ на изобретение №2650587 26.04.2017. Бюл. № 11. Доступно по: <file:///C:/Users/toropova.ov/Downloads/2650587.pdf>. Ссылка активна на 13.04.2024.
- Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки 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.
- Министерство здравоохранения РФ. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. М., 2021. Ссылка активна на 09.04.2024. <http://grls.rosminzdrav.ru>
- Милаева Е.Р., Додохова М.А., Шпаковский Д.Б., Антоненко Т.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений. *Биомедицина*. 2021;17(2):88-99. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99>
- Безбородова О.А., Панкратов А.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б., Воронцова М.С., Енгальцева Г.Н., Сюбаев Р.Д. Противоопухолевые лекарственные препараты: планирование доклинических исследований, по оценке эффективности и безопасности. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2020;10(2):96-110. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-96-110>
- Васильев А.Н., Ниязов Р.Р., Гавришина Е.В., Драницына М.А., Куличев Д.А. Проблемы планирования и проведения доклинических исследований в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2017;9:6-19. <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>
- Jiang X., Wang J., Deng X., Xiong F., Zhang S., Gong Z., Li X., Cao K., Deng H., He Y., Liao Q., Xiang B., Zhou M., Guo C., Zeng Z., Li G., Li X., Xiong W. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020;39(1):204. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01709-5>
- Bertheloot D., Latz E., Franklin B.S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol. Immunol.* 2021;18(5):1106-1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
- Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E.S., Altucci L., Amelio I., Andrews D.W., Annicchiarico-Petruzzelli M., Antonov A.V., Arama E., Baehrecke E.H., Barlev N.A., Bazan N.G., Bernassola F., Bertrand M.J.M., Bianchi K., Blagosklonny M.V., Blomgren K., Borner C., Boya P., Brenner C., Campanella M., Candi E., Carmona-Gutierrez D., Cecconi F., Chan F.K., Chandel N.S., Cheng E.H., Chipuk J.E., Cidlowski J.A., Ciechanover A., Cohen G.M., Conrad M., Cubillos-Ruiz J.R., Czabotar P.E., D'Angiolella V., Dawson T.M., Dawson V.L., De Laurenzi V., De Maria R., Debatin K.M., DeBerardinis R.J., Deshmukh M., Di Daniele N., Di Virgilio F., Dixit V.M., Dixon S.J., Duckett C.S., Dynlacht B.D., El-Deiry W.S., Elrod J.W., Fimia G.M., Fulda S., García-Sáez A.J., Garg A.D., Garrido C., Gavathiotis E., Golstein P., Gottlieb E., Green D.R., Greene L.A., Gronemeyer H., Gross A., Hajnoczky G., Hardwick J.M., Harris I.S., Hengartner M.O., Hetz C., Ichijo H., Jäättelä M., Joseph B., Jost P.P., Juin P.P., Kaiser W.J., Karin M., Kaufmann T., Kepp O., Kimchi A., Kitsis R.N., Klionsky D.J., Knight R.A., Kumar S., Lee S.W., Lemasters J.J., Levine B., Linkermann A., Lipton S.A., Lockshin R.A., López-Otín C., Lowe S.W., Luedde T., Lugli E., MacFarlane M., Madeo F., Malewicz M., Malorni W., Manic G., Marine J.C., Martin S.J., Martinou J.C., Medema J.P., Mehlen P., Meier P., Melino S., Miao E.A., Molkentin J.D., Moll U.M., Muñoz-Pinedo C., Nagata S., Nuñez G., Oberst A., Oren M., Overholtzer M., Pagano
- M., Panaretakis T., Pasparakis M., Penninger J.M., Pereira D.M., Pervaiz S., Peter M.E., Piacentini M., Pinton P., Prehn J.H.M., Puthalakath H., Rabinovich G.A., Rehm M., Rizzuto R., Rodrigues C.M.P., Rubinstein D.C., Rudel T., Ryan K.M., Sayan E., Scorrano L., Shao F., Shi Y., Silke J., Simon H.U., Sistigu A., Stockwell B.R., Strasser A., Szabadkai G., Tait S.W.G., Tang D., Tavernarakis N., Thorburn A., Tsujimoto Y., Turk B., Vanden Bergh T., Vandenabeele P., Vander Heiden M.G., Villunger A., Virgin H.W., Vousden K.H., Vucic D., Wagner E.F., Walczak H., Wallach D., Wang Y., Wells J.A., Wood W., Yuan J., Zakeri Z., Zhivotovsky B., Zitvogel L., Melino G., Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- Karsch-Bluman A., Benny O. Necrosis in the Tumor Microenvironment and Its Role in Cancer Recurrence. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1225:89-98. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6_6
- Karsch-Bluman A., Feiglin A., Arbib E., Stern T., Shoval H., Schwob O., Berger M., Benny O. Tissue necrosis and its role in cancer progression. *Oncogene*. 2019;38(11):1920-1935. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0555-y>
- Yu J., Zhong B., Xiao Q., Du L., Hou Y., Sun H.S., Lu J.J., Chen X. Induction of programmed necrosis: A novel anti-cancer strategy for natural compounds. *Pharmacol. Ther.* 2020;214:107593. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107593>
- Zhao Q., Yang L.J., Zheng Y.B., Gong J.H. [Programmed Necrosis Inducers for Cancer Treatment]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2022;44(2):338-347. <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.13241>
- Knight T., Luedtke D., Edwards H., Taub J.W., Ge Y. A delicate balance - The BCL-2 family and its role in apoptosis, oncogenesis, and cancer therapeutics. *Biochem. Pharmacol.* 2019;162:250-261. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.01.015>
- Xu X., Lai Y., Hua Z.C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci. Rep.* 2019;39(1):BSR20180992. <https://doi.org/10.1042/BSR20180992>
- Cameiro B.A., El-Deiry W.S. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020;17(7):395-417. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
- 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>
- 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>
- Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Шейко Е.А. Митохондриальная трансформированной клетки как мишень противоопухолевого воздействия. Исследования и практика в медицине. 2020;7(2):92-108. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9>
- Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Шихлярова А.И., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Качесова П.С. Митохондриальная терапия способна тормозить развитие меланомы. Вопросы онкологии. 2022;68(3):348-349. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e21571
- Jang D., Lee A.H., Shin H.Y., Song H.R., Park J.H., Kang T.B., Lee S.R., Yang S.H. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- Muthusami S., Ramachandran I.K., Babu K.N., Krishnamoorthy S., Guruswamy A., Queimado L., Chaudhuri G., Ramachandran I. Role of Inflammation in the Development of Colorectal Cancer. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2021;21(1):77-90. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200909092908>
- Propper D.J., Balkwill F.R. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2022;19(4):237-253. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00588-9>
- Galdiero M.R., Marone G., Mantovani A. Cancer Inflammation and Cytokines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(8):a028662. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028662>

29. Powell I.J., Chinni S.R., Reddy S.S., Zaslavsky A., Gavande N. Pro-inflammatory cytokines and chemokines initiate multiple prostate cancer biologic pathways of cellular proliferation, heterogeneity and metastasis in a racially diverse population and underlie the genetic/biologic mechanism of racial disparity: Update. *Urol. Oncol.* 2021;39(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.08.019>
30. Montfort A., Colacios C., Levade T., Andrieu-Abadie N., Meyer N., Ségui B. The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019;10:1818. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01818>
31. Jiang M., Liu J., Yang D., Tross D., Li P., Chen F., Alam M., Faustman D.L., Oppenheim J.J., Chen X. A TNFR2 antibody by countering immunosuppression cooperates with HMGN1 and R848 immune stimulants to inhibit murine colon cancer. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101(Pt A):108345. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108345>
32. Mercogliano M.F., Bruni S., Elizalde P.V., Schillaci R. Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2020;10:584. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00584>
33. Cruceriu D., Baldasici O., Balacescu O., Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cell. Oncol. (Dordr.)* 2020;43(1):1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
34. Gong K., Guo G., Beckley N., Zhang Y., Yang X., Sharma M., Habib A.A. Tumor necrosis factor in lung cancer: Complex roles in biology and resistance to treatment. *Neoplasia.* 2021;23(2):189-196. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.12.006>
35. Baram T., Rubinstein-Achiasaf L., Ben-Yaakov H., Ben-Baruch A. Inflammation-Driven Breast Tumor Cell Plasticity: Stemness/EMT, Therapy Resistance and Dormancy. *Front. Oncol.* 2021;10:614468. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614468>
36. Ben-Baruch A. Partners in crime: TNF α -based networks promoting cancer progression. *Cancer Immunol. Immunother.* 2020;69(2):263-273. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02435-4>
37. Liang C., Wang X., Zhang Z. ACOT11 promotes cell proliferation, migration and invasion in lung adenocarcinoma. *Transl. Lung Cancer Res.* 2020;9(5):1885-1903. <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-509>
38. Jiang M.-C. CAS (CSE1L) signaling pathway in tumor progression and its potential as a biomarker and target for targeted therapy. *Tumour Biol.* 2016;37(10):13077-13090. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5301-x>
39. Chang C.C., Kao W.Y., Liu C.Y., Su H.H., Kan Y.A., Lin P.Y., Ku W.C., Chang K.W., Yang R.N., Huang C.J. Butyrate supplementation regulates expression of chromosome segregation 1like protein to reverse the genetic distortion caused by p53 mutations in colorectal cancer. *Int. J. Oncol.* 2022;60(6):64. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5354>
40. Li Y., Yuan S., Liu J., Wang Y., Zhang Y., Chen X. CSE1L silence inhibits the growth and metastasis in gastric cancer by repressing GPNMB via positively regulating transcription factor MITF. *J. Cell Physiol.* 2020;235:2071-2079. <https://doi.org/10.1002/jcp.29107>
41. Luo Y., Qu X., Kan D. The microRNA-451a/chromosome segregation 1-like axis suppresses cell proliferation, migration, and invasion and induces apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. *Bioengineered.* 2021;12(1):6967-6980. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1975018>
42. Ye M., Chen Y., Liu J. Interfering with CSE1L/CAS inhibits tumour growth via C3 in triple-negative breast cancer. *Cell. Prolif.* 2022;55(5):e13226. <https://doi.org/10.1111/cpr.13226>
43. Nagashima S., Maruyama J., Honda K. CSE1L promotes nuclear accumulation of transcriptional coactivator TAZ and enhances invasiveness of human cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2021;297(1):100803. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100803>
44. Liu X.Y., Wang Y.H., Wang J., Quan J.K., Li X.D., Guan K.P. The role of CSE1L silencing in the regulation of proliferation and apoptosis via the AMPK/mTOR signaling pathway in chronic myeloid leukemia. *Hematology.* 2023;28(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2161201>
45. Zhou S., Zhang M., Zhou C., Meng Y., Yang H., Ye W. FLVCR1 Predicts Poor Prognosis and Promotes Malignant Phenotype in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Upregulating CSE1L. *Front. Oncol.* 2021;11:660955. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660955>
46. Campbell K.J., Tait S.W. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol.* 2018;8(5):180002. <https://doi.org/10.1098/rsob.180002>
47. Singh R., Letai A., Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019;20(3):175-193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
48. Peña-Blanco A., García-Sáez A.J. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018;285(3):416-431. <https://doi.org/10.1111/febs.14186>
49. Suvarna V., Singh V., Murahari M. Current overview on the clinical update of Bcl-2 anti-apoptotic inhibitors for cancer therapy. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;862:172655. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172655>
50. Chi X.X., Zhang T., Chu X.L. The regulatory effect of genistein on granulosa cell in ovary of rat with PCOS through Bcl-2 and Bax signaling pathways. *J. Vet. Med. Sci.* 2018;80(8):1348-1355. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0001>
51. Adams J.M., Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell Death Differ.* 2018;25(1):27-36. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.161>
52. Suraweera C.D., Banjara S., Hinds M.G., Kvasnakul M. Metazoans and Intrinsic Apoptosis: An Evolutionary Analysis of the Bcl-2 Family. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7):3691. <https://doi.org/10.3390/ijms23073691>
53. Krishna S., Kumar S.B., Krishna M., Murahari M. Structure-based design approach of potential BCL-2 inhibitors for cancer chemotherapy. *Comput. Biol. Med.* 2021;134:104455. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104455>
54. Liu Q., Oesterlund E.J., Chi X., Pogmore J., Leber B., Andrews D.W. Bim escapes displacement by BH3- mimetic anti-cancer drugs by double-bolt locking both Bcl-XL and Bcl-2. *Elife.* 2019;12(8):e37689. <https://doi.org/10.7554/eLife.37689>
55. Mohamed D.A.W., Selim H.M., Elmazny A., Genena A., Nabil M.M. Apoptotic protease activating factor-1 gene and MicroRNA-484: A possible interplay in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;58:103502. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103502>
56. Noori A.R., Tashakor A., Nikkha M., Eriksson L.A., Hosseinkhani S., Fearhead H.O. Loss of WD2 subdomain of Apaf-1 forms an apoptosome structure which blocks activation of caspase-3 and caspase-9. *Biochimie.* 2021;180:23-29. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.10.013>
57. Wang N., Li R., Jia H., Xie H., Liu C., Jiang S., Zhang K., Lin P., Yu X. Apaf-1 interacting protein, a new target of microRNA-146a-3p, promotes prostate cancer cell development via the ERK1/2 pathway. *Cell Biol. Int.* 2022;46(7):1156-1168. <https://doi.org/10.1002/cbin.11796>
58. Shakeri R., Kheirollahi A., Davoodi J. Contribution of Apaf-1 to the pathogenesis of cancer and neurodegenerative diseases. *Biochimie.* 2021;190:91-110. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.07.004>
59. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2016;15(6):385-403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
60. Eswarappa S.M., Potdar A.A., Koch W.J., Fan Y., Vasu K., Lindner D., Willard B., Graham L.M., DiCorleto P.E., Fox P.L. Programmed translational readthrough generates antiangiogenic VEGF-Ax. *Cell.* 2014;157(7):1605-1618. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.033>
61. Ferrara N. VEGF and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2016;5(2):10. <https://doi.org/10.1167/tvst.5.2.10>
62. Matsumoto K., Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J. Biochem.* 2014;156(1):1-10. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu031>
63. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005;69(Suppl 3):4-10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
64. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mihai C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mihai C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(2):455-467.
65. Pradeep C.R., Sunila E.S., Kuttan G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in tumor angiogenesis and malignancies. *Integr. Cancer Ther.* 2005;4(4):315-321. <https://doi.org/10.1177/1534735405282557>
66. Gianni-Barrera R., Butschkau A., Uccelli A., Certelli A., Valente P., Bartolomeo M., Groppa E., Burger M.G., Hlushchuk R., Heberer M., Schaefer D.J., Gürke L., Djonov V., Vollmar B., Banfi A. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation. *Angiogenesis.* 2018;21(4):883-900. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9634-5>
67. Daneluzzi C., Seyed Jafari S.M., Hunger R., Bossart S. The Immunohistochemical Assessment of Neoangiogenesis Factors in Squamous Cell Carcinomas and Their Precursors in the Skin. *J. Clin. Med.* 2022;11(15):4494. <https://doi.org/10.3390/jcm11154494>
68. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(5):1011-1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>
69. Pezzuto A., Carico E. Role of HIF-1 in Cancer Progression: Novel Insights. A Review. *Curr. Mol. Med.* 2018;18(6):343-351. <https://doi.org/10.2174/1566524018666181109121849>
70. Huang Y., Lin D., Taniguchi C.M. Hypoxia inducible factor (HIF) in the tumor microenvironment: friend or foe? *Sci. China Life Sci.*

- 2017;60(10):1114-1124. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9178-y>
71. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3(10):721-732. <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
 72. Quintero M., Mackenzie N., Brennan P.A. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004;30(5):465-468. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.03.008>
 73. Rashid M., Zadeh L.R., Baradaran B., Molavi O., Ghesmati Z., Sabzichi M., Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene.* 2021;798:145796. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145796>
 74. Zhou J., Schmid T., Schnitzer S., Brüne B. Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Lett.* 2006;237(1):10-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.028>
 75. Bacon A.L., Harris A.L. Hypoxia-inducible factors and hypoxic cell death in tumour physiology. *Ann. Med.* 2004;36(7):530-539. <https://doi.org/10.1080/07853890410018231>
 76. Appiah-Kubi K., Wang Y., Qian H., Wu M., Yao X., Wu Y., Chen Y. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers. *Tumour Biol.* 2016;37(8):10053-10066. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5069-z>
 77. Westermarck B. Platelet-derived growth factor. Tillväxtfaktor med stor patofysiologisk betydelse. [Platelet-derived growth factor. A growth factor of great physiopathological importance]. *Lakartidningen.* 1995;92(23):2397-2401.
 78. Sun J., Wang D.A., Jain R.K., Carie A., Paquette S., Ennis E., Blaskovich M.A., Baldini L., Coppola D., Hamilton A.D., Sebt S.M. Inhibiting angiogenesis and tumorigenesis by a synthetic molecule that blocks binding of both VEGF and PDGF to their receptors. *Oncogene.* 2005;24(29):4701-4709. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208391>
 79. Heldin C.H., Westermarck B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol. Rev.* 1999;79(4):1283-1316. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1283>
 80. Heldin C.H. Autocrine PDGF stimulation in malignancies. *Ups. J. Med. Sci.* 2012;117(2):83-91. <https://doi.org/10.3109/03009734.2012.658119>
 81. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81(9):1241-1257. <https://doi.org/10.4065/81.9.1241>
 82. Chen J., Yuan W., Wu L., Tang Q., Xia Q., Ji J., Liu Z., Ma Z., Zhou Z., Cheng Y., Shu X. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/Twist1 pathway. *Oncotarget.* 2017;8(6):9961-9973. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14283>
 83. Ostman A. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(4):275-286. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.002>
 84. Pietras K., Rubin K., Sjöblom T., Buchdunger E., Sjöquist M., Heldin C.H., Ostman A. Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy. *Cancer Res.* 2002;62(19):5476-5484.
 85. Wei F., Wang D., Wei J., Tang N., Tang L., Xiong F., Guo C., Zhou M., Li X., Li G., Xiong W., Zhang S., Zeng Z. Metabolic crosstalk in the tumor microenvironment regulates antitumor immunosuppression and immunotherapy resistance. *Cell Mol. Life Sci.* 2021;78(1):173-193. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03581-0>
 86. Zhang J., Qiao L., Liang N., Xie J., Luo H., Deng G., Zhang J. Vasculogenic mimicry and tumor metastasis. *J. BUON.* 2016;21(3):533-541.
 87. Liu J., Huang J., Yao W.Y., Ben Q.W., Chen D.F., He X.Y., Li L., Yuan Y.Z. The origins of vascularization in tumors. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2012;17(7):2559-2565. <https://doi.org/10.2741/4071>
 88. Delgado-Bellido D., Serrano-Saenz S., Fernández-Cortés M., Oliver F.J. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non-vascular VE-cadherin. *Mol. Cancer.* 2017;16(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0631-x>
 89. Sun B., Zhang S., Zhao X., Zhang W., Hao X. Vasculogenic mimicry is associated with poor survival in patients with mesothelial sarcomas and alveolar rhabdomyosarcomas. *Int. J. Oncol.* 2004;25(6):1609-1614.
 90. Wei X., Chen Y., Jiang X., Peng M., Liu Y., Mo Y., Ren D., Hua Y., Yu B., Zhou Y., Liao Q., Wang H., Xiang B., Zhou M., Li X., Li G., Li Y., Xiong W., Zeng Z. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol. Cancer.* 2021;20(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01288-1>
 91. Qiao K., Liu Y., Xu Z., Zhang H., Zhang H., Zhang C., Chang Z., Lu X., Li Z., Luo C., Liu Y., Yang C., Sun T. RNA m6A methylation promotes the formation of vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma via Hippo pathway. *Angiogenesis.* 2021;24(1):83-96. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09744-8>
 92. Peng Z., Wang J., Shan B., Li B., Peng W., Dong Y., Shi W., Zhao W., He D., Duan M., Cheng Y., Zhang C., Duan C. The long noncoding RNA LINC00312 induces lung adenocarcinoma migration and vasculogenic mimicry through directly binding YBX1. *Mol. Cancer.* 2018;17(1):167. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0920-z>
 93. Strasser A., Vaux DaL. Cell Death in the Origin and Treatment of Cancer. *Mol. Cell.* 2020;78(6):1045-1054. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.014>

References:

1. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoy AO, eds. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu.* Moscow : MNIOI im PA Gertsena - filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. (In Russ.).
2. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Targeted Ther.* 2020;5(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
3. Qi S, Deng S, Lian Z, Yu K. Novel Drugs with high efficacy against tumor angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6934. <https://doi.org/10.3390/ijms23136934>
4. Franzants EM, Kotieva IM, Sheiko EA. Pain as an independent form of the disease. *Russian Journal of Pain.* 2019;17(3):46-51. (In Russ). <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.32>
5. Kit OI, Franziantz M, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kotieva IM. Method of the melanoma B₁₆ malignant growth in mice modification with chronic pain. Patent of invention RUS №2650587 26.04.2017. Byul. №11. Available at: <file:///C:/Users/toropova.ov/Downloads/2650587.pdf>. Accessed: 13.04.2024. (In Russ).
6. Kit OI, Kotieva IM, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Tripitaki LK, Bandovkina VA, Rozenko LYa, Cheryarina ND, Pogorelova YA. 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).
7. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. *State Register of Medicines* [Electronic resource]. Moscow, 2021. (In Russ). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 09.04.2024.
8. Milayeva ER, Dodokhova MA, Shpakovsky DB, Antonenko TA, Safronenko AV, Kotieva IM, Komarova EF, Ganzhorn EV, Alkhusein-Kulyaginova S. Mechanisms of cytotoxic action of organotin compounds. *Biomedicine.* 2021;17(2):88-99. (In Russ). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99>
9. Bezborodova OA, Pankratov AA, Nemtsova ER, Venediktova YuB, Vorontsova MS, Engalycheva GN, Syubaev RD. Anti-tumor drugs: Planning preclinical efficacy and safety studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2020;10(2):96-110. (In Russ). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-96-110>
10. Vasiliev AN, Niyazov RR, Gavrishina EV, Dranitsyna MA, Kulichev DA. Problems of planning and conducting preclinical research in the Russian Federation. *Remedium.* 2017;9:6-19. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>
11. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Zhang S, Gong Z, Li X, Cao K, Deng H, He Y, Liao Q, Xiang B, Zhou M, Guo C, Zeng Z, Li G, Li X, Xiong W. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;30;39(1):204. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01709-5>
12. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(5):1106-1121. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
13. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, Annicchiarico-Petruzzelli M, Antonov AV, Arama E, Baehrecke EH, Barlev NA, Bazan NG, Bernassola F, Bertrand MJM, Bianchi K, Blagosklonny MV, Blomgren K, Borner C, Boya P, Brenner C, Campanella M, Candi E, Carmona-Gutierrez D, Cecconi F, Chan FK, Chandel NS, Cheng EH, Chipuk JE, Cidlowski JA, Ciechanover A, Cohen GM, Conrad M, Cubillos-Ruiz JR, Czabotar PE, D'Angiolella V, Dawson TM, Dawson VL, De Laurenzi V, De Maria R, Debatin KM, DeBerardinis RJ, Deshmukh M, Di Daniele N, Di Virgilio F, Dixit VM, Dixon SJ, Duckett CS, Dynlacht BD, El-Deiry WS, Elrod JW, Fimia GM, Fulda S, García-Sáez AJ, Garg AD, Garrido C, Gavathiotis E, Golstein P, Gottlieb E, Green DR, Greene LA, Gronemeyer H, Gross A, Hajnoczky G, Hardwick JM, Harris IS, Hengartner MO, Hetz C, Ichijo

