



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2024 | TOM 9, № 3 | VOL. 9, № 3

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2024-9-3

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

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

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

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии: 650024,

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

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 30.08.2024 г.
Дата выхода в свет 30.09.2024 г.

Печать офсетная.
Тираж 950 шт.
Заказ № 759.

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

3.2.1. Гигиена

3.2.2. Эпидемиология

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru)
Распространяется по подписке.
Подписной индекс 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 и инфекционных болезней, 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, профессор РАН; 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 отделом экспериментальной 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 и 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 патобиохимии, г. Красноярск, РФ; ФГБНУ «Научный центр неврологии мозга», главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, г. Москва, РФ
- **Сидоренко Сергей Владимирович**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, г. Санкт-Петербург, РФ
- **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 10.23946/2500-0764-2024-9-3

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 2024/08/30
Published on 2024/09/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 759.

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 and Infectious diseases, 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, Professor RAS; 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 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)
- **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)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Денисова Е.В., Сокольников М.Э. РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СРЕДИ ПОТОМКОВ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ (г. Озерск, Россия)	с. 8
Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Уткин Ю.А., Аптуков А.И. УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫЙ КОМПОЗИЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА ДЛЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ (г. Санкт-Петербург, г. Пермь, Россия)	с. 19
Козубенко О.В., Меньщикова Ю.В., Турчанинова М.С., Меньщиков М.П., Вильмс Е.А. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПИЩЕВОГО СТАТУСА ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ДЕМОГРАФИЯ» (г. Омск, Россия)	с. 29
Леффад М. Л., Старцева Н. М., Семятов С. М., Анисеев А. С., Ковалева В. А., Газарян Л. Г., Кизима Н. Х. ОСОБЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ. ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ (г. Москва, Россия)	с. 39
Синькова М. Н., Исаков Л. К., Плотникова Е. Ю., Барбараш О. Л. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ДЛИТЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК (г. Кемерово, Россия)	с. 47
Зверева Т. Н., Самусь И. В., Пронина А. А., Ляпина И. Н. ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (г. Кемерово, Россия)	с. 57
Тищенко Е. Н., Артымук Н. В., Зотова О. А., Данилова Л. Н. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ (г. Кемерово, Россия)	с. 66
Додохова М. А., Акименко М. А., Воронова О. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Корниенко Н. А., Гулян М. В., Гюльмамедов Д. Н., Алашева М.-М. Х., Казимагомедова Э. Ш., Шпаковский Д. Б., Милаева Е. Р., Котиева И. М. ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ В ХОДЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ОТ ТЕОРИИ К РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ (г. Ростов-на-Дону, Россия)	с. 74
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Буслаев В. Ю., Минин А. В., Катаныхова М. В., Шабалдин А. В. РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗВИТИИ РАКА ЛЁГКОГО У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА КУРЕНИЯ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) (г. Кемерово, Россия)	с. 86
Белокриницкая Т. Е., Витковский Ю.А., Фролова Н.И. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (г. Чита, Россия)	с. 98
Саперкин Н.В. АГЕНТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) (г. Нижний Новгород, Россия)	с. 109
Кобылянский В. И. К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ОТДЕЛОВ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ ИГОЛЬНОЙ КРИОБИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) (г. Москва, Россия)	с. 120
Лихачева В. В., Азарова О. В., Ренге Л. В., Мотырева П. Ю., Хонина Н. А., Айзикович Б. И. ПАТОГЕНЕЗ АДЕНОМИОЗА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ В СВЕТЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ (г. Новокузнецк, г. Новосибирск, Россия)	с. 130

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Svetlana F. Sosnina, Pavel V. Okatenko, Elena V. Denisova, Mikhail E. Sokolnikov RISK OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS IN THE OFFSPRING OF INDIVIDUALS EXPOSED TO PRODUCTION RADIATION (Ozyorsk, Russian Federation)	p. 8
Ekaterina M. Gordina, Svetlana A. Bozhkova, Dmitry V. Labutin, Yuri A. Utkin, Andrey I. Aptukov CARBON-CARBON COMPOSITE MATERIAL AS A POTENTIAL BASIS FOR ORTHOPEDIC IMPLANTS (St. Petersburg, Perm, Russian Federation)	p. 19
Olga V. Kozubenko, Yulia V. Menshchikova, Maria S. Turchaninova, Mikhail P. Menshchikov, Elena A. Vilms HYGIENIC CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE NUTRITIONAL STATUS OF ADULT POPULATION IN THE OMSK REGION DURING THE IMPLEMENTATION OF DEMOGRAPHY NATIONAL PROJECT (Omsk, Russian Federation)	p. 29
Lemin M. Leffad, Nadezhda M. Startseva, Said M. Semyatov, Andrey S. Anikeev, Valeria A. Kovaleva, Lusine G. Gazaryan, Nadiya K. Kizima MICRONUTRIENT HOMEOSTASIS DISTURBANCES IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM: EFFECTS ON PREGNANCY AND OUTCOMES (Moscow, Russian Federation)	p. 39
Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov, Ekaterina Yu. Plotnikova, Olga L. Barbarash IMPACT OF CONTROLLED PHYSICAL TRAINING ON CLINICOPATHOLOGICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES (Kemerovo, Russian Federation)	p. 47
Tatiana N. Zvereva, Irina V. Samus, Anastasia A. Pronina, Irina N. Lyapina LONG-TERM RESULTS OF OUTPATIENT REHABILITATION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 57
Ekaterina N. Tishchenko, Natalia V. Artymuk, Olga A. Zotova, Larisa N. Danilova MATERNAL AND NEWBORN OUTCOMES WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY (Kemerovo, Russian Federation)	p. 66
Margarita A. Dodokhova, Marina A. Akimenko, Olga V. Voronova, Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, Natalia A. Kornienko, Marina V. Gulyan, David N. Gyulmamedov, Milana-Mariat Kh. Alasheva, Esmira Sh. Kazimagomedova, Dmitry B. Shpakovsky, Elena R. Milaeva, Inga M. Kotieva IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR ASSESSING TOXICITY AND MECHANISM OF ACTION OF ANTICANCER DRUGS DURING PRECLINICAL TRIALS. FROM THEORY TO PRACTICE (Rostov-on-Don, Russian Federation)	p. 74
REVIEW ARTICLES	
Vladislav Yu. Buslaev, Artem V. Minin, Margarita V. Katanakhova, Andrey V. Shabaldin IMMUNE RESPONSE, SMOKING, AND LUNG CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW (Kemerovo, Russian Federation)	p. 86
Tatiana E. Belokrinitinskaya, Yuri A. Vitkovsky, Natalia I. Frolova THE ROLE OF CYTOKINES AND INTERFERONS DURING PREGNANCY (Chita, Russian Federation)	p. 98
Nikolay V. Saperkin AGENT-BASED MODELING OF SPREADING INFECTIOUS DISEASES: STATE-OF-THE-ART (Nizhny Novgorod, Russian Federation)	p. 109
Vyacheslav I. Kobylansky ENDOBONCHIAL ULTRASOUND-GUIDED TRANSBRONCHIAL FINE NEEDLE ASPIRATION: SYNOPSIS AND PROSPECTS (Moscow, Russian Federation)	p. 120
Victoria V. Likhacheva, Olga V. Azarova, Lyudmila V. Renge, Polina Yu. Motyeva, Natalia A. Khonina, Boris I. Ayzikovich THE PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS AND ITS IMPACT ON FERTILITY: A LITERATURE REVIEW (Novokuznetsk, Novosibirsk, Russian Federation)	p. 130

Уважаемые коллеги!

Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации в качестве одного из приоритетов определила переход к передовым технологиям создания высокотехнологичной продукции, основанным на применении новых материалов и химических соединений.

На страницах этого номера мы публикуем результаты исследования цитосовместимости углерод-углеродного композиционного материала с эукариотическими клетками и возможностью импрегнации образцов ванкомицином. В этой работе показаны перспективы получения имплантатов с антимикробной активностью как основы для разработки тканеинженерных конструкций, защищенных от инфицирования. Авторы другой работы изучали гибридные оловоорганические соединения и патогенетические механизмы их противоопухолевого и антиметастатического действия.