- H, Jäätelä M, Joseph B, Jost PJ, Juin PP, Kaiser WJ, Karin M, Kaufmann T, Kepp O, Kimchi A, Kitis RN, Klionsky DJ, Knight RA, Kumar S, Lee SW, Lemasters JJ, Levine B, Linkermann A, Lipton SA, Lockshin RA, López-Otín C, Lowe SW, Luedde T, Lugli E, MacFarlane M, Madeo F, Malewicz M, Malomi W, Manic G, Marine JC, Martin SJ, Martinou JC, Medema JP, Mehlen P, Meier P, Melino S, Miao EA, Molkentin JD, Moll UM, Muñoz-Pinedo C, Nagata S, Nuñez G, Oberst A, Oren M, Overholtzer M, Pagano M, Panaretakis T, Pasparakis M, Penninger JM, Pereira DM, Pervaiz S, Peter ME, Piacentini M, Pinton P, Prehn JHM, Puthalakath H, Rabinovich GA, Rehm M, Rizzuto R, Rodrigues CMP, Rubinsztein DC, Rudel T, Ryan KM, Sayan E, Scorrano L, Shao F, Shi Y, Silke J, Simon HU, Sistigu A, Stockwell BR, Strasser A, Szabadkai G, Tait SWG, Tang D, Tavernarakis N, Thorburn A, Tsujimoto Y, Turk B, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, Vander Heiden MG, Villunger A, Virgin HW, Voutsden KH, Vucic D, Wagner EF, Walczak H, Wallach D, Wang Y, Wells JA, Wood W, Yuan J, Zakeri Z, Zhivotovsky B, Zitvogel L, Melino G, Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
14. Karsch-Bluman A, Benny O. Necrosis in the Tumor Microenvironment and Its Role in Cancer Recurrence. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1225:89-98. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6_6
15. Karsch-Bluman A, Feiglin A, Arbib E, Stern T, Shoval H, Schwob O, Berger M, Benny O. Tissue necrosis and its role in cancer progression. *Oncogene.* 2019;38(11):1920-1935. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0555-y>
16. Yu J, Zhong B, Xiao Q, Du L, Hou Y, Sun HS, Lu JJ, Chen X. Induction of programmed necrosis: A novel anti-cancer strategy for natural compounds. *Pharmacol Ther.* 2020;214. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107593>
17. Zhao Q, Yang LJ, Zheng YB, Gong JH. [Programmed Necrosis Inducers for Cancer Treatment]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2022;44(2):338-347. <https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.13241>
18. Knight T, Luedtke D, Edwards H, Taub JW, Ge Y. A delicate balance - The BCL-2 family and its role in apoptosis, oncogenesis, and cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol.* 2019;162:250-261. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.01.015>
19. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019;39(1):BSR20180992. <https://doi.org/10.1042/BSR20180992>
20. Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(7):395-417. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
21. Dodokhova MA, Safronenko 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. (In Russ). <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-11-05>
22. Dodokhova MA, Kotieva IM, Safronenko AV, Trepel VG, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovskiy DB, Milaeva ER. Hybrid organotin compounds — modulators of apoptotic processes in the liver when administered once and repeatedly to Wistar rats. *Ural Medical Journal.* 2021;20(4):18-23. (In Russ). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>
23. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Sheiko EA. *Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(2):92-108. (In Russ). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-9>
24. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Shikhlyarova AI, Cheryarina ND, Surikova EI, Bandovalina VA, Nemashkalova LA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kachesova PS. Mitochondrial'naya terapiya sposobna tormozit' razvitiye melanomy. *Problems in oncology.* 2022;68(3):348-349. (In Russ). https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.e21571
25. Jang D, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
26. Muthusami S, Ramachandran IK, Babu KN, Krishnamoorthy S, Guruswamy A, Queimado L, Chaudhuri G, Ramachandran I. Role of Inflammation in the Development of Colorectal Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(1):77-90. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200909092908>
27. Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):237-253. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00588-9>
28. Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer Inflammation and Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(8):a028662. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028662>
29. Powell IJ, Chinni SR, Reddy SS, Zaslavsky A, Gavande N. Pro-inflammatory cytokines and chemokines initiate multiple prostate cancer biologic pathways of cellular proliferation, heterogeneity and metastasis in a racially diverse population and underlie the genetic/biologic mechanism of racial disparity: Update. *Urol Oncol.* 2021;39(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.08.019>
30. Montfort A, Colacios C, Levade T, Andrieu-Abadie N, Meyer N, Ségué B. The TNF Paradox in Cancer Progression and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:1818. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01818>
31. Jiang M, Liu J, Yang D, Tross D, Li P, Chen F, Alam M, Faustman DL, Oppenheim JJ, Chen X. A TNFR2 antibody by countering immunosuppression cooperates with HMGN1 and R848 immune stimulants to inhibit murine colon cancer. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt A):108345. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108345>
32. Mercogliano MF, Bruni S, Elizalde PV, Schillaci R. Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:584. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00584>
33. Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-α (TNF-α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol (Dordr).* 2020;43(1):1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>
34. Gong K, Guo G, Beckley N, Zhang Y, Yang X, Sharma M, Habib AA. Tumor necrosis factor in lung cancer: Complex roles in biology and resistance to treatment. *Neoplasia.* 2021;23(2):189-196. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.12.006>
35. Baram T, Rubinstein-Achiasaf L, Ben-Yaakov H, Ben-Baruch A. Inflammation-Driven Breast Tumor Cell Plasticity: Stemness/EMT, Therapy Resistance and Dormancy. *Front Oncol.* 2021;10:614468. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614468>
36. Ben-Baruch A. Partners in crime: TNFα-based networks promoting cancer progression. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(2):263-273. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02435-4>
37. Liang C, Wang X, Zhang Z. ACOT11 promotes cell proliferation, migration and invasion in lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(5):1885-1903. <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-509>
38. Jiang M-C. CAS (CSE1L) signaling pathway in tumor progression and its potential as a biomarker and target for targeted therapy. *Tumor Biol.* 2016;37(10):13077-13090. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5301-x>
39. Chang CC, Kao WY, Liu CY, Su HH, Kan YA, Lin PY, Ku WC, Chang KW, Yang RN, Huang CJ. Butyrate supplementation regulates expression of chromosome segregation 1like protein to reverse the genetic distortion caused by p53 mutations in colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2022;60(6):64. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5354>
40. Li Y, Yuan S, Liu J, Wang Y, Zhang Y, Chen X. CSE1L silence inhibits the growth and metastasis in gastric cancer by repressing GPNMB via positively regulating transcription factor MTF. *J Cell Physiol.* 2020;235:2071-2079. <https://doi.org/10.1002/jcp.29107>
41. Luo Y, Qu X, Kan D. The microRNA-451a/chromosome segregation 1-like axis suppresses cell proliferation, migration, and invasion and induces apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. *Bioengineered.* 2021;12(1):6967-6980. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1975018>
42. Ye M, Chen Y, Liu J. Interfering with CSE1L/CAS inhibits tumour growth via C3 in triple-negative breast cancer. *Cell Prolif.* 2022;55(5):e13226. <https://doi.org/10.1111/cpr.13226>
43. Nagashima S, Maruyama J, Honda K. CSE1L promotes nuclear accumulation of transcriptional coactivator TAZ and enhances invasiveness of human cancer cells. *J Biol Chem.* 2021;297(1):100803. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100803>
44. Liu XY, Wang YH, Wang J, Quan JK, Li XD, Guan KP. The role of CSE1L silencing in the regulation of proliferation and apoptosis via the AMPK/mTOR signaling pathway in chronic myeloid leukemia. *Hematology.* 2023;28(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2161201>
45. Zhou S, Zhang M, Zhou C, Meng Y, Yang H, Ye W. FLVCR1 Predicts Poor Prognosis and Promotes Malignant Phenotype in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Upregulating CSE1L. *Front Oncol.* 2021;11:660955. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660955>
46. Campbell KJ, Tait SW. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol.* 2018;8(5):180002. <https://doi.org/10.1098/rsob.180002>
47. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(3):175-193. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0089-8>
48. Peña-Blanco A, García-Sáez AJ. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis. *FEBS J.* 2018;285(3):416-431. <https://doi.org/10.1111/febs.14186>
49. Suvama V, Singh V, Murahari M. Current overview on the clinical update of Bcl-2 anti-apoptotic inhibitors for cancer therapy. *Eur J Pharmacol.* 2019;862:172655. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172655>

50. Chi XX, Zhang T, Chu XL. The regulatory effect of genistein on granulosa cell in ovary of rat with PCOS through Bcl-2 and Bax signaling pathways. *J Vet Med Sci.* 2018;80(8):1348-1355. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0001>
51. Adams JM, Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell Death Differ.* 2018;25(1):27-36. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.161>
52. Suraweera CD, Banjara S, Hinds MG, Kvensakul M. Metazoans and Intrinsic Apoptosis: An Evolutionary Analysis of the Bcl-2 Family. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3691. <https://doi.org/10.3390/ijms23073691>
53. Krishna S, Kumar SB, Krishna M, Murahari M. Structure-based design approach of potential BCL-2 inhibitors for cancer chemotherapy. *Comput Biol Med.* 2021;134:104455. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104455>
54. Liu Q, Oesterlund EJ, Chi X, Pogmore J, Leber B, Andrews DW. Bim escapes displacement by BH3- mimetic anti-cancer drugs by double-bolt locking both Bcl-XL and Bcl-2. *Elife.* 2019;12(8):e37689. <https://doi.org/10.7554/eLife.37689>
55. Mohamed DAW, Selim HM, Elmazny A, Genena A, Nabil MM. Apoptotic protease activating factor-1 gene and MicroRNA-484: A possible interplay in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103502. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103502>
56. Noori AR, Tashakor A, Nikkhal M, Eriksson LA, Hosseinkhani S, Fearnhead HO. Loss of WD2 subdomain of Apaf-1 forms an apoptosome structure which blocks activation of caspase-3 and caspase-9. *Biochimie.* 2021;180:23-29. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.10.013>
57. Wang N, Li R, Jia H, Xie H, Liu C, Jiang S, Zhang K, Lin P, Yu X. Apaf-1 interacting protein, a new target of microRNA-146a-3p, promotes prostate cancer cell development via the ERK1/2 pathway. *Cell Biol Int.* 2022;46(7):1156-1168. <https://doi.org/10.1002/cbin.11796>
58. Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Contribution of Apaf-1 to the pathogenesis of cancer and neurodegenerative diseases. *Biochimie.* 2021;190:91-110. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.07.004>
59. Ferrara N, Adams AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(6):385-403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
60. Eswarappa SM, Potdar AA, Koch WJ, Fan Y, Vasu K, Lindner D, Willard B, Graham LM, DiCorleto PE, Fox PL. Programmed translational readthrough generates antiangiogenic VEGF-Ax. *Cell.* 2014;157(7):1605-18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.033>
61. Ferrara N. VEGF and Intraocular Neovascularization: From Discovery to Therapy. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5(2):10. <https://doi.org/10.1167/tvst.5.2.10>
62. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem.* 2014;156(1):1-10. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu031>
63. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology.* 2005;69(Suppl 3):4-10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
64. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mihu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-467.
65. Pradeep CR, Sunila ES, Kuttan G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in tumor angiogenesis and malignancies. *Integr Cancer Ther.* 2005;4(4):315-321. <https://doi.org/10.1177/1534735405282557>
66. Gianni-Barera R, Butschkau A, Uccelli A, Certelli A, Valente P, Bartolomeo M, Groppa E, Burger MG, Hlushchuk R, Heberer M, Schaefer DJ, Gürke L, Djonov V, Vollmar B, Banfi A. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation. *Angiogenesis.* 2018;21(4):883-900. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9634-5>
67. Daneluzzi C, Seyed Jafari SM, Hunger R, Bossart S. The Immunohistochemical Assessment of Neoangiogenesis Factors in Squamous Cell Carcinomas and Their Precursors in the Skin. *J Clin Med.* 2022;11(15):4494. <https://doi.org/10.3390/jcm11154494>
68. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1011-1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>
69. Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in Cancer Progression: Novel Insights. A Review. *Curr Mol Med.* 2018;18(6):343-351. <https://doi.org/10.2174/1566524018666181109121849>
70. Huang Y, Lin D, Taniguchi CM. Hypoxia inducible factor (HIF) in the tumor microenvironment: friend or foe? *Sci China Life Sci.* 2017;60(10):1114-1124. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9178-y>
71. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3(10):721-732. <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
72. Quintero M, Mackenzie N, Brennan PA. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(5):465-468. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.03.008>
73. Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1α in cancer progression. *Gene.* 2021;798:145796. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145796>
74. Zhou J, Schmid T, Schnitzer S, Brüne B. Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Lett.* 2006;237(1):10-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.028>
75. Bacon AL, Harris AL. Hypoxia-inducible factors and hypoxic cell death in tumour physiology. *Ann Med.* 2004;36(7):530-539. <https://doi.org/10.1080/07853890410018231>
76. Appiah-Kubi K, Wang Y, Qian H, Wu M, Yao X, Wu Y, Chen Y. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers. *Tumour Biol.* 2016;37(8):10053-10066. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5069-z>
77. Westermark B. Platelet-derived growth factor. Tillväxtfaktor med stor patofysiologisk betydelse [Platelet-derived growth factor. A growth factor of great physiopathological importance]. *Lakartidningen.* 1995;92(23):2397-2401.
78. Sun J, Wang DA, Jain RK, Carie A, Paquette S, Ennis E, Blaskovich MA, Baldini L, Coppola D, Hamilton AD, Sebt SM. Inhibiting angiogenesis and tumorigenesis by a synthetic molecule that blocks binding of both VEGF and PDGF to their receptors. *Oncogene.* 2005;24(29):4701-4709. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208391>
79. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev.* 1999;79(4):1283-1316. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1283>
80. Heldin CH. Autocrine PDGF stimulation in malignancies. *Ups J Med Sci.* 2012;117(2):83-91. <https://doi.org/10.3109/03009734.2012.658119>
81. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81(9):1241-1257. <https://doi.org/10.4065/81.9.1241>
82. Chen J, Yuan W, Wu L, Tang Q, Xia Q, Ji J, Liu Z, Ma Z, Zhou Z, Cheng Y, Shu X. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/Twist1 pathway. *Oncotarget.* 2017;8(6):9961-9973. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14283>
83. Ostman A. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(4):275-286. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.002>
84. Pietras K, Rubin K, Sjöblom T, Buchdunger E, Sjöquist M, Heldin CH, Ostman A. Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy. *Cancer Res.* 2002;62(19):5476-5484.
85. Wei F, Wang D, Wei J, Tang N, Tang L, Xiong F, Guo C, Zhou M, Li X, Li G, Xiong W, Zhang S, Zeng Z. Metabolic crosstalk in the tumor microenvironment regulates antitumor immunosuppression and immunotherapy resistance. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(1):173-193. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03581-0>
86. Zhang J, Qiao L, Liang N, Xie J, Luo H, Deng G, Zhang J. Vasculogenic mimicry and tumor metastasis. *J BUON.* 2016;21(3):533-541.
87. Liu J, Huang J, Yao WY, Ben QW, Chen DF, He XY, Li L, Yuan YZ. The origins of vascularization in tumors. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012;17(7):2559-2565. <https://doi.org/10.2741/4071>
88. Delgado-Bellido D, Serrano-Saenz S, Fernández-Cortés M, Oliver FJ. Vasculogenic mimicry signaling revisited: focus on non-vascular VEGF-cadherin. *Mol Cancer.* 2017;16(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0631-x>
89. Sun B, Zhang S, Zhao X, Zhang W, Hao X. Vasculogenic mimicry is associated with poor survival in patients with mesothelial sarcomas and alveolar rhabdomyosarcomas. *Int J Oncol.* 2004;25(6):1609-1614.
90. Wei X, Chen Y, Jiang X, Peng M, Liu Y, Mo Y, Ren D, Hua Y, Yu B, Zhou Y, Liao Q, Wang H, Xiang B, Zhou M, Li X, Li G, Li Y, Xiong W, Zeng Z. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol Cancer.* 2021;20(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01288-1>
91. Qiao K, Liu Y, Xu Z, Zhang H, Zhang H, Zhang C, Chang Z, Lu X, Li Z, Luo C, Liu Y, Yang C, Sun T. RNA m6A methylation promotes the formation of vasculogenic mimicry in hepatocellular carcinoma via Hippo pathway. *Angiogenesis.* 2021;24(1):83-96. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09744-8>
92. Peng Z, Wang J, Shan B, Li B, Peng W, Dong Y, Shi W, Zhao W, He D, Duan M, Cheng Y, Zhang C, Duan C. The long noncoding RNA LINC00312 induces lung adenocarcinoma migration and vasculogenic mimicry through directly binding YBX1. *Mol Cancer.* 2018;17(1):167. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0920-z>
93. Strasser A, Vaux DaL. Cell Death in the Origin and Treatment of Cancer. *Mol Cell.* 2020;78(6):1045-1054. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.05.014>

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, написание статьи.

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), главный врач ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро» (344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170А).

Вклад в статью: 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

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, оформление статьи.

ORCID: 0000-0003-0485-5869

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

Додохова Маргарита Авдеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, заведующая ЦНИЛ 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

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, проректор по научной работе 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, идея написания статьи.

ORCID: 0000-0002-2796-9466

Статья поступила: 22.02.2024 г.

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Marina A. Akimenko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation); Biologist, Department of Pathology, Clinical Hospital "Russian Railways Medicine" (92a, Varfolomeeva Street, Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8792-6911

Dr. Olga V. Voronova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Forensic Medicine, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation); Head of the Department of Pathology, Clinical Hospital "Russian Railways Medicine" (92a, Varfolomeeva Street, Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation), the Chief physician of the Pathologic and Anatomical Bureau (170A Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0003-2976-0794

Dr. Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, MD, Assistant Professor, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0001-5123-5289

Dr. Natalia A. Kornienko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0485-5869

Dr. Marina V. Gulyan, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0001-6023-8916

Prof. Margarita A. Dodokhova, MD, DSc, Professor, Department of Pathophysiology, Head of the Central Research Laboratory, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3104-827X

Prof. Inga M. Kotieva, MD, DSc, Head of the Department of Pathophysiology, Chief Scientific Officer, Rostov State Medical University (29, Nakhichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis.

ORCID: 0000-0002-2796-9466

Received: 22.02.2024

Accepted: 30.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.714-005.1

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-86-93>

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е., СИДОРКИНА А.Г., МУДРОВ В.А. *

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

Резюме

Плацента является функциональным звеном между матерью и плодом во время беременности и важнейшим фактором, определяющим не только состояние новорожденного, но и здоровье человека на протяжении всей последующей жизни. Цель исследования – анализ литературы по теме плацентарных нарушений в качестве фактора риска развития послеродовых кровотечений. В ходе исследования проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной плацентарным нарушениям и послеродовым кровотечениям. В исследовании использовались такие информационные базы, как: PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2001 г. до октября 2023 г. При плацентарной недостаточности могут развиваться две компенсаторные реакции со стороны плаценты. Первая реакция – гиперплазия плаценты. При этом состоянии плацента увеличивается в объёме, чтобы удовлетворять все потребности в питательных веществах у растущего плода. Вторая реакция – гипоплазия плаценты. При небольших раз-

мерах плаценты у плода, который испытывает дефицит питательных веществ и кислорода, замедляются рост и развитие, чтобы соответствовать функциональным возможностям плаценты. Но есть ли взаимосвязь между хронической плацентарной недостаточностью и послеродовым кровотечением? Послеродовое кровотечение является основной причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире. На развитие послеродового кровотечения влияет множество факторов, в том числе и размеры плацентарной площадки.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, задержка роста плода, преэклампсия, послеродовое кровотечение, гипотония матки.

Конфликт интересов

Сидоркина А. Г., Мудров В. А. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, Белокриницкая Т. Е. – член редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина».

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Белокриницкая Т.Е., Сидоркина А.Г., Мудров В.А. Плацентарные нарушения как фактор риска развития послеродового кровотечения. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2):86-93. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-86-93>

*Корреспонденцию адресовать:

Мудров Виктор Андреевич, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, E-mail: mudrov_viktor@mail.ru

© Белокриницкая Т.Е. и др.

REVIEW ARTICLE

PLACENTAL DISORDERS AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE

TATIANA E. BELOKRINITSKAYA, ANASTASIA G. SIDORKINA, VICTOR A. MUDROV *

Chita State Medical Academy, Russian Federation

Abstract

The placenta is a functional link between mother and fetus during pregnancy and the most important factor determining newborn and infant health. Postpartum hemorrhage is a leading cause of maternal morbidity and mortality worldwide and is affected by numerous factors including placental size. Here we analysed the role of placental disorders as a risk factor for the development of postpartum hemorrhage. We screened the available literature via PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, and eLibrary from 2001 to October 2023. Placental insufficiency may cause either hyperplasia (i.e., placental expansion to meet the nutritional needs

of the growing fetus) or hypoplasia, which cause deficiency in nutrients and oxygen and slows down fetal growth and development. Both of these conditions significantly affect the probability and volume of postpartum haemorrhage.

Keywords: placental insufficiency, fetal growth restriction, pre-eclampsia, postpartum hemorrhage, uterine hypotension.

Conflict of Interest

Victor A. Mudrov, Anastasia G. Sidorkina declare no conflicts of interest. Tatiana E. Belokrinitskaya is a member of the “Fundamental and Clinical Medicine” Editorial Board.

Funding

None declared.

For citation:

Tatiana E. Belokrinitskaya, Anastasia G. Sidorkina, Victor A. Mudrov. Placental disorders as a risk factor for the development of postpartum haemorrhage. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 86-93. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-86-93>

*Corresponding author:

Dr. Victor A. Mudrov, 39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: mudrov_viktor@mail.ru

© Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, et al.