Репродуктивному здоровью посвящены исследования физиологической и патологической роли цитокинов и интерферонов при гестационной перестройке организма матери, микронутриентного гомеостаза в осложненном течении беременности, особенностей течения беременности и родов у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Безусловно актуальные проблемы обсуждаются в статье о приверженности к различным программам реабилитации после оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Рост числа объектов атомной отрасли и расширение диагностических и терапевтических возможностей ионизирующего излучения в медицине требуют изучения здоровья будущих поколений. Несомненный интерес вызовут результаты оценки риска злокачественных новообразований центральной нервной системы среди первого поколения потомков работников производственного объединения «Маяк».

Вниманию читателей предлагается обзор, посвященный имитационному агентному моделированию. Этот метод предоставляет исследователю дополнительные возможности изучения закономерностей распространения возбудителя среди людей с учетом сложности и стохастического характера эпидемического процесса инфекционного заболевания.

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

УДК 616.83-006:614.876

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-8-18>

РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СРЕДИ ПОТОМКОВ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

СОСНИНА С.Ф.*, ОКАТЕНКО П.В., ДЕНИСОВА Е.В., СОКОЛЬНИКОВ М.Э.

ФГБУН «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства, г. Озёрск, Россия

Резюме

Цель. Оценка риска злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЗНО ЦНС) среди первого поколения потомков работников производственного объединения «Маяк».

Материалы и методы. Ретроспективный эпидемиологический анализ выполнен в когорте потомков работников первого в России предприятия атомной энергетики ($n = 8890$), родившихся в 1949–1973 гг.; группу сравнения составили 4345 потомков того же периода рождения от необлученных родителей. Период наблюдения составил 72 года (1949–2020 гг.), общее число человеко-лет наблюдения достигло 818208. Проведен анализ частоты, динамики, структуры заболеваемости ЗНО ЦНС. Относительный риск ЗНО ЦНС и избыточный относительный риск на единицу дозы производственного облучения родителей рассчитаны с 95% доверительными интервалами.

Результаты. В целом частота ЗНО ЦНС в группах за весь период наблюдения статистически значимо не различалась ($3,4$ на 10^3 в основной группе, $1,8$ на 10^3 в группе сравнения). Анализ динамики заболеваемости ЗНО ЦНС по календарным периодам не показал значимых различий, пик в основной группе относился к периоду 2001–2010 гг. Сравнение возраста манифестации ЗНО ЦНС и среднего возраста родителей на момент рождения потомков не выявило существенных различий. Наблюдался полиморфизм гистологического строения и локализаций ЗНО ЦНС в группах. Оценка относительного риска ЗНО ЦНС показала статистически незначимое увеличение риска ЗНО ЦНС среди потомков основной группы по сумме наблюдений и при рассмотрении

по полу. Среди потомков матерей с установленным фактом преконцептивного и внутриутробного производственного облучения относительный риск ЗНО ЦНС был выше для мужчин и обоих полов ($3,6$ ($1,06$ – $12,28$) и $2,74$ ($1,08$ – $6,93$); $4,34$ ($1,27$ – $14,77$) и $3,3$ ($1,31$ – $8,36$) соответственно), однако анализ ИОР не указал на значимые оценки риска при материнском облучении ни в целом, ни в различных дозовых интервалах.

Заключение. Исследование не подтвердило гипотезу о влиянии производственного облучения родителей на ЗНО ЦНС у потомков. Учитывая относительно молодой возраст исследуемой когорты и малое число исходов в виде ЗНО ЦНС, вопросы материнского облучения требуют дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования центральной нервной системы, производственное объединение «Маяк», радиация, внешнее гамма-облучение, преконцептивное облучение, внутриутробное облучение, потомки облученных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 11.314.22.2 от 15 июля 2022 г. «Анализ последствий воздействия ионизирующего излучения на здоровье населения и потомков, проживающих вблизи атомных объектов Госкорпорации «Росатом»» на основании Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года».

¹Для цитирования:

Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Денисова Е.В., Сокольников М.Э. Риск злокачественных новообразований центральной нервной системы среди потомков лиц, подвергшихся производственному радиационному воздействию. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2024;9(3): 8-18. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-8-18>

*Корреспонденцию адресовать:

Соснина Светлана Фаридовна, 456783, г. Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, 19, E-mail: sosnina@subi.su

© Соснина С.Ф. и др.