Введение

Плацента является функциональным звеном между матерью и плодом во время беременности и важнейшим фактором, определяющим не только состояние новорожденного, но и здоровье человека на протяжении всей жизни. Основным фактором, приводящим к плацентарной недостаточности, является недостаточное ремоделирование спиральных артерий к концу первого триместра беременности, что приводит к снижению кровотоку, стойкой гипоксии плода и окислительному стрессу в плаценте. Задержка роста плода (ЗРП) наблюдается в 10% беременностей и нередко сочетается с другими акушерскими осложнениями, такими как преэклампсия. ЗРП является одной из основных проблем для врачей акушеров-гинекологов и педиатров, поскольку плоды с ЗРП имеют более высокие перинатальные риски заболеваемости и смертности, а также постнатальные риски нарушений развития нервной системы и сердечно-метаболических нарушений [1, 2].

Единственное «лечение» ЗРП, которое существует, – это своевременное родоразрешение, которое предотвращает мертворождение, но не улучшает исходы у выживших новорожденных. Кроме того, потенциальные долгосрочные последствия ЗРП для плодов женского

пола, включая кардиометаболические нарушения, предрасполагают этих женщин к развитию ЗРП в их будущих беременностях. Это создает каскад побочных эффектов для нескольких поколений, связанных с одной дисфункциональной плацентой. Понимание механизмов, лежащих в основе плацентарно-опосредованной ЗРП, важно для улучшения перинатальных результатов и общего состояния здоровья населения. Наиболее распространённой причиной плацентарной недостаточности является недоразвитие сосудистой системы плаценты [3]. На сегодняшний день нет достаточного количества данных, позволяющих оценить, насколько плацентарная недостаточность влияет на сократительную способность матки, способствуя развитию послеродового кровотечения.

Послеродовое кровотечение является основной причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире. В то время как показатели материнской смертности, обусловленной кровотечениями, снижаются, материнская заболеваемость по-прежнему остается серьезной проблемой. Предпринятые в последние годы усилия по стратификации риска, разработке и усовершенствованию алгоритмов профилактики и лечения послеродовых кровотечений привели к внедрению в клиническую практику мероприятий, имеющих доказанную эф-

◀ English

фективность, что позволило существенно снизить частоту массивной акушерской кровопотери и неблагоприятных исходов [4, 5]. Российские национальные клинические рекомендации выделяют низкий, средний и высокий риски развития послеродового кровотечения. К группе низкого риска относятся женщины с одноплодной беременностью, имевшие менее 4 родов в анамнезе, у которых отсутствовали оперативные вмешательства на матке и послеродовые кровотечения в предыдущих родах. Группу среднего риска составляют женщины с многоплодной беременностью, имевшие в анамнезе 4 и более родов, или кесарево сечение, или другое оперативное вмешательство на матке. К этой группе риска также относятся пациентки с миомой матки больших размеров, хориоамнионитом, родовозбуждением или родостимуляцией окситоцином. Факторами высокого риска послеродового кровотечения являются: предлежание, плотное прикрепление или врастание плаценты, уровень гематокрита менее 30, установленная патология системы гемостаза, кровотечение при госпитализации или послеродовое кровотечение в предыдущих родах [6, 7].

Роль патологии прикрепления плаценты в качестве причины развития кровотечения очевидна. При предлежании плаценты причиной кровотечения во время беременности является разрыв сосудов плацентарной площадки во время формирования нижнего маточного сегмента в силу неспособности плаценты к сокращению [8]. А какова роль плацентарной недостаточности в развитии кровотечений? Было установлено, что спиральные артерии имеют особое значение, поскольку недостаточность их физиологической трансформации считается анатомической основой снижения перфузии в межворсинчатое пространство у женщин с хронической плацентарной недостаточностью (ХПН), которая является первопричиной преэклампсии. Помимо недостаточного ремоделирования спиральных артерий, зарубежными авторами было установлено, что причиной ХПН является острый атероз. Острый атероз – это расстройство глубокой плацентации, которое связано с большими акушерскими синдромами, объединяющими преэклампсию, ЗРП, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, поздний самопроизвольный аборт и преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты [9, 10].

Целью исследования явился анализ сведений

литературы по теме плацентарные нарушения – фактор риска развития послеродовых кровотечений (placental disorders, risk factor, postpartum hemorrhage). В ходе исследования проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной плацентарным нарушениям и послеродовым кровотечениям. В исследовании использовались информационные базы: PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2001 г. до октября 2023 г.

Острый атероз спиральных артерий как причина развития плацентарной недостаточности и послеродового кровотечения

Физиологическая трансформация с ремоделированием маточно-плацентарных спиральных артерий является ключом к успешной плацентации и нормальной функции плаценты. Это сложный процесс, который включает, но не ограничивается сложными взаимодействиями между материнскими децидуальными иммунными клетками и инвазивными трофобластическими клетками в стенке матки. При нормальной беременности гладкомышечные клетки артериальной оболочки маточно-плацентарных спиральных артерий заменяются клетками трофобласта, а диаметр артерии увеличивается в 5–10 раз. Недостаточное ремоделирование маточно-плацентарных спиральных артерий связано с ранней преэклампсией и несколькими другими серьезными акушерскими синдромами, включая ЗРП, преждевременную отслойку плаценты и спонтанный преждевременный разрыв плодных оболочек [11, 12].

Артериальные поражения, специфичные для спиральных артерий на границе системы «мать-плацента-плод», были впервые зарегистрированы в 1945 году. Эти поражения позже были названы острым атерозом. Острый атероз был описан как насыщенные липидами пенистые клетки внутри интимы, окруженные фибриноидным некрозом и инфильтратом периваскулярных иммунных клеток [13]. Он имеет некоторые морфологические особенности в сравнении с ранними стадиями атеросклероза, однако в 2022 году А.С. Staff и соавторами были опубликованы новые сведения о молекулярных различиях между этими поражениями. Острый атероз в большей степени распространен на границе системы «мать-плацента-плод», если быть точнее, в терминальных участках

спиральных артерий. Локализация острого атероза в указанных точках предполагает, что изменения в кровотоке могут вызвать воспалительную реакцию и развитие пенистых клеток. Учитывая существующие представления, что пенистые клетки атеросклеротических поражений возникают из гладкомышечных клеток или макрофагов, активируемых несколькими типами воспалительной стимуляции, авторы исследования высказали предположение, что множественные формы децидуального сосудистого воспаления могут вызывать острый атероз с недостаточным ремоделированием [11, 14].

Немаловажную роль в развитии острого атероза спиральных артерий играет эндотелин-1, который является сильнодействующим сосудосуживающим пептидом, а его активация происходит при гипоксии. Установлено, что уровень плазменного эндотелина-1 повышается при преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии. Данный пептид оказывает свое действие путем связывания рецепторов, связанных с G-белком, на сосудах гладкомышечных клетках и эндотелиальных клетках, побочным продуктом которых может быть внутриклеточное накопление липидов. Таким образом, эндотелин-1 может быть распространенным триггером накопления липидов в эндотелиальных клетках при остром атерозе и в гепатоцитах при острой жировой дистрофии печени во время беременности [13, 15].

Многочисленные исследования демонстрируют, что гипертензивные расстройства во время беременности являются одним из важнейших факторов риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Осложнения у матери, связанные с ПОНРП, включают послеродовые кровотечения с необходимостью гемотрансфузии, гиповолемический шок, острое повреждение почек, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), которые ассоциированы с высоким риском экстирпации матки, развития критического состояния и летального исхода [16, 17].

Связь ХПН с ПОНРП заключается в том, что недостаточная перфузия приводит к ишемически-реперфузионным поражениям плаценты с сопутствующим образованием свободных радикалов. Повышенный окислительный стресс является одним из первых индикаторов существующей ХПН. Плацентарная ишемия и окислительный стресс запускают воспалительные процессы и высвобождение цитокинов. Под-

держиваемая хроническая гипоксия вызывает значительное усиление воспаления и запускает продукцию ангиогенных факторов. Их задачей является компенсация дефицита кровоснабжения путем индукции ангиогенеза, своеобразной пролиферации и увеличения продукции NO, что, как ожидается, стабилизирует сосудистый эндотелий. Потребность, которая постоянно растет во время беременности, делает этот процесс недостаточным. Это приводит к декомпенсации и нарушению баланса ангиогенеза и продукции анти-ангиогенных веществ [18]. Кроме того, при ПОНРП происходит массивный выброс плацентарного тромбoplastина, что способствует возникновению острого ДВС-синдрома и тяжелого геморрагического диатеза, усугубляющего имеющиеся гемоциркуляторные изменения в плаценте [19].

Гистопатологические исследования плацент при ПОНРП показывают, что ангиогенные процессы во многом напоминают картину, характерную для ангиогенеза при остром отторжении трансплантата [20]. Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать вывод, что, с одной стороны, недостаточное ремоделирование спиральных артерий с формированием острого атероза повышает риски кровотечения во время беременности или в родах, причиной которых является ПОНРП. С другой стороны, ПОНРП сопровождается массивным поступлением плацентарного тромбoplastина в кровоток матери с развитием ДВС-синдрома и акушерского кровотечения.

Гиперплазия плаценты как причина развития плацентарной недостаточности и послеродового кровотечения

Гиперплазия плаценты – увеличение толщины и объема плацентарной ткани, связанное с действием компенсаторных и патологических факторов. В данной ситуации компенсаторная реакция обусловлена тем, что плацента увеличивается в объеме из-за недостаточного питания плода. Одним из значимых этиологических факторов развития ХПН является сахарный диабет (СД), сопровождающийся сосудистой патологией и эндотелиальной дисфункцией. Общеизвестно, что СД развивается вследствие абсолютной или относительной (нарушение взаимодействия с клетками-мишенями) недостаточности гормона инсулина с последующей гипергликемией. Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого [21].

Повышенный уровень глюкозы во время беременности способствует дезорганизации ворсинок плаценты и нарушению плацентарного кровотока. Гипергликемия нарушает пролиферацию и инвазию трофобласта путём ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода, изменяя экспрессию белка родственных протеаз (MMP9, MMP2 и uPA) и ангиогенных факторов (VEGF, PlGF), что приводит к развитию ХПН [22]. При гистологическом исследовании плаценты от матерей с диабетом отмечались следующие изменения: ворсинчатая незрелость (44,4%), ворсинчатый отек (38,9%), хорангиоз (61,1%), отложение фибриноида (38,9%) и гиперплазия хопфауэровских клеток (44,4%) [23, 24].

При беременности, осложненной гестационным СД, повышен риск преждевременных родов, кесарева сечения, макросомии плода и дистонии плечика. Помимо того, что чрезмерный рост плода является широко признанным последствием гестационного СД, при данной патологии также рождается большее количество детей с малым весом для гестационного возраста, чем при нормогликемической беременности [25]. Наблюдения показывают, что у пациенток с гестационным СД плаценты больше по весу, объему, толщине и диаметру, чем при нормогликемической беременности. Исследования в этой области продемонстрировали связь между гестационным СД и более высокой распространенностью гиперплазированных для гестационного возраста плацент. Гиперплазия плаценты определяет значительно более высокую массу новорожденных, но более низкий плодово-плацентарный коэффициент. Такие плаценты очень часто развиваются на фоне высокой распространенности плацентарной недостаточности, хотя есть некоторые исключения, когда вес плаценты был ниже 10 процентиля при гестационном СД [25, 26]. Увеличение объема плаценты является результатом увеличения паренхиматозной ворсинчатой ткани и межворсинчатых пространств, а также вневорсинчатых трофобластов, но не плацентарных оболочек или материнской децидуальной ткани. Это сопровождается изменениями в строении ворсин, которые снижают эффективность обмена питательными веществами между матерью и плодом [27, 28].

Макросомия, нередко являющаяся следствием диабетической фетопатии, возникает в результате аномального роста плода, когда его мас-

са превышает 4000 граммов, и может привести к серьезным последствиям для матери и плода [29]. Если ребенок нетипично крупный, существует риск осложнённых родов, при которых повышается вероятность развития клинически узкого таза с необходимостью проведения экстренного кесарева сечения. Существует большой риск разрыва мягких тканей родовых путей во время родов, и высока вероятность нарушения сократительной способности матки как в третьем периоде родов, так и после родов. Мышцы матки при макросомии плода перерастягиваются и не могут адекватно сокращаться, что приводит к послеродовому кровотечению. Риск послеродовых кровотечений и повреждений родовых путей примерно в 3–5 раз выше при родах крупным плодом [30, 31]. Учитывая изложенные данные, логично предположить, что на развитие послеродового кровотечения может влиять не только масса плода, но и размер плаценты. Чем больше размеры плаценты, тем больше раневая поверхность после её отделения, следовательно, и больше объём кровопотери.

Гипоплазия плаценты как причина развития плацентарной недостаточности и послеродового кровотечения

Другим проявлением ХПН является гипоплазия плаценты, которая становится причиной недостаточности поступления питательных веществ и гормонов, необходимых для нормального развития плода. Ответная реакция со стороны плода проявляется замедлением его роста. При гипоплазии плаценты отмечается недостаточное развитие как ворсинок плаценты, так и сосудистой сети плода в этих ворсинках. При данной патологии клетки трофобласта демонстрируют аномальную функцию, что проявляется изменением баланса между пролиферацией и апоптозом, преждевременным клеточным старением и снижением интенсивности формирования материнской децидуальной ткани [32, 33]. При гистологическом исследовании гипоплазированных плацент отмечается уменьшение общего объема и объемной плотности ворсин хориона, а также уменьшение межворсинчатых пространств, кровеносных сосудов в ворсинках хориона и синцитиотрофобласта [34].

Как уже говорилось выше, при СД могут встречаться плаценты, размер которых менее 10 процентиля. При гистологическом исследовании плацент при СД 1 типа или гестационном СД отмечается повышенное периворсинчатое отложе-

ние фибриноида, тромбоз в кровеносных сосудах плода и окрашивание оболочек меконием, что свидетельствует о хронической гипоксии плода. Кроме того, СД 2 типа характеризуется децидуальной васкулопатией, ускоренным созреванием ворсинок и эритробластозом [35]. Данные морфологические изменения плаценты вносят существенный вклад в патогенез ЗРП. Соответственно можно сделать вывод о том, что небольшие размеры плаценты и плода будут способствовать уменьшению послеродовой кровопотери.

Заключение

Плацентарные нарушения сопряжены с риском развития акушерских кровотечений, как во

время беременности, так и в послеродовом периоде. Острый атероз спиральных артерий и отложение фибриноида становятся причиной развития преэклампсии, задержки роста плода и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Гиперплазия плаценты часто сопровождается макросомией плода, что увеличивает риски развития гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде. При гиперплазии плаценты увеличение объема кровопотери может быть связано с большими размерами плацентарной площадки. Соответственно, при гипоплазии плаценты будет наблюдаться уменьшение объема послеродовой кровопотери.

Литература:

- Colson A., Sonveaux P., Debieve F., Sferruzzi-Perri A.N. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum. Reprod. Update.* 2021;27(3):531-569. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa053>
- Yong H.E.J., Maksym K., Yusoff M.A.B., Salazar-Petres E., Nazarenko T., Zaikin A., David A.L., Hillman S.L., Sferruzzi-Perri A.N. Integrated placental modelling of histology with gene expression to identify functional impact on fetal growth. *Cells.* 2023;12(7):1093. <https://doi.org/10.3390/cells12071093>
- Gumina D.L., Su E.J. Mechanistic insights into the development of severe fetal growth restriction. *Clin. Sci.* 2023;137(8):679-695. <https://doi.org/10.1042/CS20220284>
- Gonzalez-Brown V., Schneider P. Prevention of postpartum hemorrhage. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101129. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101129>
- Gonzalez Carrillo L.A., Ruiz de Aguiar C., Martin Muriel J., Rodriguez Zambrano M.A. Design of a postpartum hemorrhage and transfusion risk calculator. *Heliyon.* 2023;9(2):e13428. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13428>
- Шифман Е.М., Куликов А.В., Роненсон А.М., Абазова И.С., Адамян Л.В., Андреева М.Д., Артымук Н.В., Баев О.Р., Баринов С.В., Белокрыницкая Т.Е., Блаумен С.И., Братищев И.В., Бухтин А.А., Варганов В.Я., Волков А.Б., Гороховский В.С., Долгушина Н.В., Дробинская А.Н., Кинжалова С.В., Китиашвили И.З., Коган И.Ю., Королев А.Ю., Краснопольский В.И., Кукарская И.И., Курцер М.А., Маршалов Д.В., Матковский А.А., Овезов А.М., Пенжоян Г.А., Пестрикова Т.Ю., Петрухин В.А., Приходько А.М., Протопопова Н.В., Проценко Д.Н., Пырегов А.В., Распопин Ю.С., Рогачевский О.В., Рязанова О.В., Савельева Г.М., Семенов Ю.А., Ситкин С.И., Фаткуллин И.Ф., Федорова Т.А., Филиппов О.С., Швечкова М.В., Шмаков Р.Г., Щеголев А.В., Заболотских И.Б. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;3:9-33. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-9-33>
- Послеродовое кровотечение. Клинические рекомендации. 2021. Ссылка активна на 13.04.2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/119_2
- Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинский. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018.
- Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221(5):437-456. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>
- Gualdoni G.S., Barril C., Jacobo P.V., Pacheco Rodríguez L.N., Cebal E. Involvement of metalloproteinase and nitric oxide synthase/nitric oxide mechanisms in early decidual angiogenesis-vascularization of normal and experimental pathological mouse placenta related to maternal alcohol exposure. *Front. Cell Dev. Biol.* 2023;11:1207671. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1207671>
- Staff A.C., Fjeldstad H.E., Fosheim I.K., Moe K., Turowski G., Johnsen G.M., Alnaes-Katjavivi P., Sugulle M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(2S):S895-S906. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.026>
- Gomes V.C.L., Woods A.K., Crissman K.R., Landry C.A., Beckers K.F., Gilbert B.M., Ferro L.R., Liu C.C., Oberhaus E.L., Sones J.L. Kisspeptin is upregulated at the maternal-fetal interface of the preeclamptic-like BPH/5 mouse and normalized after synchronization of sex steroid hormones. *Reprod. Med.* 2022;3(4):263-279. <https://doi.org/10.3390/reprodmed3040021>
- Pitz Jacobsen D., Fjeldstad H.E., Johnsen G.M., Fosheim I.K., Moe K., Alnaes-Katjavivi P., Dechend R., Sugulle M., Staff A.C. Acute atherosclerosis lesions at the fetal-maternal border: current knowledge and implications for maternal cardiovascular health. *Front. Immunol.* 2021;12:791606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791606>
- Gonzalez-Vanegas O., Martinez-Perez O. SARS-CoV-2 infection and preeclampsia-how an infection can help us to know more about an obstetric condition. *Viruses.* 2023;15(7):1564. <https://doi.org/10.3390/v15071564>
- Casey H., Dennehy N., Fraser A., Lees C., McEniery C.M., Scott K., Wilkinson I.B., Delles C. Placental syndromes and maternal cardiovascular health. *Clin. Sci.* 2023;137(16):1211-1224. <https://doi.org/10.1042/CS20211130>
- Bączkowska M., Kosińska-Kaczyńska K., Zgliczyńska M., Brawura-Biskupski-Samaha R., Rebizant B., Ciebia M. Epidemiology, risk factors, and perinatal outcomes of placental abruption-detailed annual data and clinical perspectives from polish tertiary center. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(9):5148. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095148>
- Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Иозефсон С.А., Колмакова К.А. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста. Практическая медицина. 2019;17(4):32-36.
- Tenório M.B., Ferreira R.C., Moura F.A., Bueno N.B., de Oliveira A.C.M., Goulart M.O.F. Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019(4):8238727. <https://doi.org/10.1155/2019/8238727>
- Белокрыницкая Т.Е., Чарторижская Н.Н., Казанцева Е.В., Фролова Н.И. Фетоплацентарная недостаточность. Чита: Областная типография, 2009.
- Lee B., Janzen C., Aliabadi A.R., Lei M.Y.Y., Wu H., Liu D., Vangala S.S., Devaskar S.U., Sung K. Early pregnancy imaging predicts ischemic placental disease. *Placenta.* 2023;140:90-99. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.07.297>

21. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Мусина Е.В., Ярмолинская М.И. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):185-191. <https://doi.org/10.14341/DM10228>
22. Zhu Y., Liu X., Xu Y., Lin Y. Hyperglycemia disturbs trophoblast functions and subsequently leads to failure of uterine spiral artery remodeling. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1060253. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1060253>
23. Bhattacharjee D., Mondal S.K., Garain P., Mandal P., Ray R.N., Dey G. Histopathological study with immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in placentas of hyperglycemic and diabetic women. *J. Lab. Physicians.* 2017;9(4):227-233. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_148_16_23
24. da Silva Pereira M.M., de Melo I.M.F., Braga V.A.Á., Teixeira Á.A.C., Wanderley-Teixeira V. Effect of swimming exercise, insulin-associated or not, on inflammatory cytokines, apoptosis, and collagen in diabetic rat placentas. *Histochem. Cell Biol.* 2022;157(4):467-479. <https://doi.org/10.1007/s00418-021-02069-7>
25. Ehlers E., Talton O.O., Schust D.J., Schulz L.C. Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: a scoping review. *Placenta.* 2021;116:58-66. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.005>
26. Rais R., Starikov R., Robert W., Has P., He M. Clinicopathological correlation of large-for-gestational age placenta in pregnancies with pre-gestational diabetes. *Pathol. Res. Pract.* 2019;215(3):405-409. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.029>
27. Nair S., Ormazabal V., Carrion F., Handberg A., McIntyre H.D., Salomon C. Extracellular vesicle-mediated targeting strategies for long-term health benefits in gestational diabetes. *Clin. Sci.* 2023;137(16):1311-1332. <https://doi.org/10.1042/CS20220150>
28. Sa R., Ma J., Yang J., Li D.F., Du J., Jia J.C., Li Z.Y., Huang N. AL, Sha R., Nai G., Hexig B., Meng J.Q., Yu L. High TXNIP expression accelerates the migration and invasion of the GDM placenta trophoblast. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):235. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05524-6>
29. Nguyen M.T., Ouzounian J.G. Evaluation and management of fetal macrosomia. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2021;48(2):387-399. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.02.008>
30. Kc K., Shakya S., Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann. Nutr. Metab.* 2015;66:14-20. <https://doi.org/10.1159/000371628>
31. Wierchowaska-Opoka M., Grunwald A., Rekowski A.K., Łomża A., Mekler J., Santiago M., Kabala Z., Kimber-Trojnar Ż., Leszczyńska-Gorzela B. Impact of Obesity and Diabetes in Pregnant Women on Their Immunity and Vaccination. *Vaccines (Basel).* 2023;11(7):1247. <https://doi.org/10.3390/vaccines11071247>
32. Sun C., Groom K.M., Oyston C., Chamley L.W., Clark A.R., James J.L. The placenta in fetal growth restriction: what is going wrong? *Placenta.* 2020;96:10-18. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.003>
33. Wu Z.H., Li F.F., Ruan L.L., Feng Q., Zhang S., Li Z.H., Otoo A., Tang J., Fu L.J., Liu T.H., Ding Y.B. miR-181d-5p, which is upregulated in fetal growth restriction placentas, inhibits trophoblast fusion via CRE-BRF. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2023;40(11):2725-2737. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02917-6>
34. Sheibak N., Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H., Narouei M. Reduced volumetric parameters of the placenta and extravillous trophoblastic cells in complicated pregnancies may lead to intrauterine growth restriction and small for gestational age birth. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2022;48(6):1355-1363. <https://doi.org/10.1111/jog.15225>
35. Starikov R., Has P., Wu R., Nelson D.M., He M. Small-for-gestational age placentas associate with an increased risk of adverse outcomes in pregnancies complicated by either type I or type II pre-gestational diabetes mellitus. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2022;35(9):1677-1682. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1767572>