ORIGINAL RESEARCH

RISK OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS IN THE OFFSPRING OF INDIVIDUALS EXPOSED TO PRODUCTION RADIATION

SVETLANA F. SOSNINA*, PAVEL V. OKATENKO, ELENA V. DENISOVA, MIKHAIL E. SOKOLNIKOV

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Ozyorsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the risk of malignant central nervous system (CNS) tumors among the first-generation offspring of workers from the Mayak Production Association.

Materials and Methods. A retrospective epidemiological analysis was conducted in a cohort of the offspring of workers from Russia's first nuclear power plant (n = 8890), born between 1949 and 1973. The comparison group consisted of 4345 offspring born during the same period to non-exposed parents. The observation period covered 72 years (1949–2020), with a total of 818,208 person-years of follow-up. The analysis focused on the frequency, dynamics, and structure of CNS malignancies. The relative risk of CNS tumors and the excess relative risk per unit dose of parental occupational radiation exposure were calculated with 95% confidence intervals.

Results. Overall, the frequency of CNS tumors in both groups over the entire observation period did not differ significantly (3.4 per 1000 in the main group, 1.8 per 1000 in the comparison group). Analysis of CNS tumor incidence dynamics across calendar periods showed no significant differences, with the peak in the main group occurring during 2001–2010. No significant differences were found in the age of CNS tumor onset or the average age of parents at the time of offspring birth. Histological structure and localization of CNS tumors varied across groups. The relative risk assessment for CNS tumors showed a statistically insignificant increase in risk among the offspring in the main group when considering total obser-

vations and sex-specific analyses. Among the offspring of mothers with confirmed preconceptional and intrauterine occupational radiation exposure, the relative risk of CNS tumors was higher for males and both sexes combined (3.6 [1.06–12.28] and 2.74 [1.08–6.93]; 4.34 [1.27–14.77] and 3.3 [1.31–8.36], respectively). However, the analysis of excess relative risk did not indicate significant risk estimates for maternal radiation exposure, neither in general nor across different dose intervals.

Conclusion. The study did not confirm the hypothesis that parental occupational radiation exposure influences the risk of CNS tumors in offspring. Given the relatively young age of the cohort and the low number of CNS tumor cases, issues related to maternal radiation exposure require further observation.

Keywords: malignant central nervous system tumors, Mayak Production Association, radiation, external gamma radiation, preconceptional exposure, intrauterine exposure, offspring of exposed individuals.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The work was performed in the framework of a State Contract no. 11.314.22.2 as of July 15, 2022 under the title 'Analysis of ionizing radiation effects for the health of population and offspring residing close to atomic production facilities of "Rosatom" Corporation' based on the Federal Target Program 'Providing nuclear and radiation safety in 2016–2020 and for the period up to 2035'.

◀ English

For citation:

Svetlana F. Sosnina, Pavel V. Okatenko, Elena V. Denisova, Mikhail E. Sokolnikov. Risk of central nervous system tumors in the offspring of individuals exposed to production radiation. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 8-18. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-8-18>

*Corresponding author:

Dr. Svetlana F. Sosnina, 19, Ozyorskoe Shosse, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456783, Russian Federation, E-mail: sosnina@subi.su
© Svetlana F. Sosnina, et al.

Введение

Рост числа объектов атомной отрасли и расширение диагностических и терапевтических возможностей ионизирующего излучения в медицине выдвигают вопросы здоровья будущих поколений облученных родителей на приоритетное место [1, 2]. Многочисленные эпидемиологические работы посвящены последствиям прекоцептивного (до зачатия ребенка) радиационного воздействия на родителей, однако единого мнения об исходах облучения для здоровья потомков до сих пор не существует.

Анализ онкопатологии у потомков облученных родителей занимает особое положение в радиационной эпидемиологии [3, 4]. Согласно экспериментальным исследованиям, воздействие ионизирующей радиации может вызывать различные виды опухолей у последующих поколений [5]. В человеческой популяции вклад радиационного воздействия в развитие злокачественных новообразований (ЗНО) у потомков остается нерешенным вопросом. В отношении риска возникновения отдаленных последствий, в том числе ЗНО, у облученных людей и их потомков первых двух поколений отмечено, что в результате воздействия радиации происходят повреждения, вызывающие генетические и эпигенетические изменения, приводящие к изменению уровня экспрессии белков вследствие изменения метилирования остатков цитозина в ДНК, модификации гистонов и регуляции экспрессии микро-РНК, что способствует онкогенезу [6].