References:

1. Colson A, Sonveaux P, Debieve F, Sferruzzi-Perri AN. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update.* 2021;27(3):531-569. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa053>
2. Yong HEJ, Maksym K, Yusoff MAB, Salazar-Petres E, Nazarenko T, Zaikin A, David AL, Hillman SL, Sferruzzi-Perri AN. Integrated placental modelling of histology with gene expression to identify functional impact on fetal growth. *Cells.* 2023;12(7):1093. <https://doi.org/10.3390/cells12071093>
3. Gumina DL, Su EJ. Mechanistic insights into the development of severe fetal growth restriction. *Clin Sci.* 2023;137(8):679-695. <https://doi.org/10.1042/CS20220284>
4. Gonzalez-Brown V, Schneider P. Prevention of postpartum hemorrhage. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101129. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101129>
5. Gonzalez Carrillo LA, Ruiz de Aguiar C, Martin Muriel J, Rodriguez Zambrano MA Design of a postpartum hemorrhage and transfusion risk calculator. *Heliyon.* 2023;9(2):e13428. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13428>
6. Shifman EM, Kulikov AV, Ronenson AM, Abazova IS, Adamyan LV, Andreeva MD, Artyumuk NV, Baev OR, Barinov SV, Belokrinitskaya TE, Blauman SI, Bratishchev IV, Bukhtin AA, Vartanov VY, Volkov AB, Gorokhovskiy VS, Dolgushina NV, Drobinskaya AN, Kinzhlova SV, Kitiashvili IZ, Kogan IYu, Korolev AYU, Krasnopolskii VI, Kukarskaya II, Kurcer MA, Marshalov DV, Matkovskiy AA, Ovezov AM, Penzhoyan GA, Pestrikova TYu, Petruhin VA, Prihodko AM, Protopopova NV, Protsenko DN, Pyregov AV, Raspopin YuS, Rogachevskiy OV, Ryazanova OV, Savelyeva GM, Semenov YuA, Sitkin SI, Fatkullin IF, Fedorova TA, Filippov OS, Shvechkova MV, Shmakov RG, Shchegolev AV, Zabolotskikh IB. Prevention, the algorithm of reference, anesthesia and intensive care for postpartum hemorrhage. Guidelines. *Annals of Critical Care.* 2019;3:9-33 (In Russ). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-9-33>
7. *Postpartum hemorrhage. Clinical recommendations.* 2021. (In Russ). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/119_2. Accessed: April 13, 2024.
8. Savelyeva GM, Sukhikh GT, Serova VN, Radzinsky VE, editors. *Obstetrics: national guidelines.* Moscow: GOETAR-Media; 2018. (In Russ).
9. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437-456. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>
10. Gualdoni GS, Barril C, Jacobo PV, Pacheco Rodríguez LN, Cebal E. Involvement of metalloproteinase and nitric oxide synthase/nitric oxide mechanisms in early decidual angiogenesis-vascularization of normal and experimental pathological mouse placenta related to maternal alcohol exposure. *Front Cell Dev. Biol.* 2023;11:1207671. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1207671>
11. Staff AC, Fjeldstad H.E., Fosheim I.K., Moe K., Turowski G., Johnsen G.M., Alnaes-Katjavivi P., Sugulle M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S895-S906. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.026>
12. Gomes VCL, Woods AK, Crissman KR, Landry CA, Beckers KF, Gilbert BM, Ferro LR, Liu CC, Oberhaus EL, Sones JL. Kisspeptin is upregulated at the maternal-fetal interface of the preeclamptic-like BPH/5 mouse and normalized after synchronization of sex steroid hormones. *Reprod med.* 2022;3(4):263-279. <https://doi.org/10.3390/reprodmed3040021>
13. Pitz Jacobsen D, Fjeldstad HE, Johnsen GM, Fosheim IK, Moe K, Alnaes-Katjavivi P, Dechend R, Sugulle M, Staff AC. Acute atherosclerosis lesions at the fetal-maternal border: current knowledge and implications for maternal. *Front Immunol.* 2021;12:791606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791606>
14. Gonzalez-Vanegas O, Martinez-Perez O. SARS-CoV-2 infection and preeclampsia-how an infection can help us to know more about an obstetric condition. *Viruses.* 2023;15(7):1564. <https://doi.org/10.3390/v15071564>
15. Casey H, Dennehy N, Fraser A, Lees C, McEniery CM, Scott K, Wilkinson IB, Delles C. Placental syndromes and maternal cardiovascular health. *Clin Sci.* 2023;137(16):1211-1224. <https://doi.org/10.1042/CS20211130>
16. Epidemiology, risk factors, and perinatal outcomes of placental abruption-detailed annual data and clinical perspectives from polish tertiary center. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5148. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095148>
17. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Iozefson SA, Kolmakova KA. Structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients of young and late reproductive age. *Practical medicine.* 2019;17(4):32-36. (In Russ). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-32-36>

18. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, de Oliveira ACM, Goulart MOF. Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019(4):8238727. <https://doi.org/10.1155/2019/8238727>
19. Belokrinitskaya TE, Chartorizhskaya NN, Kazantseva EV, Frolova NI. *Fetoplatzentarnaya nedostatochnost'*. Chita: Regional Printing House; 2009. (In Russ).
20. Lee B, Janzen C, Aliabadi AR, Lei MY, Wu H, Liu D, Vangala SS, Devaskar SU, Sung K. Early pregnancy imaging predicts ischemic placental disease. *Placenta*. 2023;140:90-99. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.07.297>
21. Tral TG, Tolibova GK, Musina EV, Yarmolinskaya MI. Molecular and morphological features of the formation of chronic placental insufficiency caused by different types of diabetes mellitus. *Diabetes*. 2020;23(2):18 (In Russ). <https://doi.org/10.14341/DM10228>
22. Zhu Y, Liu X, Xu Y, Lin Y. Hyperglycemia disturbs trophoblast functions and subsequently leads to failure of uterine spiral artery remodeling. *Front Endocrinol*. 2023;14:1060253. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1060253>
23. Bhattacharjee D, Mondal SK, Garain P, Mandal P, Ray RN, Dey G. Histopathological study with immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in placentas of hyperglycemic and diabetic women. *J. Lab. Physicians*. 2017;9(4):227-233. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_148_16
24. da Silva Pereira MM, de Melo IMF, Braga VAÁ, Teixeira AAC, Wanderley-Teixeira V. Effect of swimming exercise, insulin-associated or not, on inflammatory cytokines, apoptosis, and collagen in diabetic rat placentas. *Histochem Cell Biol*. 2022;157(4):467-479. <https://doi.org/10.1007/s00418-021-02069-7>
25. Ehlers E, Talton OO, Schust DJ, Schulz LC. Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: a scoping review. *Placenta*. 2021;116:58-66. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.005>
26. Rais R, Starikov R, Robert W, Has P, He M. Clinicopathological correlation of large-for-gestational age placenta in pregnancies with pregestational diabetes. *Pathol. Res. Pract*. 2019;215(3):405-409. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.029>
27. Nair S, Ormazabal V, Carrion F, Handberg A, McIntyre HD, Salomon C. Extracellular vesicle-mediated targeting strategies for long-term health benefits in gestational diabetes. *Clin Sci*. 2023;137(16):1311-1332. <https://doi.org/10.1042/CS20220150>
28. Sa R, Ma J, Yang J, Li DF, Du J, Jia JC, Li ZY, Huang N, A L, Sha R, Nai G, Hexig B, Meng JQ, Yu L. High TXNIP expression accelerates the migration and invasion of the GDM placenta trophoblast. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):235. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05524-6>
29. Nguyen MT, Ouzounian JG. Evaluation and management of fetal macrosomia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):387-399. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.008>
30. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:14-20. <https://doi.org/10.1159/000371628>
31. Wierchowska-Opoka M, Grunwald A, Rekowski AK, Łomża A, Mekler J, Santiago M, Kabała Z, Kimber-Trojnar Ż, Leszczyńska-Gorzelak B. Impact of obesity and diabetes in pregnant women on their immunity and vaccination. *Vaccines*. 2023;11(7):1247. <https://doi.org/10.3390/vaccines11071247>
32. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: what is going wrong? *Placenta*. 2020;96:10-18. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.003>
33. Wu ZH, Li FF, Ruan LL, Feng Q, Zhang S, Li ZH, Otoo A, Tang J, Fu LJ, Liu TH, Ding YB. miR-181d-5p, which is upregulated in fetal growth restriction placentas, inhibits trophoblast fusion via CREBRF. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40(11):2725-2737. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02917-6>
34. Sheibak N, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Narouei M. Reduced volumetric parameters of the placenta and extravillous trophoblastic cells in complicated pregnancies may lead to intrauterine growth restriction and small for gestational age birth. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(6):1355-1363. <https://doi.org/10.1111/jog.15225>
35. Starikov R, Has P, Wu R, Nelson DM, He M. Small-for-gestational age placentas associate with an increased risk of adverse outcomes in pregnancies complicated by either type I or type II pre-gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(9):1677-1682. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1767572>

Сведения об авторах

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, редактирование.

ORCID: 0000-0002-5447-4223

Сидоркина Анастасия Геннадьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-4509-0698

Мудров Виктор Андреевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5961-5400

Статья поступила: 01.11.2023 г.

Принята в печать: 29.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией

CC BY 4.0.

Authors

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, DSc, Professor, Chief of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-5447-4223

Dr. Anastasia G. Sidorkina, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4509-0698

Dr. Viktor A. Mudrov, MD, DSc, Associate Professor, Chief of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty and Faculty of Professional Retraining, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5961-5400

Received: 01.11.2023

Accepted: 29.05.2024

Creative Commons Attribution CC

BY 4.0.

УДК 616.379-008.64

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-94-102>

ИНСУЛИНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

БЫКОВ Ю. В.^{1,2*}¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского», г. Ставрополь, Россия

Резюме

Сахарный диабет (СД) 1 типа – хроническая аутоиммунная эндокринопатия с преимущественным дебютом заболевания в детском и подростковом возрасте. Дисфункция центральной нервной системы рассматривается как ведущее долгосрочное осложнение СД 1 типа, приводящее к поражению головного мозга и когнитивным нарушениям. Инсулиновая недостаточность является одним из патофизиологических механизмов развития диабетической энцефалопатии (ДЭ) при СД 1 типа. Инсулин, помимо своей основной функции в регуляции уровня глюкозы в крови, оказывает выраженное нейропротективное и прокогнитивное действие за счет влияния на инсулиновые рецепторы, находящиеся в головном мозге. Данный гормон также влияет на выработку различных нейротрансмиттеров и способствует долговременной потенциации, что улучшает процессы обучения и памяти. Инсулин активизирует синаптическую пластичность, пролиферацию и дифференциацию нейронов, процессы, лежащие в улучшении когнитивного функционирования. Среди основных патофизиологических механизмов, которые провоцируют когнитивную дисфункцию на фоне инсулиновой недостаточности при СД 1 типа, рассматривают: митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и нарушение работы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Недостаточность инсулина приводит к снижению митохондриального дыхания и увеличению деления митохондрий, что вызывает ДЭ. Инсулиновая недостаточность при СД 1 типа вызывает проявления окислительного стресса и нарушает окислительную способность головного мозга, что вызывает нарушения метаболизма глюкозы и энергетического баланса, являясь триггером когнитивных нарушений. На фоне дефицита инсулина нарушение целостности ГЭБ может быть вызвано измененными транспортными белками глюкозы и потерей перичитов, что является еще одним триггером формирования ДЭ при СД 1 типа. Продemonстрировано, что именно интраназальная доставка экзогенного инсулина, в обход ГЭБ, может быть эффективной терапевтической стратегией при коррекции когнитивных нарушений при данной эндокринопатии. Необходимы дальнейшие исследования в области изучения влияния экзогенного инсулина на когнитивные функции у пациентов с СД 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, инсулиновая недостаточность, когнитивная дисфункция

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Быков Ю. В. Инсулиновая недостаточность в патофизиологии когнитивной дисфункции при сахарном диабете 1 типа. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 94-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-94-102>

*Корреспонденцию адресовать:

Быков Юрий Витальевич, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, e-mail: yubikov@gmail.com

© Быков Ю. В.

REVIEW ARTICLE

THE ROLE OF INSULIN DEFICIENCY IN COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

YURI V. BYKOV^{1,2}¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation²Filippsky City Clinical Children's Hospital, Stavropol, Russian Federation

Abstract

Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease with an onset in childhood and adolescence. Neurological disorders are among the most frequent complications of type 1 diabetes mellitus and might lead to cognitive impairment termed as diabetic encephalopathy. Besides regulating blood glucose, insulin has neuroprotective and pro-cognitive effects through its action on insulin receptors in the brain, promoting the production of neurotransmitters, long-term potentiation, synaptic plasticity, and neuronal differentiation. By enhancing abovementioned processes responsible for learning and memory, insulin improves cognitive functioning. Insulin deficiency triggers cognitive dysfunction and diabetic encephalopathy via mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and dis-

organisation of glucose metabolism which alter functioning of glucose transporter proteins and induce pericyte loss, ultimately compromising integrity of the blood-brain barrier. Intranasal delivery of exogenous insulin, which bypasses the blood-brain barrier, may serve as an efficient therapeutic strategy for correcting cognitive impairment in patients with diabetic encephalopathy. Further research is needed to uncover and understand the effects of exogenous insulin on cognitive functions in patients with type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, insulin deficiency, cognitive dysfunction

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Yuri V. Bykov. The role of insulin deficiency in cognitive dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 94-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-94-102>

***Corresponding author:**

Dr. Yuri V. Bykov, 310, Mira Street, Stavropol, 355017, Russian Federation E-mail: yubykov@gmail.com

© Yuri V. Bykov et al.

Введение

По текущим данным «Международной диабетической федерации», распространенность сахарного диабета (СД) среди взрослых (в возрасте от 20 до 79 лет) выросла более чем в четыре раза – со 151 миллиона (4,6% мирового населения) в 2000 году до 537 миллионов (10,5% мирового населения) в 2021 году [1]. Согласно прогнозам специалистов, без изменений в терапевтической стратегии при данном заболевании уже к 2030 году у 643 миллионов человек (11,3% мирового населения) разовьется СД [1, 2]. Эта эндокринопатия охватывает группу хронических заболеваний, которые можно разделить на четыре основные категории: СД 1 типа; СД 2 типа; гестационный СД и другие формы СД [3].

Среди всех пациентов с СД доля больных

СД 1 типа находится в пределах 5–15% [4]. СД 1 типа – это аутоиммунное хроническое заболевание, характеризующееся разрушением инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы, что приводит к абсолютному дефициту инсулина [2, 5, 6]. Данный тип СД особенно типичен для детского и подросткового возраста [5].

Несмотря на значительные успехи в лечении СД 1 типа, это заболевание несет повышенный риск развития микро- и макрососудистых осложнений, в том числе и за счет дисфункции центральной нервной системы (ЦНС) [5, 7]. В связи с этим в последние годы наблюдается бурный рост исследований, изучающих влияние СД 1 типа на ЦНС и нейрокогнитивные функции, согласно которым было показано, что

у пациентов с данной эндокринопатией существует достаточно высокий риск когнитивной дисфункции [1, 6, 8, 9, 10, 11, 12].

Патофизиология, лежащая в основе снижения когнитивных функций и структурных изменений мозга у пациентов с СД 1 типа, еще недостаточно изучена [13]. В качестве возможных патогенетических факторов были предложены: неудовлетворительный контроль гликемии, сосудистые заболевания головного мозга, ОС, генетическая предрасположенность, а также инсулиновая недостаточность [13].

Цель исследования

Проанализировать современные литературные данные о роли инсулиновой недостаточности в развитии когнитивной дисфункции при СД 1 типа. Осветить основные патофизиологические механизмы, приводящие к когнитивной дисфункции на фоне недостаточности инсулина.

Проблематика когнитивной дисфункции при СД 1 типа

Концепция о том, что СД негативно влияет на ЦНС, была сформирована еще в 1922 году, когда появились первые доказательства индуцированной СД когнитивной дисфункции, а термин «диабетическая энцефалопатия (ДЭ)» был введен уже в 1950 году для описания осложнения, приводящего к поражению головного мозга и когнитивным нарушениям [14]. На сегодняшний день достоверно установлена связь СД 1 типа с когнитивными нарушениями и повышенным риском развития деменции, инсульта, цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии, а также психических расстройств (например, депрессии) [15]. Показано, что у пациентов с СД 1 типа риск развития деменции увеличивается на 65% по сравнению с 37% у пациентов с СД 2 типа [16]. ДЭ в экспериментальных моделях характеризуется отеком аксонов и дендритов, изменениями миелиновых мембран, его липидных и белковых компонентов, что приводит к нарушению аксонального транспорта [15]. Среди основных триггеров формирования ДЭ рассматривают: раннее начало заболевания, высокий уровень гликированного гемоглобина, острые гипогликемические состояния и диабетический кетоацидоз [7].

Эпидемиологические исследования представили убедительные доказательства наличия когнитивного дефицита легкой и умеренной

степени тяжести у пациентов с СД 1 типа по сравнению со здоровой популяцией [17]. Когнитивная дисфункция у пациентов с СД 1 типа проявляется в нескольких когнитивных областях, которые варьируются от снижения общего интеллекта до нарушений письма, внимания, чтения, когнитивной гибкости, зрительно-пространственной функции и скорости моторики [1, 14, 17]. Проведенный мета-анализ среди молодых пациентов с СД 1 типа показал, что максимальные когнитивные нарушения, обнаруживались у лиц именно с ранним началом заболевания (в возрасте < 7 лет) [18].

Магнитно-резонансная и компьютерная томография выявили атрофию головного мозга и увеличение белого вещества у пациентов с СД 1 типа [14]. Сообщалось, что наряду с этими нарушениями функции мозга СД 1 типа вызывает иные структурные изменения, потерю нейронов, демиелинизацию и глиоз [14]. Критическим как в исследованиях на животных, так и на людях является вопрос о том, является ли введение инсулина, стандартного метода лечения СД 1 типа, достаточным для предотвращения когнитивных нарушений [17]. Удивительно, но современные научные исследования до сих пор не дали окончательного ответа на этот вопрос [17].

Инсулин и головной мозг: физиологические аспекты

Инсулин – это гормон, выделяемый поджелудочной железой и классически считающийся гипогликемическим субстратом, связанным с контролем гомеостаза глюкозы крови [19]. β -клетки поджелудочной железы очень чувствительны к уровню сахара в крови и действуют как своеобразный «переключатель», секретируя инсулин в кровь при высоком уровне глюкозы и снижая секрецию инсулина при его низком уровне [19]. Кроме того, инсулин регулирует обмен углеводов, липидов и белков, а также влияет на активность нейротрансмиссерных систем и функции митохондрий в головном мозге [19, 20, 21].

Исторически головной мозг считался «инсулиннезависимым» органом (то есть нечувствительным к инсулину) [19, 22]. Позже выяснилось, что инсулин после высвобождения в кровотоки поджелудочной железой может проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) посредством рецептор-опосредованного процесса [1, 8, 23]. ГЭБ состоит из эндотелиальных и эндотелиальных клеток и имеет участки

связывания инсулина, которые и позволяют инсулину проходить через него [8, 24, 25].

В 1978 году Хавранкова с соавт. были первыми, кто сообщил о наличии инсулиновых рецепторов в головном мозге крыс, основываясь на исследованиях связывания инсулина [23]. Позднее было показано, что связывание инсулина максимально выражено в неокортексе, областях базальных ганглиев и мозжечке [23]. Дальнейшие исследования показали, что инсулиновые рецепторы широко распространены по всему головному мозгу, особенно в областях, регулирующих аппетит (аркуатное ядро гипоталамуса), когнитивные функции, вегетативную активность и обоняние (обонятельная луковица) [23, 26]. Однако уровни инсулина в головном мозге резко различаются: так, в гипоталамусе и обонятельной луковице концентрация инсулина считается максимально высокой [23].

У здоровых людей инсулин связывается с α -субъединицами инсулинового рецептора и стимулирует тирозинкиназный домен β -субъединиц, что приводит к аутофосфорилированию, которое активирует сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (Ф-3-К), который опосредует транслокацию GLUT 4 (glucose transporter type 4) на плазматическую мембрану в головном мозге [1]. Большая же часть поглощения глюкозы в ЦНС происходит через GLUT3 в нейронах, GLUT1 в астроцитах и GLUT5 в микроглии [23, 27, 28]. Показано, что удаление GLUT4 из ЦНС у мышей приводило к нарушению чувствительности к глюкозе и снижению поглощения глюкозы в головном мозге [29].

В настоящее время известно, что инсулин действует совместно с инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР1) на астроциты, контролируемые метаболизм глюкозы в головном мозге [30]. Инсулин, полипептиды ИФР1, а также гены их рецепторов широко экспрессируются в нейрональных и глиальных клетках по всему головному мозгу [22]. Инсулин и ИФР-1 синергически стимулируют митоген-активируемый путь протеинкиназы/протеинкиназы D, что приводит к транслокации GLUT-1 на клеточную мембрану посредством множественных белок-белковых взаимодействий [27].

Инсулин и когнитивная функция

Инсулин играет значительную роль в когнитивной деятельности и нейропротекции головного мозга [1, 8, 21, 23]. Действие инсулина на головной мозг способствует регулированию

расхода энергии, гомеостаза глюкозы, пищевого поведения, репродукции, пролиферации и дифференциации нейронов, а также обучения и памяти [27]. В целом инсулин в ЦНС оказывает действие, противоположное периферическому инсулину, повышая уровень глюкозы в крови, уменьшая количество потребляемой пищи и массы тела и даже снижая уровень инсулина в крови [31].

Считается, что активация рецепторов инсулина в гиппокампе улучшает когнитивное функционирование в головном мозге здорового человека, способствуя долгосрочному потенциалу, которое связано с улучшением памяти. Инсулин также регулирует выработку нейротрансмиттеров, участвующих в обучении и памяти, включая ацетилхолин, норадреналин и адреналин, стимулирует накопление рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-А) на постсинаптической мембране [1, 8]. В физиологических условиях связывание инсулина с его рецептором в синапсе запускает фосфорилирование ИФР-1 после активации пути Ф-3-К в синапсах, что, в свою очередь, способствует улучшению функции памяти [8, 22]. Кроме того, сообщалось, что ИФР-1 усиливает синаптическую передачу гиппокампа за счет механизма, включающего активацию рецепторов AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) [27].