Злокачественные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) в настоящее время сохраняют тенденцию к росту заболеваемости и смертности населения, хотя занимают «скромный удельный вес в общей структуре онкологической заболеваемости» [7]. Из-за относительной редкости данной локализации большинство аналитических исследований ЗНО ЦНС являются исследованиями «случай – контроль». Вместе с тем предпочтительным дизайном для изучения рисков ЗНО считаются когортные исследования, основными преимуществами которых являются долговременное наблюдение и «богатая инфраструктура данных», позволяющие достичь различных исследовательских целей [8].

Когорта потомков работников производственного объединения (ПО) «Маяк» – первого в стране предприятия атомной энергетики, функционирующего с 1948 г., может рассматриваться в качестве ценного источника для изучения последствий пролонгированного производствен-

ного радиационного воздействия на родителей для здоровья их потомков. Отличительными характеристиками когорты работников ПО «Маяк» являются: длительный период наблюдения, сопоставимый с данными японского Фонда исследований радиационных эффектов (Radiation Effects Research Foundation, RERF) у жертв атомных бомбардировок и их потомков, но соответствующий пролонгированному радиационному воздействию как внешнего, так и внутреннего облучения; высокая доля женского персонала (25%), подвергшегося облучению в репродуктивном возрасте; измеренные индивидуальные дозы производственного облучения [9].

Цель исследования

Оценка риска ЗНО ЦНС среди первого поколения потомков работников ПО «Маяк».

Материалы и методы

Ретроспективный эпидемиологический анализ проведен с использованием баз данных лаборатории радиационной эпидемиологии ФГБУН «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства – Медико-дозиметрического регистра персонала ПО «Маяк» [10], Детского регистра г. Озерск – закрытого административно-территориального образования (ЗАТО), близлежащего к ПО «Маяк» [11], Канцер-регистра г. Озерск [12]. Сведения об индивидуальных прекоцептивных накопленных дозах внешнего гамма-облучения родителей – работников ПО «Маяк» получены из «Дозиметрической Системы Работников Маяка – 2013» [13].

Основная группа сформирована из потомков работников ПО «Маяк», родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949–1973 гг. после трудоустройства их родителей на предприятие, и составляла 8890 человек (4729 – потомков мужского пола, 4161 – женского пола).

Группа сравнения сформирована из Детского регистра и включала потомков необлученных родителей (не подвергшихся радиационному воздействию на производстве, не являвшихся ликвидаторами радиационных аварий и не переселенных с радиоактивно загрязненных территорий), родившихся в ЗАТО г. Озерск в 1949–1973 гг. р. – 4345 человек (2222 – потомков мужского пола, 2123 – женского пола).

Заболеваемость ЗНО ЦНС прослежена за 72-летний период: с 01.01.1949 по 31.12.2020 гг. Общее число человеко-лет наблюдения состави-

ло 818208 (в основной группе – 551106, в группе сравнения – 267102).

ЗНО ЦНС рассмотрены с учетом «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем», морфологическая характеристика представлена согласно «Международной классификации болезней – онкология (МКБ-О)».

Проведен сравнительный анализ частоты, структуры, динамики ЗНО ЦНС в группах. Применен пакет статистического программного обеспечения Statistica Version 10 (StatSoft, USA). Сравнение частот выполнено с использованием критерия χ^2 (Pearson's chi-squared test) и точного критерия Фишера (two-tailed Fisher's exact test), различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Расчет относительного риска (ОР) ЗНО ЦНС и избыточного относительного риска (ИОР) на единицу дозы внешнего гамма-облучения с 95% доверительным интервалом (ДИ) проведен с использованием пакета программ Erisure [14]. Данные в таблице человеко-лет были сгруппированы по стратам с учетом пола, возраста и дозовым интервалам.

Результаты

Всего за период 1949–2020 гг. в основной группе наблюдалось 30 случаев ЗНО ЦНС (3,4 на 10^3), в группе сравнения – 8 случаев (1,8 на 10^3), без статистически значимых различий в группах, $\chi^2 = 2,4$, $df = 1$, $p = 0,12$. Частота ЗНО ЦНС среди потомков мужского пола в основной группе была выше, чем среди потомков женского пола (3,8 и 2,9 на 10^3 , соответственно), но статистически значимых различий при сравнении не получено: $\chi^2 = 0,56$, $df = 1$, $p = 0,45$. В группе сравнения частота ЗНО ЦНС среди потомков мужского и женского полов практически не различалась – 1,8 и 1,9 на 10^3 соответственно.

Динамика заболеваемости ЗНО ЦНС по календарным периодам представлена на рисунке 1.

Среди потомков работников ПО «Маяк» случаи ЗНО ЦНС относились к периоду 1965–2019 гг., в группе сравнения – 1964–2015 гг. Как правило, заболеваемость ЗНО ЦНС в основной группе была выше, чем в группе сравнения, за исключением первого десятилетия наблюдения. Пик заболеваемости в основной группе приходился на период 2001–2010 гг., что, возможно, объясняется расширением диагностических возможностей и внедрением инструментальных методов обследования в ЗАТО. Значимых статистических различий при сравнении частоты ЗНО ЦНС в группах в различные календарные периоды не получено ($F\text{-test} > 0,05$).

Распределение случаев ЗНО ЦНС в зависимости от периода рождения потомков продемонстрировало, что 60% (18 случаев) в основной группе и 75% (6 случаев) в группе сравнения относились к первой декаде – 1949–1958 гг.р., без статистически значимых различий в группах, $F\text{-test} = 0,68$. Данное соотношение объясняется, прежде всего, постарением когорты 1949–1973 гг. р., случаи ЗНО в которой чаще диагностированы у более старших представителей.

Медиана возраста манифестации ЗНО ЦНС составляла в основной группе 37,4 года (интерквартильный размах [25,8–51,9], диапазон 6–61 год), в группе сравнения – 43,4 ([26,4–49,9], диапазон 6–59 лет). Наиболее часто ЗНО ЦНС диагностировались среди потомков основной группы в возрасте 50–59 лет (0,9 на 10^3), в группе сравнения – в возрасте 40–49 лет (0,7 на 10^3). Значимых статистических различий при сопоставлении частоты ЗНО ЦНС в группах с учетом интервалов возраста потомков не обнаружено.

Анализ возраста родителей на момент рождения детей среди случаев ЗНО ЦНС не показал существенных различий и составлял в среднем 26,4 года среди отцов в основной груп-

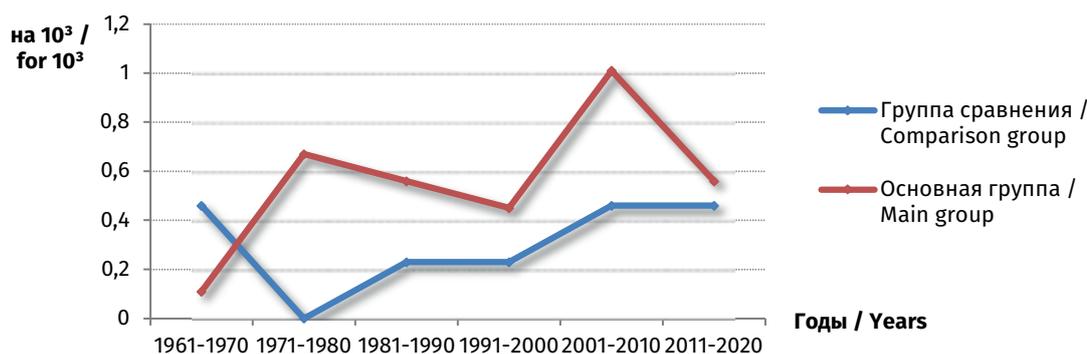


Рисунок 1.
Динамика заболеваемости ЗНО ЦНС по календарным периодам.

Figure 1.
Dynamics of CNS tumors incidence by calendar periods.

пе, 26,1 года среди отцов в группе сравнения и 25 лет среди матерей в обеих группах.