СД 1 типа на фоне инсулиновой недостаточности вызывает дефицит пространственного обучения и синаптической пластичности, синаптическую дегенерацию, повышенную реактивность и пролиферацию астроцитов [14]. Хроническая гипергликемия и гипоинсулинемия при экспериментальной модели СД 1 типа (крысы) приводили к нарушению множественных систем нейромодуляции в гиппокампе, которые контролируют метаболизм и синаптическую активность [32]. Это может способствовать изменению синаптической пластичности и производительности памяти и представлять собой потенциальную мишень для последующей нейропротекции [14]. Было показано, что у мышей с дефицитом инсулина интраназальное введение этого гормона улучшает синаптическую дегенерацию и купирует дефицит обучения и памяти [14]. Это говорит о том, что нарушение центральной передачи сигналов инсулина является важным фактором нарушения синаптической пластичности, вызванного СД 1 типа [14]. Снижение уровня инсулина и ослаб-

ление сигнальных механизмов его действия в головном мозге приводит к нарушению функциональной активности нейронов, снижает их выживаемость, нарушает нейро- и синаптогенез и энергетический статус нейронов [20].

В головном мозге здоровых млекопитающих инсулин способствует долговременной потенциации гиппокампа, которая связана с обучением и памятью и увеличивает экспрессию рецепторов NMDA (N-methyl-D-aspartate) [8]. Глутамат также активирует рецепторы ГАМК в постсинаптических и дендритных мембранах нейронов. Было показано, что как периферическое, так и интрацеребровентрикулярное введение инсулина приводит к положительному влиянию на обучение и память [23]. Эти улучшения когнитивных функций за счет введения инсулина активируют инсулиновые рецепторы и его нижестоящий сигнальный каскад [23]. В двойном слепом исследовании показана эффективность интраназального введения инсулина в течение 8 недель на память, внимание и настроение у здоровых людей [33].

Патофизиология инсулиновой недостаточности в когнитивной дисфункции при СД 1 типа

Данные исследований на животных и людях показывают, что снижение действия инсулина и/или дефицит инсулина в головном мозге являются важным триггером когнитивных дисфункций на фоне ожирения, СД 1 и 2 типа [34]. В большинстве доклинических исследований, направленных на выявление механизмов ДЭ при СД 1 типа, изучались модели животных, характеризующиеся именно дефицитом инсулина [8, 14]. ДЭ может возникнуть в результате повреждения клеток, вызванного как нейротоксичностью глюкозы при хронической гипергликемии, так и нарушением передачи сигналов инсулина вследствие дефицита данного гормона или десенсибилизации инсулиновых рецепторов [35]. Ведущими патофизиологическими механизмами в формировании когнитивной недостаточности могут быть митохондриальная дисфункция, ОС и снижение проницаемости ГЭБ [14, 27].

Митохондриальная дисфункция

Полученные данные свидетельствуют о том, что передача сигналов инсулина в головном мозге тесно связана с митохондриальной функцией [36]. Поскольку митохондрии являются важными метаболическими субстратами, именно они в первую очередь подвергаются

дисфункции при инсулиновой недостаточности [19]. Ряд данных предоставили доказательства того, что недостаточность инсулина и ее церебральные эффекты тесно связаны с изменением митохондриального гомеостаза [19]. Нейроны, обеспечивающие синаптическую передачу и обратный захват нейротрансмиттеров, во многом зависят от митохондриальной активности и производства энергии [19]. Когда церебральные митохондрии не могут удовлетворить энергетические потребности нейрональных клеток, запускается ряд дегенеративных механизмов, следствием которых является потеря когнитивных функций и функций памяти [19].

Инсулин оказывает антиапоптотическое действие на ЦНС благодаря своим антиоксидантным свойствам и способности снижать высвобождение митохондриального цитохрома С посредством активации Ф-3-К [19]. Снижение передачи сигналов Ф-3-К, которое происходит в условиях недостаточности инсулина, приводит к снижению митохондриального дыхания и увеличению деления митохондрий, вызывая значительные изменения в эффективности и функции митохондрий и, как следствие, увеличение оксидативного стресса (ОС) [19].

Показано, что интраназальное введение инсулина увеличивает выработку митохондриального аденозинтрифосфата (АТФ) и улучшает развитие нейронов и нейротрансмиссию, что указывает на прямую регуляторную роль инсулина в функции митохондрий и предполагает его потенциальную терапевтическую пользу при состояниях инсулиновой недостаточности [37]. Wardelmann К. с соавт. продемонстрировали, что интраназальный инсулин усиливает функцию митохондрий посредством активации генов, участвующих в реакциях митохондриального стресса как *in vitro*, так и *in vivo*, и пришли к выводу, что активация передачи сигналов гипоталамического инсулина улучшает функцию митохондрий [36].

Оксидативный стресс

Инсулиновая недостаточность является мощным триггером в возникновении ОС [38, 39, 40]. В свою очередь, увеличение маркеров ОС в значительной степени связано со снижением активации инсулиновых рецепторов, формируя феномен порочного круга [38]. Доклинические исследования на грызунах показывают, что инсулиновая недостаточность изменяет окислительную способность головного мозга и нарушает выработку аденозинтрифосфата в

нейронах, что вызывает нарушения метаболизма глюкозы и энергетического баланса мозга, тем самым провоцируя когнитивные нарушения [22, 41].

Активные формы кислорода (АФК) и ОС способны активировать несколько каскадов серинкиназ, нарушая сигнальный каскад инсулиновых рецепторов [38]. ПОЛ в эндотелиальных клетках увеличивает выработку супероксида митохондриальной цепью переноса электронов, что приводит к снижению передачи сигналов инсулина [42]. Антиоксиданты, такие как альфа-липоевая кислота, витамин Е и С, глутатион, способны улучшить чувствительность к инсулину [38]. Сам инсулин может действовать антиоксидантным образом, обращая вспять связанное с глюкозой увеличение генерации АФК в периферических эндотелиальных клетках [43].

Избыточное внутриклеточное перекисное окисление липидов (ПОЛ) ингибирует сигнальные пути инсулина, что приводит к снижению утилизации глюкозы [40]. Также увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), что активирует несколько серин-треониновых киназ, которые блокируют сигнальные белки инсулина (Ф-3-К) [40].

Недавние исследования также показали, что ОС усиливает накопление β -амилоидных пептидов, а также снижает плотность дендритных отростков и долговременную потенцию в головном мозге [40]. Следовательно, окислительно-восстановительный дисбаланс может играть ключевую роль в дегенерации головного мозга, когнитивных нарушениях и повышении заболеваемости болезнью Альцгеймера у пациентов с недостаточностью инсулина [40].

Нарушение гематоэнцефалического барьера

Все больше научных исследований показывают, что целостность ГЭБ имеет большое значение для снижения когнитивных функций

и риска деменции, в том числе и при СД [31, 44]. Транспорт инсулина в головной мозг четко регулируется ГЭБ и может изменяться при таких состояниях, как ожирение и СД [34]. При СД 1 типа, на фоне инсулиновой недостаточности, нарушение ГЭБ может быть опосредовано измененными транспортными белками глюкозы, потерей перичитов и измененной экспрессией белков плотных соединений в церебральных микрососудах [31, 45]. Потеря перичитов вследствие повышенного ОС, вызванного переработкой избыточной глюкозы в цикле Кребса, является одним из механизмов, который приводит к разрушению ГЭБ [31]. Фактор роста эндотелия сосудов, индуцируемый конечными продуктами гликирования, может увеличивать выработку матриксных металлопротеиназ, что, в свою очередь, влияет на белки плотных соединений, обеспечивая другой механизм разрушения ГЭБ [31]. Интраназальная инсулинотерапия в настоящее время исследуется для лечения когнитивных нарушений при некоторых нейродегенеративных заболеваниях [46]. Известно, что этот путь доставки обходит ГЭБ и доставляет инсулин непосредственно в мозг через решетчатую пластинку, не влияя на уровень периферической глюкозы [46].

Заключение

Инсулиновая недостаточность на фоне СД 1 типа является мощным фактором, провоцирующим когнитивную дисфункцию. Несмотря на обоснованность дефицита данного гормона в развитии ДЭ, терапевтические аспекты влияния экзогенного инсулина на когнитивную дисфункцию при СД 1 типа еще далеки от полного понимания. Перспективной может являться именно интраназальная доставка инсулина с целью коррекции когнитивных нарушений, однако данная тактика требует более углубленного изучения для пациентов с СД 1 типа.

Литература:

1. Ab-Hamid N., Omar N., Ismail C.A., Long I. Diabetes and cognitive decline: Challenges and future direction. *World J. Diabetes*. 2023;14(6):795-807. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i6.795>
2. Bednarik P., Moheet A.A., Grohn H., Kumar A.F., Eberly L.E., Seaquist E.R., Mangia S. Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Are Associated with Reduced Brain Gray Matter Volumes. *Front. Neurosci.* 2017;11:529. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00529>
3. Rodrigues Oliveira S.M., Rebocho A., Ahmadpour E., Nissapattorn V., de Lourdes Pereira M. Type 1 Diabetes Mellitus: A Review on Advances and Challenges in Creating Insulin Producing Devices. *Micromachines (Basel)*. 2023;14(1):151. <https://doi.org/10.3390/mi14010151>
4. Rosengren A., Dikaoui P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(3):425-437. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05857-5>
5. Быков Ю.В. Сахарный диабет I типа в педиатрической практике и поражения центральной нервной системы. *Таверический медико-биологический вестник*. 2020;4(23):91-97. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-4-91-97>
6. Быков Ю.В., Батурин В.А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология

- и клинические проявления (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022;18(1):46-49.
7. van Duinkerken E., Snoek F.J., de Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet. Med.* 2020;37(4):555-563. <https://doi.org/10.1111/dme.14216>
8. Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y., Russell J.W. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016;16:87. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x>
9. Быков Ю.В., Батурин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(1):4-12. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230101>
10. Zhang J., Liao H., Wang M., Xiong Y., Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017;124:41-47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024>
11. Cato A., Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectr.* 2016;29(4):197-202. <https://doi.org/10.2337/ds16-0036>
12. Biessels G.J., Whitmer R.A. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020;63(1):3-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9>
13. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2015;1353:60-71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
14. Duarte J.M.N. Metabolic Alterations Associated to Brain Dysfunction in Diabetes. *Aging. Dis.* 2015;6(5):304-321. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.1104>
15. Falvo E., Giatti S., Diviccaro S., Cioffi L., Herian M., Brivio P., Calabrese F., Caruso D., Melcangi R.C. Diabetic Encephalopathy in a Preclinical Experimental Model of Type 1 Diabetes Mellitus: Observations in Adult Female Rat. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1196. <https://doi.org/10.3390/ijms24021196>
16. Smolina K., Wotton C.J., Goldacre M.J. Risk of dementia in patients hospitalised with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2011: A retrospective national record linkage cohort study. *Diabetologia*. 2015;58:942-950. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3515-x>
17. Sharma S., Brown C.E. Microvascular basis of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Pharmacol. Ther.* 2022;229:107929. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107929>
18. Gaudieri P.A., Chen R., Greer T.F., Holmes C.S. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:1892-1897. <https://doi.org/10.2337/dc07-2132>
19. Galizzi G., Di Carlo M. Insulin and Its Key Role for Mitochondrial Function/Dysfunction and Quality Control: A Shared Link between Dysmetabolism and Neurodegeneration. *Biology (Basel)*. 2022;11(6):943. <https://doi.org/10.3390/biology11060943>
20. Суркова Е.В., Деркач К.В., Беспалов А.И., Шпаков А.О. Перспективы интраназального инсулина для коррекции когнитивных нарушений, в частности связанных с сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(1):5765. <https://doi.org/10.14341/probl9755>
21. Spinelli M., Fusco S., Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front. Neurosci.* 2019;13:1-13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00788>
22. Kim H.G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2019;36(3):183-191. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
23. Tyagi A., Pugazhenth S. Targeting Insulin Resistance to Treat Cognitive Dysfunction. *Mol. Neurobiol.* 2021;58(6):2672-2691. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02283-3>
24. Ly H., Verma N., Wu F., Liu M., Liu M., Saatman K.E., Nelson P.T., Slevin J.T., Goldstein L.B., Biessels G.B., Despa F. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia. *Ann. Neurol.* 2017;82:208-222. <https://doi.org/10.1002/ana.24992>
25. Banks W.A. The Blood-Brain Barrier Interface in Diabetes Mellitus: Dysfunctions, Mechanisms and Approaches to Treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2020;26(13):1438-1447. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200325110014>
26. Falsetti L., Viticchi G., Zacccone V., Guerrieri E., Moroncini G., Luzzi S., Silvestrini M. Shared Molecular Mechanisms among Alzheimer's Disease, Neurovascular Unit Dysfunction and Vascular Risk Factors: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2022;10(2):439. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020439>
27. Blázquez E., Hurtado-Carneiro V., LeBaut-Ayuso Y., Velázquez E., García-García L., Gómez-Oliver F., Ruiz-Albusac J.M., Ávila J., Pozo M.A. Significance of Brain Glucose Hypometabolism, Altered Insulin Signal Transduction, and Insulin Resistance in Several Neurological Diseases. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873301>
28. de Cristóbal J., García-García L., Delgado M., Pérez M., Pozo M.A., Medina M. Longitudinal Assessment of a Transgenic Animal Model of Tauopathy by FDG-PET Imaging. *J. Alzheimers Dis.* 2014;40:S79-89. <https://doi.org/10.3233/JAD-132276>
29. Reno C.M., Puente E.C., Sheng Z., Daphna-Iken D., Bree A.J., Routh V.H., Kahn B., Fisher S.J. Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. *Diabetes*. 2017;66(3):587-597. <https://doi.org/10.2337/db16-0917>
30. Fernandez A.M., Hernandez-Garzon E., Perez-Domper P., Perez-Alvarez A., Mederos S., Matsui T., Santi A., Trueba-Saiz A., García-Guerra L., Pose-Utrilla J., Fielitz J., Olson E.N., de la Rosa R.F., Garcia L.G., Pozo M.A., Iglesias T., Araque A., Soya H., Perea G., Martin E.D., Aleman I.T. Insulin Regulates Astrocytic Glucose Handling Through Cooperation With IGF-I. *Diabetes*. 2017;66:64-74. <https://doi.org/10.2337/db16-0861>
31. Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. Insulin in the Brain: There and Back Again. *Pharmacol. Ther.* 2012;136(1):82-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
32. Duarte J.M., Nogueira C., Mackie K., Oliveira C.R., Cunha R.A., Köfalvi A. Increase of cannabinoid CB1 receptor density in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp. Neurol.* 2007;204:479-484. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.11.013>
33. Benedict C., Hallschmid M., Hatke A., Schultes B., Fehm H.L., Born J., Kern W. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(10):1326-1334. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.04.003>
34. Agrawal R., Reno C.M., Sharma S., Christensen C., Huang Y., Fisher S.J. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021;321(1):E156-E163. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00642.2020>
35. Rönnemaa E., Zethelius B., Sundelöf J., Sundström J., Degerman-Gunnarsson M., Berne C., Lannfelt L., Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71:1065-1071. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310646.32212.3a>
36. Wardelmann K., Blümel S., Rath M., Alfine E., Chudoba C., Schell M., Cai W., Haufler R., Warnke K., Flore T., Ritter K., Weiß J., Kahn C.R., Kleinridders A. Insulin action in the brain regulates mitochondrial stress responses and reduces diet-induced weight gain. *Mol. Metab.* 2019;21:68-81. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.001>
37. Ruegsegger G.N., Manjunatha S., Summer P., Gopala S., Zabeilski P., Dasari S., Vanderboom P.M., Lanza I.R., Klaus K.A., Nair K.S. Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: A potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J.* 2018;33:4458-4472. <https://doi.org/10.1096/fj.201802043R>
38. Banks W.A., Rhea E.M. The Blood-Brain Barrier, Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1695. <https://doi.org/10.3390/antiox10111695>
39. Paneni F., Costantino S., Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J. Diabetes*. 2015;6:326-332. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.326>
40. Maciejczyk M., Żebrowska E., Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(4):874. <https://doi.org/10.3390/ijms20040874>
41. Ruegsegger G.N., Manjunatha S., Summer P., Gopala S., Zabeilski P., Dasari S., Vanderboom P.M., Lanza I.R., Klaus K.A., Nair K.S. Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: a potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J.* 2019;33(3):4458-4472. <https://doi.org/10.1096/fj.201802043R>
42. Lanzillotta C., Tramutola A., Di Giacomo G., Marini F., Butterfield D.A., Di Domenico F., Perluigi M., Barone E. Insulin resistance, oxidative stress and mitochondrial defects in Ts65dn

- mice brain: A harmful synergistic path in down syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;165:152-170. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.042>
43. Gonzalez M., Rojas S., Avila P., Cabrera L., Villalobos R., Palma C., Aguayo C., Peña E., Gallardo V., Guzmán-Gutiérrez E., Sáez T., Salsoso R., Sanhueza C., Pardo F., Leiva A., Sobrevia L. Insulin reverses D-glucose-increased nitric oxide and reactive oxygen species generation in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS ONE*. 2015;10:e0122398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122398>
 44. Takechi R., Lam V., Brook E., Giles C., Fimognari N., Mooranian A., Al-Salami H., Coulson S.H., Nesbit M., Mamo J.C. Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link. *Front. Aging Neurosci.* 2017;9:399. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00399>
 45. Gray S.M., Barrett E.J. Insulin transport into the brain. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2018;315:C125-C136. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00240.2017>
 46. Nguyen V., Thomas P., Pemberton S., Babin A., Noonan C., Weaver R., Banks W.A., Rhea E.M. Central nervous system insulin signaling can influence the rate of insulin influx into brain. *Fluids Barriers CNS*. 2023;20(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00431-6>

References:

1. Ab-Hamid N, Omar N, Ismail CA, Long I. Diabetes and cognitive decline: Challenges and future direction. *World J Diabetes*. 2023;14(6):795-807. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i6.795>
2. Bednarik P, Moheet AA, Grohn H, Kumar AF, Eberly LE, Seaquist ER, Mangia S. Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Are Associated with Reduced Brain Gray Matter Volumes. *Front Neurosci.* 2017;11:529. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00529>
3. Rodrigues Oliveira SM, Rebocho A, Ahmadpour E, Nissapatom V, de Lourdes Pereira M. Type 1 Diabetes Mellitus: A Review on Advances and Challenges in Creating Insulin Producing Devices. *Micromachines* (Basel). 2023;14(1):151. <https://doi.org/10.3390/mi14010151>
4. Rosengren A, Dikaoui P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(3):425-437. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05857-5>
5. Bykov YuV. Type I diabetes mellitus in pediatric practice and lesions of the central nervous system. *Tauride medico-biological Bulletin*. 2020;4(23):91-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-4-91-97>
6. Bykov YuV, Baturin VA. Diabetic encephalopathy in diabetes mellitus in childhood: pathophysiology and clinical manifestations (review). *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2022;18(1):46-49. (In Russ.).
7. van Duinkerken E, Snoek FJ, de Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2020;37(4):555-563. <https://doi.org/10.1111/dme.14216>
8. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and cognitive impairment. *Curr Diab Rep*. 2016;16:87. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x>
9. Bykov YuV, Baturin VA. Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230101>
10. Zhang J, Liao H, Wang M, Xiong Y, Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;124:41-47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024>
11. Cato A, Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectr*. 2016;29(4):197-202. <https://doi.org/10.2337/ds16-0036>
12. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020;63(1):3-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9>
13. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:60-71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
14. Duarte JMN. Metabolic Alterations Associated to Brain Dysfunction in Diabetes. *Aging Dis*. 2015;6(5):304-321. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.1104>
15. Falvo E, Giatti S, Diviccaro S, Cioffi L, Herian M, Brivio P, Calabrese F, Caruso D, Melcangi RC. Diabetic Encephalopathy in a Preclinical Experimental Model of Type 1 Diabetes Mellitus: Observations in Adult Female Rat. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1196. <https://doi.org/10.3390/ijms24021196>
16. Smolina K, Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of dementia in patients hospitalised with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2011: A retrospective national record linkage cohort study. *Diabetologia*. 2015;58:942-950. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3515-x>
17. Sharma S, Brown CE. Microvascular basis of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Pharmacol Ther*. 2022;229:107929. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107929>
18. Gaudier PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:1892-1897. <https://doi.org/10.2337/dc07-2132>
19. Galizzi G, Di Carlo M. Insulin and Its Key Role for Mitochondrial Function/Dysfunction and Quality Control: A Shared Link between Dysmetabolism and Neurodegeneration. *Biology* (Basel). 2022;11(6):943. <https://doi.org/10.3390/biology11060943>
20. Surkova EV, Derkach KV, Beshpalov AI, Shpakov AO. Prospects of intranasal insulin for the correction of cognitive disorders, in particular those associated with diabetes mellitus. *Problems of endocrinology*. 2019;65(1):5765. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl9755>
21. Spinelli M, Fusco S, Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front Neurosci*. 2019;13:1-13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00788>
22. Kim HG. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam Univ J Med*. 2019;36(3):183-191. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
23. Tyagi A, Pugazhenth S. Targeting Insulin Resistance to Treat Cognitive Dysfunction. *Mol Neurobiol*. 2021;58(6):2672-2691. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02283-3>
24. Ly H, Verma N, Wu F, Liu M, Liu M, Saatman KE, Nelson PT, Slevin JT, Goldstein LB, Biessels GB, Despa F. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia. *Ann Neurol*. 2017;82:208-222. <https://doi.org/10.1002/ana.24992>
25. Banks WA. The Blood-Brain Barrier Interface in Diabetes Mellitus: Dysfunctions, Mechanisms and Approaches to Treatment. *Curr Pharm Des*. 2020;26(13):1438-1447. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200325110014>
26. Falsetti L, Viticchi G, Zacccone V, Guerrieri E, Moroncini G, Luzzi S, Silvestrini M. Shared Molecular Mechanisms among Alzheimer's Disease, Neurovascular Unit Dysfunction and Vascular Risk Factors: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2022;10(2):439. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020439>
27. Blázquez E, Hurtado-Carneiro V, LeBaut-Ayuso Y, Velázquez E, García-García L, Gómez-Oliver F, Ruiz-Albusac JM, Ávila J, Pozo MA. Significance of Brain Glucose Hypometabolism, Altered Insulin Signal Transduction, and Insulin Resistance in Several Neurological Diseases. *Front Endocrinol*. (Lausanne). 2022;13:873301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873301>
28. de Cristóbal J, García-García L, Delgado M, Pérez M, Pozo MA, Medina M. Longitudinal Assessment of a Transgenic Animal Model of Tauopathy by FDG-PET Imaging. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;40:S79-89. <https://doi.org/10.3233/JAD-132276>
29. Reno CM, Puente EC, Sheng Z, Daphna-Iken D, Bree AJ, Routh VH, Kahn B, Fisher SJ. Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. *Diabetes*. 2017;66(3):587-597. <https://doi.org/10.2337/db16-0917>
30. Fernandez AM, Hernandez-Garzon E, Perez-Domper P, Perez-Alvarez A, Mederos S, Matsui T, Santi A, Trueba-Saiz A, García-Guerra L, Pose-Utrilla J, Fielitz J, Olson EN, de la Rosa RF, García LG, Pozo MA, Iglesias T, Araque A, Soya H, Perea G, Martin ED, Aleman IT. Insulin Regulates Astrocytic Glucose Handling Through Cooperation With IGF-I. *Diabetes*. 2017;66:64-74. <https://doi.org/10.2337/db16-0861>

31. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the Brain: There and Back Again. *Pharmacol Ther.* 2012;136(1):82-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
32. Duarte J.M., Nogueira C., Mackie K., Oliveira C.R., Cunha R.A., Köfalvi A. Increase of cannabinoid CB1 receptor density in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental Neurology.* 2007;204:479-484. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.11.013>
33. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(10):1326-1334. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.04.003>
34. Agrawal R, Reno CM, Sharma S, Christensen C, Huang Y, Fisher SJ. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1):E156-E163. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00642.2020>
35. Rönnekaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008;71:1065-1071. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310646.32212.3a>
36. Wardelmann K, Blümel S, Rath M, Alfine E, Chudoba C, Schell M, Cai W, Hauffe R, Warnke K, Flore T, Ritter K, Weiß J, Kahn CR, Kleinridders A. Insulin action in the brain regulates mitochondrial stress responses and reduces diet-induced weight gain. *Mol Metab.* 2019;21:68-81. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.001>
37. Rueggsegger GN, Manjunatha S, Summer P, Gopala S, Zabeilski P, Dasari S, Vanderboom PM, Lanza IR, Klaus KA, Nair KS. Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: A potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J.* 2018;33:4458-4472. <https://doi.org/10.1096/fj.201802043R>
38. Banks WA, Rhea EM. The Blood-Brain Barrier, Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1695. <https://doi.org/10.3390/antiox10111695>
39. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J. Diabetes.* 2015;6:326-332. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.326>
40. Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):874. <https://doi.org/10.3390/ijms20040874>
41. Rueggsegger GN, Manjunatha S, Summer P, Gopala S, Zabeilski P, Dasari S, Vanderboom PM, Lanza IR, Klaus KA, Nair KS. Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: a potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J.* 2019;33(3):4458-4472. <https://doi.org/10.1096/fj.201802043R>
42. Lanzillotta C, Tramutola A, Di Giacomo G, Marini F, Butterfield DA, Di Domenico F, Perluigi M, Barone E. Insulin resistance, oxidative stress and mitochondrial defects in Ts65dn mice brain: A harmful synergistic path in down syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;165:152-170. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.042>
43. Gonzalez M, Rojas S, Avila P, Cabrera L, Villalobos R, Palma C, Aguayo C, Peña E, Gallardo V, Guzmán-Gutiérrez E, Sáez T, Salsoso R, Sanhueza C, Pardo F, Leiva A, Sobrevia L. Insulin reverses D-glucose-increased nitric oxide and reactive oxygen species generation in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS ONE.* 2015;10:e0122398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122398>
44. Takechi R, Lam V, Brook E, Giles C, Fimognari N, Mooradian A, Al-Salami H, Coulson SH, Nesbit M, Mamo JC. Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:399. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00399>
45. Gray SM, Barrett EJ. Insulin transport into the brain. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315:C125-C136. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00240.2017>
46. Nguyen V, Thomas P, Pemberton S, Babin A, Noonan C, Weaver R, Banks WA, Rhea EM. Central nervous system insulin signaling can influence the rate of insulin influx into brain. *Fluids Barriers CNS.* 2023;20(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00431-6>

Сведения об авторе

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310).
ORCID: 0000-0003-4705-3823

Статья поступила: 05.09.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Yuri V. Bykov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Stavropol State Medical University (310, Mira Street, Stavropol, 355017, Russian Federation).
ORCID: 0000-0003-4705-3823

Received: 05.09.2023

Accepted: 30.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.14-006.36

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-103-111>

МИОМА МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ЗИНГАЛЮК И.В. *, ТИХОНОВСКАЯ О.А., ЛОГВИНОВ С.В., ПЕТРОВ И.А., ТКАЧЕВ В.Н., ЧЕРНОВ Д.Ю.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Резюме

Целью данной статьи является обзор литературы, посвященный современному состоянию проблемы повышения эффективности хирургического органосохраняющего лечения миомы матки, анализу вариантов предоперационной подготовки для условий формирования рестиитуционного рубца при миомэктомии. Рассмотрены вопросы эпидемиологии миомы матки у женщин в различные возрастные периоды, и особенно в репродуктивном возрасте. Представлены вопросы этиологии и, в частности, влияние воспалительных процессов на формирование миоматозных узлов, быстрый их рост и нарушение питания, а также роль матриксных металлопротеиназ на компоненты внеклеточного матрикса. Рассмотрены терминология и варианты классификаций, используемые в клинической практике. Обсуждены основные клинические симптомы миомы матки. Освещены вопросы морфопатогенеза несостоятельности рубцов на матке, то есть субститу-

ционного рубца, роль выбора предоперационной подготовки и различных методов хирургического лечения миомы матки для формирования полноценного рестиитуционного рубца на матке. Приведены данные о влиянии на репарацию миометрия различных факторов роста и роли основного пула коллагенов, входящих в состав мышечного слоя матки при формировании рестиитуционного рубца. Обсуждены гистологические, иммуногистохимические методы в диагностике несостоятельности рубцов на матке.

Ключевые слова: миома матки, рестиитуционный рубец, субституционный рубец, медуллярная предоперационная подготовка, хирургическое лечение миомы матки.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Зингалюк И. В., Тихоновская О. А., Логвинов С. В., Петров И. А., Ткачев В. Н., Чернов Д. Ю. Миома матки: современное состояние проблемы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 103-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-103-111>

*Корреспонденцию адресовать:

Зингалюк Илья Викторович, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2, E-mail: zingaliyk_27_07@mail.ru

© Зингалюк И. В. и др.

REVIEW ARTICLE

CURRENT PERSPECTIVES ON UTERINE FIBROIDS

ILYA V. ZINGALYUK*, OLGA A. TIKHONOVSKAYA, SERGEY V. LOGVINOV, ILYA A. PETROV, VLADIMIR N. TKACHEV, DENIS Y. CHERNOV

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract

In this paper, we aimed to: 1) discuss the approaches for increasing the effectiveness of

organ-preserving surgical treatment of uterine fibroids; 2) analyse pre-operative preparation options for the formation of a restitutive scar

◀ English

during myomectomy. The article addresses the epidemiology of uterine fibroids in women, particularly in the reproductive age, and discussed the role of inflammation, disrupted nutrition, and proteolysis in the development of myomatous nodules. We also consider the terminology, classification, primary clinical symptoms of uterine fibroids, and discuss the causes of uterine scar incompetence. Various growth factors and collagen types have a differential impact on myometrial and on the formation of a restitutive

scar. Finally, we talk about the histological and immunohistochemical methods in the diagnosis of uterine scar incompetence.

Keywords: uterine fibroids, restitutive scar, uterine scar incompetence, preoperative medical preparation, surgical treatment.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Ilya V. Zingalyuk, Olga A. Tikhonovskaya, Sergey V. Logvinov, Ilya A. Petrov, Vladimir N. Tkachev, Denis Y. Chernov. Current perspectives on uterine fibroids. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 103-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-103-111>

***Corresponding author:**

Dr. Ilya V. Zingaluk, 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation, E-mail: zingaliyk_27_07@mail.ru
© Ilya V. Zingaluk. et al.

Введение

Миома матки – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний невоспалительного генеза. В настоящее время ее диагностируют у 20–60% женщин репродуктивного возраста. При этом в возрасте моложе 30 лет данное заболевание отмечается в 3,3–7,8% случаев, в 31–39 лет – 45–50%, и в более старшем возрасте – от 50% до 70% [1,2].

Систематический поиск был проведен в соответствии с заявлением Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) в таких реестрах, как Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, Science. Также был проведен поиск среди диссертационных работ, посвященных различным проблемам при миоме матки, опубликованных на английском и русском языках в период с 1 января 1990 года по 1 июня 2023 года. Именно в этот период наблюдалась активная разработка высокотехнологических, малоинвазивных и органосохраняющих методов лечения миомы матки, а также принципов медикаментозной терапии в предоперационном и послеоперационном периодах.

Современные взгляды на патогенез

По результатам исследования, проведенного Z. Lou и соавт. (2023), был проанализирован глобальный рост заболеваемости и смертности от миомы матки с 1990-го по 2019 год. Российская Федерация занимает второе место в мире по заболеваемости миомой матки – 586,64 на 100 000 населения – в 2019 году. Важно отме-

тить, что инвалидизация и смертность от данной патологии снижаются, что косвенно свидетельствует о значительном прогрессе диагностических методик, а также широком внедрении малоинвазивной хирургии с использованием различных видов физической энергии [3]. В обзоре литературы, проведенном A. Al-Hendy и соавт. (2017), сообщается, что общее экономическое бремя симптомной миомы матки оценивается в 5,9–34,4 млрд долларов в год, а ежегодные прямые затраты в США составили 4,1–9,4 млрд долларов. Общие ежегодные расходы в Германии, связанные с госпитализацией при миоме матки, составляют 348 млн долларов, во Франции – 120 млн долларов и 86 млн долларов – в Англии. В Европе более 300 тыс. оперативных вмешательств в гинекологии в год связаны с данной патологией. Миома матки является наиболее частой причиной гистерэктомий в США, на долю которых приходится примерно 30–50% всех операций [4,5].

Экспериментально и клинически установлено, что миоматозный узел возникает в результате клональной экспансии одной гладкомышечной клетки миометрия [6]. По мнению P. C. Leppert и соавт. (2014), одной из причин этого является нетипичный воспалительный ответ [7]. При хроническом воспалении миофибробласты становятся устойчивыми к элиминации путем апоптоза и продуцируют чрезмерное количество компонентов внеклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM), что приводит к фиброзной трансформации. Ремоделирование ECM регулируется ком-

бинированным действием матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMP) и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP). MMP представляют собой класс цинкзависимых эндопептидаз, которые отвечают за деградацию ЕСМ, в то время как TIMP действуют как физиологические регуляторы MMP. Среди изученных металлопротеиназ уровень экспрессии повышен у MMP -1, -2, -3, -9, -11, -14, -16, и -24 при лейомиоме, именно они ответственны за повышение уровня синтеза коллагенов [8]. Нарушение экскреции и метаболического превращения эстрогенов, а также соотношения их фракций, приводит к морфологическим изменениям в миометрии. Наряду с эстрогенами рост опухоли стимулирует прогестерон, повышая в лютеиновую фазу менструального цикла митотическую активность клеток миомы, а также индуцируя выработку факторов роста [1]

Клинические симптомы и методы лечения

Клинические симптомы миомы матки возникают в 25–50% случаев, но преимущественно заболевание протекает бессимптомно [2,9]. Наиболее частый симптом при миоме матки – аномальное маточное кровотечение (30,6–73,3%) с формированием железодефицитной анемии [8]. Клиническими симптомами при миоме матки могут быть: тазовая боль, диспареуния, компрессия и нарушение функций смежных органов, бесплодие, осложнения течения беременности и родов [8].

Основным методом лечения симптомной миомы матки является хирургический: гистерэктомия (30–72%) и миомэктомия, проведенные лапаротомным (11–26%) или лапароскопическим (24–60%) доступом, селективная эмболизация маточных артерий (СЭМА), внутриматочная хирургия (гистерорезектомиомэктомия, хирургия сфокусированного ультразвука с магнитно-резонансным управлением MRgFUS, ультразвуковая абляция). Интересно, но в странах с высоким уровнем экономического развития преобладают органосохраняющие операции, и при этом – лапаротомным доступом. Так, в работах В. J. Borah и соавт. (2016) проанализировано 96852 истории болезни пациентов, у которых выполнены миомэктомия (7,3%), эмболизация маточных артерий (4%) и гистерэктомия (76,2%). В большинстве случаев миомэктомии и гистерэктомии были выполнены лапаротомным (74% и 55,7% соответственно), лапа-

роскопическим (17,8% и 23,8% соответственно) доступом, вагинально только 6,3% и 12,6% соответственно. На объем операции основное влияние оказывает возраст пациенток: в возрасте до 45 лет органосохраняющие операции были выполнены у 84% пациенток, а органосохраняющие – преимущественно после 45 лет (42%) [2, 10, 11].

Руководящие принципы Национального института здравоохранения и ухода (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендуют не рассматривать гистерэктомию как лидирующий метод хирургии при миоме матки и выполнять ее только в тех случаях, когда другие варианты лечения не увенчались успехом, противопоказаны, отклонены женщиной, или она больше не хочет сохранять матку. В настоящее время лапароскопическая миомэктомия является золотым стандартом лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста [10,11].

Данные метаанализа, проведенного T. D. Corgêa и соавт. (2020), свидетельствуют о том, что внутриматочная хирургия в виде гистероскопической миомэктомии является методом выбора при миоматозных узлах 0, I и реже – II типа [12]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании было установлено, что предоперационное использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ) и селективных модуляторов рецепторов прогестерона (СМРП) при миоме матки II типа более 2 см вызывает уменьшение узлов и переход их к I или 0 типу, чем повышает резектабельность узлов, а значит, улучшает хирургические характеристики операции. Но отсутствие четких границ узла, снижение его плотности при применении аГнРГ увеличивает продолжительность резекции и, как следствие, риск интравазации [13].

Интраоперационные осложнения при резектомиомэктомии возникают редко: кровотечение (2,4% случаев), перфорация матки (1,5% случаев), разрывы шейки матки (1–11% случаев), интравазация. Отдаленные осложнения после внутриматочной хирургии могут проявляться внутриматочными спайками и бесплодием, возникающим примерно у 10% пациенток [14].

В работе A.D. Agboola и соавт. (2021) была исследована частота возникновения интраоперационных (29,7%) и ранних послеоперационных (45,3%) осложнений у женщин, подвергшихся лапаротомной миомэктомии. Основным осложнением во время операции явилось кровотечение, требующее переливания препаратов крови или кровезаменителей (84%), другими осложнени-

ями явились: ранение кишечника (8.5%), маточной трубы (2.4%), мочеочника (2.4%). В послеоперационном периоде наиболее частым осложнением является анемия (41.4%), но в большинстве этих случаев не требовалось переливания крови. Остальными послеоперационными осложнениями являются: лихорадка (22%), инфекция послеоперационной области (20.3%). Указанные осложнения преимущественно возникают при миомах матки больших размеров (узлы в диаметре 10 см и более) или при наличии множественной миомы матки [15].

Изучению интраоперационных, ранних послеоперационных и отдаленных осложнений после лапароскопической миомэктомии посвящено достаточно много исследований [16, 17]. Во многом вид осложнений и время их возникновения зависят от опыта хирурга, предоперационной подготовки, хода и техники операции, размера, количества и локализации узлов, наличия сопутствующей гинекологической патологии. Интраоперационный объем кровотока может составлять от 84 до 1200 мл и является при массивной кровопотере основной причиной реверсии на лапаротомию. Объем кровопотери зависит от размеров узлов и количества разрезов матки над ними, их количества и от атипичного их расположения [16, 17]. В отдаленные сроки после лапароскопической миомэктомии в 23–88% может наблюдаться формирование спаечного процесса [18], синдром хронических тазовых болей, акушерские осложнения (несостоятельность рубца на матке, разрыв матки по рубцу, имплантация продукта зачатия в рубце) [17]. V. Tanos и соавт. (2023) изучали продолжительность и интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде: при лапароскопической она меньше, чем при лапаротомной миомэктомии [19]. В когортном исследовании K. Соупе и соавт. (2024) проанализировали 13213 случаев миомэктомий, проведенных с 2010-го по 2021 год. Переход от консервативной миомэктомии к гистерэктомии происходил примерно в 3% случаев и чаще наблюдался у пациенток 43 лет и старше, с ожирением, принадлежащих к белой расе, имеющих более длительное время операции (размер, количество и локализация миоматозных узлов), а также применение лапароскопического доступа [20].

Факторы, определяющие формирование рубца

При хирургическом нарушении целостности миометрия возможно патологическое фор-

мирование рубца на матке, которое принято называть «субституционный рубец» [21]. Данное состояние в литературе также описывается разными терминами: «несостоятельность рубца», «неполноценный рубец на матке», «ниша», «истмоцеле», «маточно-перитонеальная фистула», «дефект рубца», «истончение послеоперационного рубца» [22, 23]. Частота формирования «субституционного рубца» варьирует от 0,3% до 7% и неуклонно растет [24]. Наиболее часто несостоятельность рубца наблюдается во время следующей беременности после кесарева сечения (0,5–4%) [25].

По разным данным, частота разрывов матки происходит достаточно редко, составляя от 0,03% до 0,6%, и является очень тяжелым, иногда даже фатальным осложнением беременности, так как речь идет о молодых женщинах. По результатам значимых ретроспективных исследований, разрыв матки по рубцу после миомэктомии происходит от 11% до 29,6% от всех случаев разрыва оперированной матки, и все проанализированные случаи возникли после лапароскопического доступа [26–28].

К причинам формирования субституционного рубца относят: особенности техники ушивания, состояние мышечного слоя до оперативного лечения, объем кровопотери, время операции, сопутствующую гинекологическую патологию. Например, доказано, что однорядный шов на матке технически занимает меньше времени, но связан с повышением риска несостоятельности или разрыва рубца на матке, вставания плаценты [17, 29–32].

Заживление мышечной ткани происходит по сложному каскаду биохимических и морфологических реакций, состоящего из основных последовательных этапов, включающих в себя: воспаление, ангиогенез, образование новых тканей и ремоделирование тканей, что в итоге приводит, по крайней мере, к частичной реконструкции поврежденной области [33]. Исследования показали ключевую роль факторов роста, постепенно высвобождающихся из сыворотки поврежденных кровеносных сосудов и деградирующих тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, фибробластов и тканеспецифических клеток. Участие трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) и его изоформ TGF- β 1 и - β 3, фактора роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF), основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor,

bFGF), фактора роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) в процессе рубцевания и отложения коллагена в рубце под влиянием указанных факторов было продемонстрировано в большом количестве работ [34, 35]. Повышенная экспрессия CTGF может стать фактором формирования дефектов рубца на матке после КС и увеличивать риск разрыва матки. Недостаток bFGF вызывает уменьшение отложения коллагена в раневом участке и формирование более толстых рубцов. У пациенток с неповрежденной маткой была сбалансированная экспрессия TGF- β 1 и - β 3, при этом экспрессия TGF- β 1 повышена при фиброзных изменениях, а TGF- β 3 – при формировании рубца по реституционному типу. У женщин с рубцом на матке экспрессия α 1-TGF- β была ниже из-за заметного снижения или отсутствия экспрессии TGF- β 3 при практически неизменной экспрессии TGF- β 1, а экспрессия bFGF в гладкомышечных клетках миометрия была высокой. Результаты показывают более высокое содержание коллагена в рубцовых дефектах, по сравнению с не оперированными матками, они подчеркиваются значительным снижением содержания гладкомышечных волокон. Доказано, что отношение TGF- β 1/- β 3 имеет решающее значение для правильного заживления ран. При этом экспрессия TGF- β 1 повышена при фиброзных изменениях, а TGF- β 3 – при формировании рубца по реституционному типу [33,35,36].

В мышечном слое матки выделяют основной пул коллагенов. В него входят по убыванию: коллаген III типа, коллаген I типа, коллаген II типа и др. Формирование полноценной сети коллагеновых волокон напрямую зависит от воспаления в мышечном дефекте, качестве сопоставления структур. Нормальное или повышенное количество коллагена III типа в дефекте не свидетельствует об успешном формировании правильных по структуре эластических и коллагеновых волокон и не соответствует качественной оценке прочности рубца, даже при отсутствии критериев дефекта по УЗИ и МРТ [37,38].

О. Г. Пекарев и соавт. (2017) на экспериментальной модели исследовали влияние стволовых клеток на репаративные процессы миометрия у мышей и формирование рубца. Авторы обнаружили четкую тенденцию к ускорению репаративных процессов в матке после введения мультипо-

тентных мезенхимальных стромальных клеток за счет формирования сосудов de novo как в рубце, так и в окружающих тканях [39].

Методы предоперационной подготовки

С целью профилактики ранних и отсроченных осложнений, особенно для минимизации риска возникновения несостоятельности рубца на матке в предоперационном периоде, часто используются медикаментозные методы, направленные на уменьшение размеров узла, улучшение их резектабельности, уменьшение длительности операции, преодоление железодефицитной анемии, создание условий для формирования реституционного рубца.

Крайне спорным является назначение гестагенов, которые были одними из первых препаратов, используемых для лечения миомы матки. По мнению Q. Xu и соавт. (2006), возможно уменьшение миоматозных узлов за счет повышения экспрессии прогестерона A, так как он является кофактором индукции синтеза прогестерона B, регулирующего ангиогенез и принимающего участие в ингибировании инсулиноподобного фактора роста (insulin like growth factor, IGF) [40]. Но может возникать и увеличение узлов, обусловленное действием прогестерона A на повышение синтеза эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF) и (B-cell lymphoma 2, Bcl-2). Кроме того, EGF воздействует на формирование коллагена путем снижения транскрипции генов, отвечающих за его синтез, с последующим нарушением процесса формирования реституционного рубца [40–42].

Применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов в предоперационной подготовке показывает хороший эффект в уменьшении объема узлов – от 12% до 37% в течение 3–6 месяцев. За этот же период гемоглобин в среднем увеличивается на 78%, гематокрит – на 52% от исходных значений. Однако, по мнению А. А. Кондратьева и соавт. (2019), предоперационная подготовка аГнРГ не всегда обоснована, так как затрудняется техническая энуклеация и дифференцировка миоматозного узла и его капсулы. А. Л. Тихомиров и соавт. (2012) считают, что использование аГнРГ свыше 6 месяцев нецелесообразно по экономическим соображениям, так как затраты сравнимы с суммой на оперативное лечение. Применение этих препаратов также ограничено 6 месяцами из-за риска формирования клинически манифестно-

го остеопороза и эстрогенодефицитных состояний [43–46].