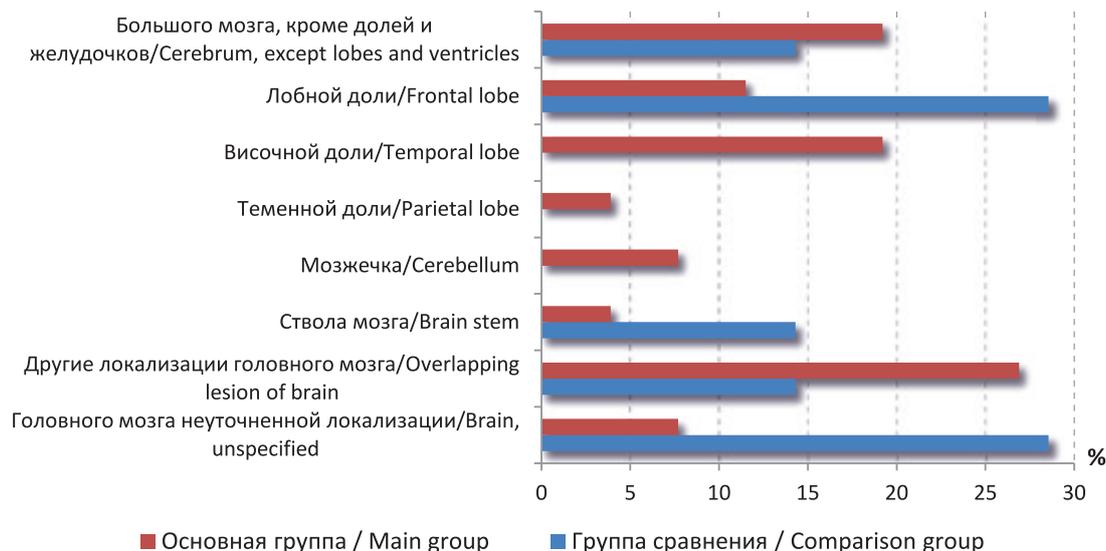
Все случаи ЗНО ЦНС среди потомков были первичными злокачественными новообразованиями. Структура ЗНО ЦНС была представлена в группах в виде ЗНО мозговых оболочек – 10% (3 случая) в основной группе, 12,5% (1 случай) в группе сравнения; ЗНО головного

го мозга – 86,7% (26 случаев) и 87,5% (7 случаев), соответственно; ЗНО спинного мозга – 3,3% (1 случай) в основной группе. Значимых статистических различий при сравнении частоты указанных локализаций в группах не получено.

Детальный анализ структуры ЗНО головного мозга представлен на рисунке 2.

Рисунок 2.
Структура ЗНО
головного мозга
в группах.

Figure 2.
Types of CNS
tumors detected
in the groups.



Отмечен широкий спектр ЗНО головного мозга в группах. Среди потомков работников ПО «Маяк» наиболее частыми локализациями были ЗНО большого мозга, височной доли и другие интракраниальные ЗНО, затрагивающие желудочки мозга и перивентрикулярные области. В группе сравнения ЗНО головного мозга были представлены случаями ЗНО большого мозга, лобной доли, ствола мозга и интракраниальных ЗНО с неуточненным местоположением. Сравнительный анализ соотношения супра- и субтенториальных процессов не показал существенных различий в группах: 4,7:1 в основной группе, 3:1 в группе сравнения, $p > 0,05$.

Оценка морфологического профиля ЗНО ЦНС показала обширную гетерогенность опухолей. Так, в основной группе, наряду с преобладанием астроцитарных опухолей в виде анапластических астроцитом (30%) и глиобластом (26,6%), наблюдались анапластические олигодендроглиомы и эпендимомы (по 6,7%), нейроэпителиальное новообразование в виде ганглиоэпителиомы (3,3%); ЗНО мозговых оболочек были представлены лептоменингеальными саркомами (10% всех ЗНО ЦНС); оставшиеся 16,7% относились к неклассифицированным злокачественным опухолям. В свою очередь в группе сравнения сре-

ди гистологических типов доминировали астроцитарные неоплазмы, в их числе – глиобластомы (37,5%) и анапластические астроцитомы (25%); случай ЗНО мозговых оболочек был обусловлен анапластической менингиомой (12,5%); остальные 25% относились к морфологически неклассифицированным ЗНО ЦНС.

Расчет относительного риска ЗНО ЦНС (таблица 1) показал статистически незначимое увеличение риска ЗНО ЦНС среди потомков основной группы по сумме наблюдений и при рассмотрении по полу.