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона эффективно действуют на уменьшение размеров миоматозных узлов и не вызывают гипострогенные состояния, в отличие от аГнРГ, и хорошо себя зарекомендовали в клинической практике. В работах А.А. Кондратьева и В.Ф. Беженаря (2019) показан достоверно более выраженный клинический регресс миоматозных узлов при назначении СМРГП, чем у аГнРГ. Использование улипристала ацетата в течение 3 месяцев перед операцией вызывает уменьшение миоматозного узла на 25,7%, а аГнРГ – на 13,4%. При этом наблюдается достоверно большее увеличение содержания гемоглобина – на 39,9%, чем при назначении аГнРГ – на 18,7%. По результатам исследования экспрессии Ki67 выявлено снижение пролиферативной активности миоцитов через 6 месяцев после операции миомэктомии. При МРТ органов малого таза с динамическим контрастированием отмечено формирование более полноценного послеоперационного рубца на матке [45]. Однако в 2020 году выявлен гепатотоксический эффект улипристала ацетата и случаи повреждения печени, требующие трансплантации, в связи с чем использование препарата было приостановлено [2, 41–48].

Заключение

Дефекты рубца на матке – патологическое состояние, связанное с особенностями репаративного процесса и обусловленное как функциональным состоянием организма женщины на момент оперативного вмешательства (наличие анемии, воспаления, аденомиоза, недифференцированной дисплазии соединительной ткани, использование медикаментозных препаратов перед операцией),

так и факторами, связанными непосредственно с хирургическим вмешательством (опыт хирурга, размер разреза, хода и техники операции, продолжительность операции, объем кровопотери, сопутствующей гинекологической патологии). В настоящее время актуальны вопросы создания хирургических условий для снижения натяжения тканей в зоне раны на матке путем укорочения и пликации круглых связок для создания устойчивости матки в положении ante flexio и снижения механического напряжения в зоне формирующегося рубца. Эти аспекты актуальны при операции по коррекции уже сформировавшихся «значительных» дефектов рубца – метропластике.

Таким образом, неуклонный рост числа органосохраняющих операций при миомэктомии и увеличение количества несостоятельности рубцов делают актуальными вопросы изучения этапов формирования полноценного рубца на матке после миомэктомии и диктуют необходимость поиска новых способов предоперационной подготовки и хирургического лечения, направленных на формирование реституционного рубца с учетом совокупности и минимизации факторов. Особого внимания заслуживает состояние эндометрия у пациенток с миомой матки, так как в 14–33% наблюдаются гиперпластические процессы [49].

Одной из важных задач в изучении процессов формирования реституционного рубца является оценка гистологических и иммуногистохимических характеристик миометрия в области формирования послеоперационного рубца, а также исследование эффективности используемых методик при миомэктомии с помощью методов оценки состояния рубцов на матке непосредственно после операции и в отдаленные сроки.

Литература:

1. De La Cruz M.S., Buchanan E.M. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician.* 2017;95(2):100-107.
2. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives. *Int. J. Womens Health.* 2014;6:95-114. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S51083>
3. Lou Z., Huang Y., Li S., Luo Z., Li C., Chu K., Zhang T., Song P., Zhou J. Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990-2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):916. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15765-x>
4. Soliman A.M., Yang H., Du E.X., Kelkar S.S., Winkel C. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;213(2):141-160. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.019>
5. Al-Hendy A., Myers E.R., Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin. Reprod. Med.* 2017;35(6):473-480. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607264>
6. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;149(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
7. Leppert P.C., Jayes F.L., Segars J.H. The extracellular matrix contributes to mechanotransduction in uterine fibroids. *Obstet. Gynecol. Int.* 2014;2014:783289. <https://doi.org/10.1155/2014/783289>
8. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum. Reprod. Update.* 2018;24(1):59-85. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx032>
9. Marsh E.E., Al-Hendy A., Kappus D., Galitsky A., Stewart E.A., Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J. Womens Health (Larchmt).* 2018;27(11):1359-1367. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7076>
10. Barjon K, Mikhail LN. Uterine Leiomyomata. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
11. Borah B.J., Laughlin-Tommaso S.K., Myers E.R., Yao X., Stewart E.A. Association Between Patient Characteristics and Treatment Procedure Among Patients With Uterine Leiomyomas. *Obstet. Gynecol.*

- 2016;127(1):67-77. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001160>
12. Moawad N.S., Palin H. Hysteroscopic Myomectomy. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2022;49(2):329-353. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.02.012>
13. Corrêa T.D., Caetano I.M., Saraiva P.H.T., Noviello M.B., Santos Filho A.S. Use of GnRH Analogues in the Reduction of Submucous Fibroid for Surgical Hysteroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Uso de análogo de GnRH na redução de mioma submucoso na histeroscopia cirúrgica: Revisão sistemática e meta-análise. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020;42(10):649-658. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712446>
14. Lasmar R.B., Lasmar B.P., Moawad N.S. Hysteroscopic myomectomy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1627. <https://doi.org/10.3390/medicina58111627>
15. Agboola A.D., Bello O.O., Olayemi O.O. A clinical audit of the patterns of presentations and complications of abdominal myomectomy at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *J. Obstet. Gynaecol.* 2021;41(7):1145-1150. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1845632>
16. Mallick R., Odejinmi F. Pushing the boundaries of laparoscopic myomectomy: a comparative analysis of peri-operative outcomes in 323 women undergoing laparoscopic myomectomy in a tertiary referral centre. *Gynecol. Surg.* 2017;14(1):22. <https://doi.org/10.1186/s10397-017-1025-1>
17. Tanos V., Berry K.E., Frist M., Campo R., DeWilde R.L. Prevention and Management of Complications in Laparoscopic Myomectomy. *Biomed. Res. Int.* 2018;8250952. <https://doi.org/10.1155/2018/8250952>
18. Herrmann A., Torres-de la Roche L.A., Krentel H., Cezar C., de Wilde M.S., Devassy R., De Wilde R.L. Adhesions after Laparoscopic Myomectomy: Incidence, Risk Factors, Complications, and Prevention. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2020;9(4):190-197. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_87_20
19. Holzer A., Jirecek S.T., Illievich U.M., Huber J., Wenzl R.J. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2006;102(5):1480-1484. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000204321.85599.0d>
20. Coyne K., Purdy M.P., Bews K.A., Habermann E.B., Khan Z. Risk of hysterectomy at the time of myomectomy: an underestimated surgical risk. *Fertil. Steril.* 2024;121(1):107-116. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.09.017>
21. Budny-Winska J., Pomorski M. Uterine niche after cesarean section: a review of diagnostic methods. *Ginek. Pol.* 2021;92(10):726-730. <https://doi.org/10.5603/GPa.2021.0195>
22. Martynov S.A., Adamyan L.V. Cesarean scar defect: terminological aspects. *Gynecology.* 2020;22(5):70-75. <https://doi.org/10.26442/207956.96.2020.5.200415>
23. Tulandi T., Cohen A. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016;23(6):893-902. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.06.020>
24. Gil Y., Badeghiesh A., Suarhana E., Mansour F., Capmas P., Volodarsky-Perel A., Tulandi T. Risk of uterine rupture after myomectomy by laparoscopy or laparotomy. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020;49(8):101843. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101843>
25. Seydullaeva L.A., Razumova P.P., Kholmuratova K.Zh., Eszhanova A.A., Zhumazhanova S.K., Syzdykova A. Outcome of pregnancy with uterine incompetence after myomectomy. *Astana medical journals.* 2020;107(1):105-110.
26. Zhou Q., Zhou X., Feng L., Wang S.S. Complete Rupture of the Pregnant Uterus: A 10-year Retrospective Descriptive Study. *Curr. Med. Sci.* 2022;42(1):177-184. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2460-9>
27. Tan S.Q., Chen L.H., Muhd Abdul Qadir D.B., Chern B.S., Yeo G.S. Risk factors and outcomes of uterine rupture in Singapore: Emerging trends. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2021;50(1):5-15. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2020319>
28. Savukynne E., Bykovaite-Stankeviene R., Machtejeviene E., Nadisauskiene R., Maciuleviene R. Symptomatic Uterine Rupture: A Fifteen Year Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):574. <https://doi.org/10.3390/medicina56110574>
29. Roberge S., Demers S., Berghella V., Chaillet N., Moore L., Bujold E. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211(5):453-460. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.014>
30. Sumigama S., Sugiyama C., Kotani T., Hayakawa H., Inoue A., Mano Y., Tsuda H., Furuhashi M., Yamamoto O., Kinoshita Y., Okamoto T., Nakamura H., Matsusawa K., Sakakibara K., Oguchi H., Kawai M., Shimoyama Y., Tamakoshi K., Kikkawa F. Uterine sutures at prior caesarean section and placenta accreta in subsequent pregnancy: a case-control study. *BJOG.* 2014;121(7):866-874. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12717>
31. Claeys J., Hellendoorn I., Hamerlynck T. The risk of uterine rupture after myomectomy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecol. Surg.* 2014;11:197-206. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0842-8>
32. Gambacorti-Passerini Z., Gimovsky A.C., Locatelli A., Berghella V. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016;95(7):724-734. <https://doi.org/10.1111/aogs.12920>
33. Lofrumento D.D., Di Nardo M.A., De Falco M., Di Lieto A. Uterine Wound Healing: A Complex Process Mediated by Proteins and Peptides. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2017;18(2):125-128. <https://doi.org/10.2174/1389203717666160322145939>
34. Ridiandries A., Tan J.T.M., Bursill C.A. The Role of Chemokines in Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(10):3217. <https://doi.org/10.3390/ijms19103217>
35. Sun Q., Tang L., Zhang D. Molecular mechanisms of uterine incision healing and scar formation. *Eur. J. Med. Res.* 2023;28(1):496. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01485-w>
36. Demura T.A., Kogan E.A., Donnikov A.E., Kan N.E., Kesova M.I., Martynov A.I., Bolotova O.V., Sukhikh G.T. [Clinico-morphological and molecular-genetic characteristic of the miometrium with failure of the uterine scar after the Cesarean section at women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia]. *Arkh. Patol.* 2012;74(3):18-21.
37. Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Карпова Е.И., Петрова М.М., Демина О. М., Насырова Р.Ф. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021;16(4):443-450. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>
38. Сидорова Т.А., Мартынов С.А. Факторы риска и механизмы формирования дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения. *Гинекология.* 2022;24(1):11-17. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.1.201356>
39. Пекарев О.Г., Майбородин И.В., Пекарева Е.О., Поздняков И.М., Брера Е.С. Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия. *Doktor.Ru.* 2017;3(132):20-25.
40. Xu Q., Ohara N., Chen W., Liu J., Sasaki H., Morikawa A., Sitruk-Ware R., Johansson E.D., Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum. Reprod.* 2006;21(9):2408-2416. <https://doi.org/10.1093/humrep/del159>
41. Карева Е.Н., Самойлова Т.Е. Миома матки: новые и перспективные варианты медикаментозного лечения. *Медицинский Совет.* 2020;3:49-58. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-49-58>
42. Farris M., Bastianelli C., Rosato E., Brosens I., Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2019;15:157-178. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147318>
43. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Багаева А.Е., Абышова В.Г. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2012;5:113-117.
44. Lethaby A., Puscasiu L., Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;11(11):CD000547. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547.pub2>
45. De Milliano I., Van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017;214:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.042>
46. Bezhenar V.F., Kondrat'ev A.A., Arakelyan B.V., Sadykhova E.E. Myomectomy from the standpoint of immunohistochemical characteristics of the uterine tumor and the choice of method of preoperative preparation. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(2):13-26. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-13-26>
47. Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;4(4):CD010770. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010770.pub2>
48. Kapur A., Angomchanu R., Dey M. Efficacy of Use of Long-Term, Low-Dose Mifepristone for the Treatment of Fibroids. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2016;66(1):494-498. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0861-7>
49. Гуриев Т.Д., Леваков С.А., Шешукова Н.А., Боровкова Е.И. Сочетанные доброкачественные гиперпролиферативные заболевания матки. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2014;2(4):63-72.

References:

- De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100-107.
- Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:95-114. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S51083>
- Lou Z, Huang Y, Li S, Luo Z, Li C, Chu K, Zhang T, Song P, Zhou J. Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990-2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):916. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15765-x>
- Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelkar SS, Winkel C. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):141-160. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.019>
- Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):473-480. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607264>
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
- Leppert PC, Jayes FL, Segars JH. The extracellular matrix contributes to mechanotransduction in uterine fibroids. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:783289. <https://doi.org/10.1155/2014/783289>
- Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):59-85. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx032>
- Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(11):1359-1367. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7076>
- Barjon K, Mikhail LN. Uterine Leiomyomata. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Borah BJ, Laughlin-Tommaso SK, Myers ER, Yao X, Stewart EA. Association Between Patient Characteristics and Treatment Procedure Among Patients With Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2016;127(1):67-77. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001160>
- Moawad NS, Palin H. Hysteroscopic Myomectomy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022;49(2):329-353. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2022.02.012>
- Corrêa TD, Caetano IM, Saraiva PHT, Noviello MB, Santos Filho AS. Use of GnRH Analogues in the Reduction of Submucous Fibroid for Surgical Hysteroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Uso de análogo de GnRH na redução de mioma submucoso na histeroscopia cirúrgica: Revisão sistemática e meta-análise. Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(10):649-658. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712446>
- Lasmar RB, Lasmar BP, Moawad NS. Hysteroscopic myomectomy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1627. <https://doi.org/10.3390/medicina58111627>
- Agboola AD, Bello OO, Olayemi OO. A clinical audit of the patterns of presentations and complications of abdominal myomectomy at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(7):1145-1150. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1845632>
- Mallick R, Odejinmi F. Pushing the boundaries of laparoscopic myomectomy: a comparative analysis of peri-operative outcomes in 323 women undergoing laparoscopic myomectomy in a tertiary referral centre. *Gynecol Surg*. 2017;14(1):22. <https://doi.org/10.1186/s10397-017-1025-1>
- Tanos V, Berry KE, Frist M, Campo R, DeWilde RL. Prevention and Management of Complications in Laparoscopic Myomectomy. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8250952. <https://doi.org/10.1155/2018/8250952>
- Herrmann A, Torres-de la Roche LA, Krentel H, Cezar C, de Wilde MS, Devassy R, De Wilde RL. Adhesions after Laparoscopic Myomectomy: Incidence, Risk Factors, Complications, and Prevention. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2020;9(4):190-197. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_87_20
- Holzer A, Jirecek ST, Illievich UM, Huber J, Wenzl RJ. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth Analg*. 2006;102(5):1480-1484. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000204321.85599.0d>
- Coyne K, Purdy MP, Bews KA, Habermann EB, Khan Z. Risk of hysterectomy at the time of myomectomy: an underestimated surgical risk. *Fertil Steril*. 2024;121(1):107-116. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.09.017>
- Budny-Winska J, Pomorski M. Uterine niche after cesarean section: a review of diagnostic methods. *Ginek Pol*. 2021;92(10):726-730. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0195>
- Martynov SA, Adamyan LV. Cesarean scar defect: terminological aspects. *Gynecology*. 2020;22(5):70-75. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200415>
- Tulandi T, Cohen A. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(6):893-902. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.06.020>
- Gil Y, Badeghiesh A, Suarathana E, Mansour F, Capmas P, Volodarsky-Perel A, Tulandi T. Risk of uterine rupture after myomectomy by laparoscopy or laparotomy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(8):101843. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101843>
- Seydullaeva LA, Razumova PP, Khalmuratova KZh, Eszhanova AA, Zhumazhanova SK, Syzdykova A. Outcome of pregnancy with uterine incompetence after myomectomy. *Astana medical journals*. 2020;107(1):105-110.
- Zhou Q, Zhou X, Feng L, Wang SS. Complete Rupture of the Pregnant Uterus: A 10-year Retrospective Descriptive Study. *Curr Med Sci*. 2022;42(1):177-184. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2460-9>
- Tan SQ, Chen LH, Muhd Abdul Qadir DB, Chern BS, Yeo GS. Risk factors and outcomes of uterine rupture in Singapore: Emerging trends. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(1):5-15. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2020319>
- Savukynė E, Bykovaite-Stankevičienė R, Machtejeviene E, Nadisauskienė R, Maciulevičienė R. Symptomatic Uterine Rupture: A Fifteen Year Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):574. <https://doi.org/10.3390/medicina56110574>
- Roberge S, Demers S, Berghella V, Chaillet N, Moore L, Bujold E. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):453-460. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.014>
- Sumigama S, Sugiyama C, Kotani T, Hayakawa H, Inoue A, Mano Y, Tsuda H, Furuhashi M, Yamamuro O, Kinoshita Y, Okamoto T, Nakamura H, Matsusawa K, Sakakibara K, Oguchi H, Kawai M, Shimoyama Y, Tamakoshi K, Kikkawa F. Uterine sutures at prior caesarean section and placenta accreta in subsequent pregnancy: a case-control study. *BJOG*. 2014;121(7):866-874. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12717>
- Claeys J, Hellendoorn I, Hamerlynck T. The risk of uterine rupture after myomectomy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecol Surg*. 2014;11:197-206. <https://doi.org/10.1007/s10397-014-0842-8>
- Gambacorti-Passerini Z, Gimovsky AC, Locatelli A, Berghella V. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(7):724-734. <https://doi.org/10.1111/aogs.12920>
- Lofrumento DD, Di Nardo MA, De Falco M, Di Lieto A. Uterine Wound Healing: A Complex Process Mediated by Proteins and Peptides. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18(2):125-128. <https://doi.org/10.2174/1389203717666160322145939>
- Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The Role of Chemokines in Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3217. <https://doi.org/10.3390/ijms19103217>
- Sun Q, Tang L, Zhang D. Molecular mechanisms of uterine incision healing and scar formation. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):496. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01485-w>
- Demura TA, Kogan EA, Donnikov AE, Kan NE, Kesova MI, Martynov AI, Bolotova OV, Sukhikh GT. [Clinico-morphological and molecular-genetic characteristic of the miometrium with failure of the uterine scar after the Cesarean section at women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia]. *Arkh Patol*. 2012;74(3):18-21.
- Borzykh OB, Shneider NA, Karpova EI, Petrova MM, Demina OM, Nasyrova RF. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Medical news of the North Caucasus*. 2021;16(4):443-450. (in Russ). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>
- Sidorova TA, Martynov SA. Risk factors and mechanisms of formation of scar defects on the uterus after cesarean section. *Gynecology*. 2022;24(1):11-17. (in Russ). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.1.201356>
- Pekarev OG, Mayborodin IV, Pekareva EO, Pozdnyakov IM, Brega ES. Use of stem cells to improve the reparative properties of myometrial scar. *Doctor.Ru*. 2017;3(132):20-25. (in Russ).
- Xu Q, Ohara N, Chen W, Liu J, Sasaki H, Morikawa A, Sitruk-Ware R, Johansson ED, Maruo T. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2408-2416.

- <https://doi.org/10.1093/humrep/del159>
41. Kareva EN, Samoylova TE. Uterine myoma: new and perspective options for medicinal treatment. *Medical Council*. 2020;3:49-58. (in Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-49-58>
 42. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157-178. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147318>
 43. Tikhomirov AL, Ledenkova AA, Bataeva AE, Abyshova VG. Progesterone receptor antagonists in the structure of combination organ-saving treatment for uterine myoma. *Obstetrics and gynecology*. 2012;5:113-117. (in Russ).
 44. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD000547. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547.pub2>
 45. De Milliano I, Van Hattum D, Ket JCF, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Endometrial changes during ulipristal acetate use: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;214:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.04.042>
 46. Bezhenar VF, Kondrat'ev AA, Arakelyan BV, Sadykhova EE. Myomectomy from the standpoint of immunohistochemical characteristics of the uterine tumor and the choice of method of preoperative preparation. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(2):13-26 (In Russ). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-2-13-26>
 47. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD010770. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010770.pub2>
 48. Kapur A, Angomchanu R, Dey M. Efficacy of Use of Long-Term, Low-Dose Mifepristone for the Treatment of Fibroids. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(1):494-498. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0861-7>
 49. Guriev TD, Aleksandrovich LS, Sheshukova NA, Borovkova EI. Combined Benign Hyperproliferative Conditions of the Uterus. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2014;2(4):63-72.

Сведения об авторах

Зингальюк Илья Викторович, ординатор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: концепция и дизайн, поиск и анализ данных, подготовка и написание статьи.

ORCID: 0009-0005-1508-2832

Тихоновская Ольга Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: концепция и дизайн, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ORCID: 0000-0003-4309-5831

Логвинов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: концепция и дизайн, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ORCID: 0000-0002-9876-6957

Петров Илья Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: поиск и анализ данных.

ORCID: 0000-0002-0697-3896

Ткачев Владимир Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: поиск и анализ данных.

ORCID: 0000-0002-1343-5471

Чернов Денис Юрьевич, ординатор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: поиск и анализ данных.

ORCID: 0000-0002-1521-9668

Authors

Dr. Ilya V. Zingalyuk, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0009-0005-1508-2832

Prof. Olga A. Tikhonovskaya, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-4309-5831

Prof. Sergey V. Logvinov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-9876-6957

Prof. Ilya A. Petrov, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0697-3896

Dr. Vladimir N. Tkachev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1343-5471

Dr. Denis Y. Chernov, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1521-9668

Статья поступила: 06.04.2024 г.

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией

CC BY 4.0.

Received: 06.04.2024

Accepted: 30.05.2024

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

УДК 616.5-009.7

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-112-117>

РЕДКИЕ ДЕРМАТОЗЫ: «ТЮРБАНАЯ ОПУХОЛЬ» (СИНДРОМ БРУКА-ШПИГЛЕРА)

ДМИТРУК В.С.* , МАРТЫНОВА В.Г., ХАРДИКОВА С.А., СКРЫЛОВА К.А., ШИРШКОВА В.И.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Резюме

Синдром Брука-Шпиглера (BSS) является редким аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся наличием различных опухолей придаточного аппарата кожи, включая множественные цилиндры и трихоэпителиомы. У 68-летнего мужчины на консультативном приёме в хирургическом отделении клиники Сибирского государственного медицинского университета были выявлены множественные бессимптомные узлы на лице и волосистой части головы. Пациент отмечает их появление с 20-летнего возраста. При сборе семейного анамнеза выяснилось, что подобные образования на коже наблюдаются у отца и бабушки. При осмотре были выявлены множественные бессимптомные твердые папулонодулярные элементы

размером от 2 до 5 мм в диаметре, с гладкой поверхностью, преимущественно поражающие центральную часть лица. На волосистой части головы были выявлены узловатые куполообразные элементы размером от 1 до 5 см. Гистопатологическое исследование соответствовало трихоэпителиомам для поражений области лица и цилиндромам для поражений волосистой части головы. Таким образом, диагноз – синдром Брука-Шпиглера (BSS) был подтвержден.

Ключевые слова: синдром Брука-Шпиглера, цилиндрома, трихоэпителиома.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Дмитрук В. С., Мартынова В. Г., Хардикова С. А., Скрылова К. А., Ширшкова В. И. Редкие дерматозы: «тюрбанная опухоль» (синдром Брука-Шпиглера). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 112-117. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-112-117>

*Корреспонденцию адресовать:

Дмитрук Вадим Степанович, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2/7, E-mail: dmitruk@yandex.ru
© Дмитрий В. С. и др.

CASE REPORT

RARE SKIN DISEASES: TURBAN TUMOR (BROOKE-SPIEGLER SYNDROME)

VADIM S. DMITRUK *, VALENTINA G. MARTYNOVA, SVETLANA A. KHARDIKOVA, KSENIA A. SKRYLOVA,
VERONIKA I. SHIRSHKOVA*Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

English ►

Abstract

The Brooke-Spiegler syndrome is a rare autosomal dominant disorder characterized by development of multiple skin tumours including multiple cylindromas and trichoepitheliomas. Here we describe a

case of 68-year-old man admitted at a consultative appointment into the surgical department of Siberian State Medical University with numerous asymptomatic, skin-coloured, dense smooth papulonodular lesions from 2 to 5 mm diameter over the face and with

multiple pinkish dense smooth dome-shaped nodules from 1 to 5 cm over the scalp. The patient has noted their appearance since childhood. Earlier, similar lesions have been observed in his father and grandmother. Histopathological examination classified facial lesions as trichoepitheliomas and defined scalp lesions as cylindromas, thereby confirming the diagnosis of Brooke-Spiegler syndrome.

Keywords: Brooke-Spiegler syndrome, trichoepithelioma, cylindroma.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

For citation:

Vadim S. Dmitruk, Valentina G. Martynova, Svetlana A. Khardikova, Ksenia A. Skrylova, Veronika I. Shirshkova. Rare skin diseases: turban tumor (Brooke-Spiegler syndrome). *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 112-117. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-112-117>

***Corresponding author:**

Dr. Vadim S. Dmitruk, 2/7, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation, E-mail: dmitruk@yandex.ru

© Vadim S. Dmitruk, et al.

Введение

Опухоли придатков кожи могут локализоваться в различных местах кожного покрова. При этом излюбленной локализацией цилиндромы является волосистая часть головы, а трихоэпителиома чаще диагностируется на коже лица.

Согласно существующей на сегодняшний день классификации опухолей придатков кожи, основанной на происхождении и клеточном составе новообразований, выделяют [1,2]:

- клинические формы с вовлечением в процесс эккринных и апокринных желез (спираденома, цилиндромы, спираденоцилиндромы, синингома и др.);
- варианты опухолей из волосяного фолликула (трихобластома, или трихоэпителиома, фиброэпителиома Пинкуса, пиломатрикома и др.);
- опухоли с происхождением из сальной железы (аденома сальной железы, стеатоцистома, или себоцистома, карцинома сальной железы и др.);
- новообразования смешанного происхождения (в одном новообразовании две и более линии дифференцировки клеток). Например, опухоль развивается с вовлечением в процесс эккринных и апокринной желез совместно с сальными железами.

Опухоли придатков кожи нередко сочетаются с генетически обусловленными наследственными синдромами, такими как: синдромом Гарднера (множественные эпидермоидные кисты, остеомы, полипоз кишечника), синдромом Каудена (множественные трихолеммозы и карциномы легких, щитовидной железы); син-

дромом Брука-Шпиглера (цилиндромы и трихоэпителиомы с возможным наличием злокачественного новообразования слюнной железы).

Синдром Брука-Шпиглера — это аутосомно-доминантно наследуемый синдром с различной пенетрантностью гена. Основными проявлениями при этом заболевании будут множественные новообразования придатков кожи в различных вариантах: спираденомы, цилиндры, спираденоцилиндромы и трихоэпителиомы или различные комбинации этих опухолей.

Первые проявления заболевания начинаются, как правило, во втором или третьем десятилетии жизни. Соотношение болеющих женщин и мужчин составляет 6:1. Причиной синдрома является неоплазия, возникающая вследствие нарушения процесса дифференцировки клеток эккринных и апокринных потовых желёз, а также клеток сальных желёз.

В мире описано уже более сотни случаев синдрома Брука-Шпиглера. Впервые об этом синдроме сообщил Ansell в 1842 г., однако Brooke в 1892-м и Spiegler в 1899-м, обследовав большое количество микроскопических препаратов пациентов с этим синдромом, полученных из биоптатов новообразований, окончательно дали подробное клиническое и гистологическое описание синдрома. В честь этих учёных был назван новый синдром — «синдром Брука-Шпиглера» или BSS.

Основным проявлением синдрома является большое количество узелков (папул) сферической формы размером от 0,5 до 3 см, иногда можно увидеть и более крупные морфологические элементы. Гистологическая картина при

исследовании ткани этих узелков соответствуют спираденоме, цилиндроме и трихоэпителиоме.

Множественные семейные трихоэпителиомы – это один из вариантов клинических проявлений синдрома, который характеризуется многочисленными трихоэпителиомами без наличия других опухолей придатков кожи. Эти трихоэпителиомы, как правило, локализируются в носогубной складке и в области верхнего века, а также в височных и периаурикулярных областях.

Другим симптомом в клинической картине синдрома Брука-Шпиглера является семейный цилиндроматоз, который характеризуется наличием многочисленных цилиндром. Цилиндромы кожи головы могут присутствовать в большом количестве и в конечном итоге занимать всю поверхность кожи головы, что приводит к выпадению волос, поэтому данный синдром имеет другое название – «опухоль тюрбана».

Спираденома – доброкачественная опухоль кожи, гистогенетически связанная с эккринными потовыми железами. Как самостоятельная нозологическая форма выделена в 1956 г. Керстингом (D. W. Kersting) и Хельвигом (E. V. Helwig).

Спираденома встречается в основном у лиц старше 40 лет, хотя может диагностироваться также в детском и старческом возрасте. Локализуется на любом участке кожи, исключая ладони, ногтевое ложе, ареолы сосков молочных желез, половые губы и крайнюю плоть; преобладает поражение кожи рук, головы и верхней половины туловища. Примерно в 10% наблюдений спираденома бывает множественной. Спираденома, как правило, четко отграничена от окружающих тканей, имеет овальную или округлую форму, небольшие размеры; изредка до 6 см в диаметре. Узел на разрезе розоватого цвета, иногда с красноватыми участками или кистами.

При проведении гистоморфологической диагностики новообразований при синдроме Брука-Шпиглера традиционно считалось, что большинство новообразований у этих пациентов относятся к цилиндromaм, однако исследования Казакова Д. В. продемонстрировали, что спираденомы и спираденоцилиндromaы у пациентов с синдромом Брука-Шпиглера встречаются чаще [4].

Клиническая картина классической формы синдрома Брука-Шпиглера представлена множественными новообразованиями придатков кожи, чаще наблюдают от 10 до 30 опухолей разного размера – от 0,2 до 3 см и более,

локализующихся на коже головы и шеи, чаще – в области скальпа, лица, периаурикулярных областей, реже – на коже туловища. Новообразования медленно растут и появляются в течение всей жизни [5]. Цилиндромы и спираденомы выглядят как папулезные элементы розового-фиолетового цвета, плотные на ощупь, размеры варьируют от 1 до 3 см, возможен сосудистый рисунок на поверхности. При дерматоскопическом исследовании определяются бесструктурные области розоватого, розовато-синего цвета, с древовидными сосудами [6].

На сегодняшний день имеется информация о гене, патогенетически ответственном за развитие этого заболевания. В 2009 г. Rajan et al. была предложена концепция кожного синдрома CYLD (cylihdmomatosis). Синдром представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене CYLD (Biggs PJ, et al., 1995).

BSS также возникает в результате мутаций в гене цилиндроматоза (CYLD), расположенном в хромосоме 16q12-q1. Генетическое тестирование на мутацию в этом гене может подтвердить диагноз. Ген является опухолевым супрессором, а его продукт подавляет фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Активация этого механизма увеличивает экспрессию ядерного фактора - κ (NF- κ B), транскрипционного фактора, который регулируется количеством антиапоптотических генов, участвующих в пролиферации новообразований придатков кожи. Мутации в гене CYLD вызывают увеличение экспрессии NF- κ B, что приводит к устойчивости к апоптозу и появлению опухолей: цилиндромы, трихоэпителиомы и спираденомы.

На сегодняшний день кожный синдром CYLD был зарегистрирован в различных этнических группах, причем возраст начала заболевания составляет от 5 до 40 лет. Средний возраст начала заболевания – подростковый (~16 лет) [8]. Биопсия имеет важное значение, так как измененные ткани при синдроме Брука-Шпиглера могут перерождаться в злокачественные новообразования.

По данным литературы, малигнизация новообразований придатков кожи при синдроме Брука-Шпиглера наблюдается у 10% пациентов, чаще – в базальноклеточный рак. Быстрый рост новообразования, его изъязвление могут свидетельствовать о злокачественном перерождении.

Менее чем у 1% пациентов с синдромом Брука-Шпиглера возникает поражение слюн-

ных желез (чаще поражаются крупные околоушные железы, реже – подчелюстные и мелкие слюнные железы), также регистрируются опухоли молочных желез (цилиндомы). Поражение слюнных желез чаще встречается в группе пациентов старше 40 лет, в большинстве случаев поражение возникает в околоушной железе, оно может быть односторонним или симметричным [9].

Учитывая редкость синдрома Брука-Шпиглера, не существует единых общепринятых стандартов его лечения. В научной литературе имеются немногочисленные сообщения об успешном применении различных методов лечения: дермабразии, электрохирургии, криохирургии, радиохирургии, абляции с помощью неодимового YAG, эрбиевого YAG-или углекислотного лазеров и фотодинамической терапии. Кроме деструктивных методов лечения, некоторые авторы предлагают применение различных медикаментозных препаратов: салицилата натрия и простагландина A1, аспирина в комбинации с адалимумабом, а также использование имиквимода [10].

Остаётся открытым вопрос использования системной химиотерапии, которая в отдельных случаях является эффективной на первых этапах лечения синдрома Брука-Шпиглера.

Несмотря на многообразие предлагаемых методик лечения синдрома Брука-Шпиглера, наиболее доступным и часто применяемым методом является хирургическое иссечение солитарных опухолей, особенно если наблюдается их быстрый рост, изъязвления и кровотечения [11]. В дальнейшем необходимо наблюдение за течением синдрома, так как возможна злокачественная трансформация тканей в патологических очагах.

Обширное вовлечение век и наружного слухового прохода может привести к слепоте и глухоте соответственно. Кроме того, пациенты имеют повышенный риск развития аденокарциномы больших и малых слюнных желез, причем чаще всего регистрируются опухоли околоушной железы.

Клиническое наблюдение

Пациент 68 лет обратился в 2019 г. в консультативно-диагностический центр «Профессор» ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» с жалобами на множественные округлые образования в области лица, шеи и волосистой части головы. Считает

себя больным в течение последних 40 лет. При сборе семейного анамнеза выяснилось, что подобные образования на коже наблюдаются у отца и бабушки. Со временем количество узлов и их размеры увеличивались. В последнее время стал отмечать появление изъязвлений и кровотечений на некоторых элементах (рисунок 1).



Рисунок 1.
Пациент до лечения.

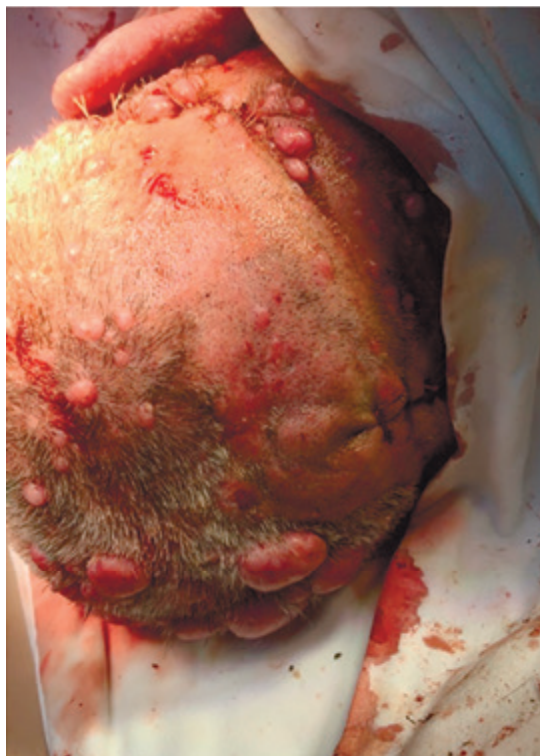
Figure 1.
The patient before treatment.

Первично пациент обратился в 2018 г. по месту жительства к врачу-хирургу, после осмотра был направлен в Томский областной онкологический диспансер. В онкологическом диспансере были проведены цитологическое и гистологическое исследования тканей новообразования (Заключение: цитология мазка отпечатка с язвенного дефекта крупного узла теменной области головы от 13.09.2018 - №32738-9/18 – элементы воспаления, клеточный детрит, чешуйки плоского эпителия). Выполнено электроиссечение некоторых мелких образований лица и волосистой части головы (Заключение: гистология от 13.09.2018 – № Б 125570-72/18 – трихоэпителиомы). Также пациенту было рекомендовано обследование в НИИ генетики для исключения нейрофиброматоза (болезнь Реклингхаузена) (Заключение: «Данных за нейрофиброматоз 1 типа нет. Другие типы нейрофиброматоза исключены клинически»).

Повторно больной обратился в 2019 г. за консультацией к врачу-хирургу в консультативно-диагностический центр «Профессор»

Рисунок 2.
Пациент после
хирургического ис-
сечения отдельных
изъязвленных узлов.

Figure 2.
The patient after the
excision of ulcerated
nodes.



ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». Объективно на момент обращения: на коже волосистой части головы и туловища, лица выявлены распространенные, плотные при пальпации узлы размером 0,5–5 см розового цвета, с четкими границами, сливающиеся в конгломераты, сопровождающиеся незначительной болезненностью при механическом давлении. Видимые слизистые оболочки, ногтевые пластины без патологических изменений. Тургор и эластичность соответствуют возрасту. Дермографизм красный. Лимфоузлы не пальпируются (при дальнейшем детальном инструментальном обследовании патологии лимфатических узлов также обнаружено не было).

Проведенное обследование: рентгенологическое исследование легких, компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и лимфатических сосудов – без патологии. Пациент кон-

сультирован дерматовенерологом. По данным лабораторного обследования: в общем анализе крови (от 06.11.19) – гемоглобин 165 г/л (повышен), эритроциты $5,46 \cdot 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,91, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците 30,4 пг, тромбоциты $252 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $9,3 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные 60%, эозинофилы 0%, базофилы 0%, лимфоциты 31%, моноциты 8%, СОЭ 3 мм/ч. В биохимическом анализе крови (от 20.02.16) – глюкоза 7,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 41 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 24 ЕД/л, общий билирубин 15,9 мкмоль/л, триглицериды 2,25 ммоль/л, холестерин 6,37 ммоль/л. Антитела к ВИЧ и к антигену вируса гепатита С не обнаружены, HBsAg отрицательный.

Проведено дерматоскопическое исследование высыпаний, в центре очагов поражения отмечаются: на розовом фоне сосудистые элементы в виде телеангиоэктазий, синие глобулы и изъязвления. Было проведено патогистологическое исследование с иммуногистохимическим окрашиванием, подтвержден диагноз: синдром Брука-Шпиглера.

На основании полученных данных пациенту было рекомендовано хирургическое иссечение отдельных изъязвленных узлов и дальнейшее наблюдение хирурга по месту жительства (рисунок 2).

Описанный случай представляет интерес, во-первых, в силу редкости синдрома Брука-Шпиглера (всего описано около 100 случаев). Во-вторых, для этого заболевания характерным является полиморфизм высыпаний и различные фенотипические варианты заболевания. В-третьих, учитывая сложность клинической диагностики, данное описание интересно анализом эффективности различных лечебных мероприятий в отношении редкого генодерматоза – синдрома Брука-Шпиглера.

Литература:

1. Kazakov D.V., McKee P., Michal M., Kacerovska D. *Cutaneous Adnexal Tumors*. Lippincott Williams and Wilkins Health, Philadelphia; 2012.
2. WHO. *Classification of Tumours*. 4th ed. 2018. Vol. 11. Ссылка активна на 01.05.2024. <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Skin-Tumours-2018>.
3. Tse J.Y., Hoang M.P. A review and update of skin appendage neoplasms and associated genetic syndromes. *Expert Rev. Dermatol.* 2014;7(3):235-245. <https://doi.org/10.1586/edm.12.16>
4. Kazakov D.V., Carlson J.A., Vanecek T., Kacerovska D., Spagnolo D.V., Michal M. Benign and malignant neoplasms in a series of 85 patients with Brooke-Spiegler syndrome, including the phenotype of multiple familial trichoepitheliomas. *Mod. Pathol.* 2010;90(23):117A.
5. Zarbo R.J., Ricci A Jr., Kowalczyk P.D., Cartun R.W., Knibbs D.R. Intranasal dermal analogue tumor (membranous basal cell adenoma). Ultrastructure and immunohistochemistry. *Arch. Otolaryngol.* 1985;111(5):333-337.
6. Zaballos P., Gómez-Martín I., Martín J.M., Bañuls J. Dermoscopy of Adnexal Tumors. *Dermatol. Clin.* 2018;36(4):397-412. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.05.007>
7. Doherty S.D., Barrett T.L., Joseph A.K. Brooke-Spiegler syndrome: report of a case of multiple cylindromas and trichoepitheliomas.

- Dermatol. Online J.* 2008;14(7):8.
8. Rajan N., Langtry J.A., Ashworth A., Roberts C., Chapman P., Burn J., Trainer A.H. Tumor mapping in 2 large multigenerational families with CYLD mutations: implications for disease management and tumor induction. *Arch. Dermatol.* 2009;145(11):1277-84. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.262>
 9. Aguilera C.A., De la Varga Martínez R., García L.O., Jiménez-Gallo D., Planelles C.A., Barrios M.L. Heterozygous Cyndromatosis Gene Mutation c.1628_1629delCT in a Family with Brook-Spiegler Syndrome. *Indian. J. Dermatol.* 2016;61(5):580. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.190127>
 10. Rajan N., Trainer A.H., Burn J., Langtry J.A. Familial cylindromatosis and brooke-spiegler syndrome: a review of current therapeutic approaches and the surgical challenges posed by two affected families. *Dermatol. Surg.* 2009;35(5):845-52. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01142.x>
 11. Karalija A., Andersson M.N. The surgical treatment of familial cylindromatosis through subgaleal scalp excision. *Case Reports Plast. Surg. Hand Surg.* 2015;2(3-4):57-9. <https://doi.org/10.3109/23320885.2015.1054392>

References:

1. Kazakov DV, McKee P, Michal M, Kacerovska D. *Cutaneous Adnexal Tumors*. Lippincott Williams and Wilkins Health, Philadelphia; 2012.
2. WHO. *Classification of Tumours*. 4th ed. 2018. Vol. 11. Available at : <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Skin-Tumours-2018>. Accessed: 01 May, 2024.
3. Tse JY, Hoang MP. A review and update of skin appendage neoplasms and associated genetic syndromes. *Expert Rev Dermatol.* 2014;7(3):235-245.
4. Kazakov DV, Carlson JA, Vanecek T, Kacerovska D, Spagnolo DV, Michal M. Benign and malignant neoplasms in a series of 85 patients with Brooke-Spiegler syndrome, including the phenotype of multiple familial trichoepitheliomas. *Mod Pathol.* 2010;90(23):117A.
5. Zarbo RJ, Ricci A Jr, Kowalczyk PD, Cartun RW, Knibbs DR. Intranasal dermal analogue tumor (membranous basal cell adenoma). Ultrastructure and immunohistochemistry. *Arch Otolaryngol.* 1985;111(5):333-337.
6. Zaballos P, Gómez-Martín I, Martín JM, Bañuls J. Dermoscopy of Adnexal Tumors. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):397-412. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.05.007>
7. Doherty SD, Barrett TL, Joseph AK. Brooke-Spiegler syndrome: report of a case of multiple cylindromas and trichoepitheliomas. *Dermatol Online J.* 2008;14(7):8.
8. Rajan N, Langtry JA, Ashworth A, Roberts C, Chapman P, Burn J, Trainer AH. Tumor mapping in 2 large multigenerational families with CYLD mutations: implications for disease management and tumor induction. *Arch Dermatol.* 2009;145(11):1277-84. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2009.262>
9. Aguilera CA, De la Varga Martínez R, García LO, Jiménez-Gallo D, Planelles CA, Barrios ML. Heterozygous Cyndromatosis Gene Mutation c.1628_1629delCT in a Family with Brook-Spiegler Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2016;61(5):580. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.190127>
10. Rajan N, Trainer AH, Burn J, Langtry JA. Familial cylindromatosis and brooke-spiegler syndrome: a review of current therapeutic approaches and the surgical challenges posed by two affected families. *Dermatol Surg.* 2009;35(5):845-52. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01142.x>
11. Karalija A, Andersson MN. The surgical treatment of familial cylindromatosis through subgaleal scalp excision. *Case Reports Plast. Surg. Hand Surg.* 2015;2(3-4):57-9. <https://doi.org/10.3109/23320885.2015.1054392>

Сведения об авторах

Дмитрук Вадим Степанович, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2/7).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.
ORCID: 0000-0002-8923-1731

Мартынова Валентина Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2/7).

Вклад в статью: получение и анализ данных, их интерпретация.
ORCID: 0000-0003-0320-9830

Харди́кова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2/7).

Вклад в статью: несет ответственность за все аспекты работы и гарантирует соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.
ORCID: 0000-0001-9496-1221

Скрылова Ксения Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2/7).

Вклад в статью: принимала активное участие в написании первого варианта статьи и участвовала в переработке ее важного интеллектуального содержания.
ORCID: 0000-0002-5714-0237

Шири́кова Вероника Ивановна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии (634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2/7).

Вклад в статью: принимала активное участие в написании первого варианта статьи и участвовала в переработке ее важного интеллектуального содержания.
ORCID: 0000-0001-6449-8918

Authors

Prof. Vadim S. Dmitruk, MD, DSc, Professor, Department of Dermatology, Venereology and Cosmetology (2/7, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0002-8923-1731

Dr. Valentina G. Martynova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatology, Venereology and Cosmetology (2/7, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0003-0320-9830

Prof. Svetlana A. Khardikova, MD, DSc, Professor, Department of Dermatology, Venereology and Cosmetology (2/7, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9496-1221

Dr. Ksenia A. Skrylova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Dermatology, Venereology and Cosmetology (2/7, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5714-0237

Dr. Veronika I. Shirshkova, MD, Assistant Professor, Department of Dermatology, Venereology and Cosmetology (2/7, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-6449-8918

Статья поступила: 29.12.2023 г.
Принята в печать: 30.05.2024 г.
Контакт доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 29.12.2023
Accepted: 30.05.2024
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.