Распределение случаев ЗНО ЦНС в основной группе с учетом категорий доз прекоцептивного облучения матерей показало, что накопленные дозы на яичники варьировали от «нулевой дозы» (когда мать являлась работницей ПО «Маяк», но в прекоцептивный период не подвергалась радиационному воздействию на рабочем месте) до 1122,4 мГр (медиана 35,7 мГр, межквартильный размах [10,2–220,5]). Диапазон прекоцептивных накопленных доз на семенники составлял 0–2868,5 мГр (медиана 87,8 [12,6–460,8]). Более трети случаев ЗНО ЦНС (43,3% – 13 случаев) наблюдались среди потомков, чьи матери подвергались профессиональному облучению во время беременности в диапазоне суммарных доз

Пол потомков / Offspring sex	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group		ОР / RR	95% ДИ / 95% CI
	n	на 1000 / per 1000	n	на 1000 / per 1000		
Мужчины / Men	18 / 4729	3,8	4 / 2222	1,8	2,11	(0,72-6,24)
Женщины / Women	12 / 4161	2,9	4 / 2123	1,9	1,53	(0,49-4,74)
Оба пола / Total	30 / 8890	3,4	8 / 4345	1,8	1,83	(0,84-3,99)

Таблица 1.
Относительный риск
ЗНО ЦНС в группах.

Table 1.
Relative risk of CNS
tumors in the groups.

0–140,6 мГр (медиана 8,1 [0,02–40,4]). Среди случаев ЗНО ЦНС собственное производственное облучение зарегистрировано у шести потомков основной группы, ставших работниками ПО «Маяк», в диапазоне доз внешнего гамма-облучения 30,1–87 мГр (медиана 58,5 [37,8–80,8]), в группе сравнения – у двух мужчин с накопленными дозами внешнего гамма-облучения в период до диагностики неоплазм 40,4 и 88,5 мГр.

Важно отметить, что годы найма родителей на ПО «Маяк» среди потомков с ЗНО ЦНС в основной группе в большинстве случаев отно-

сились к первой пятилетке работы предприятия (1948–1953 гг.) – 77% матерей (10/13) и 55,6% отцов (15/27). Распределение по типу производства показало, что ЗНО ЦНС в 38,4% наблюдались среди потомков матерей-работниц реакторного производства, в 30,8% – радиохимического и 30,8% – плутониевого. Среди отцов – 33,3, 55,6 и 11,1% соответственно.

Оценка относительного риска ЗНО ЦНС в зависимости от суммарных доз радиационного воздействия на производстве представлена в **таблице 2**.

Радиационное воздействие / Radiation exposure	Категории доз, мГр / Dose categories, mGy	Пол потомков / Offspring sex	Основная группа / Main group		Группа сравнения / Comparison group		ОР / RR	95% ДИ / 95% CI
			n	на 1000 / per 1000	n	на 1000 / per 1000		
Прекоцептивное внешнее гамма-облучение яичников / Preconception external gamma-exposure of the ovaries	= 0	Мужчины / Men	3 / 349	8,6	4 / 2222	1,8	4,78*	(1,07 - 21,25)
		Женщины / Women	0 / 370	0	4 / 2123	1,9	0,64	(0,03 - 11,79)
		Оба пола / Total	3 / 719	4,2	8 / 4345	1,8	2,27	(0,60 - 8,52)
	> 0	Мужчины / Men	7 / 1079	6,5	4 / 2222	1,8	3,6*	(1,06 - 12,28)
		Женщины / Women	3 / 904	3,3	4 / 2123	1,9	1,76	(0,39 - 7,85)
		Оба пола / Total	10 / 1983	5	8 / 4345	1,8	2,74*	(1,08 - 6,93)
Прекоцептивное внешнее гамма-облучение семенников / Preconception external gamma-exposure of the testicles	= 0	Мужчины / Men	1 / 670	1,5	4 / 2222	1,8	0,83	(0,09-7,41)
		Женщины / Women	2 / 604	3,3	4 / 2123	1,9	1,76	(0,32-9,57)
		Оба пола / Total	3 / 1274	2,4	8 / 4345	1,8	1,28	(0,34-4,81)
	> 0	Мужчины / Men	15 / 3451	4,3	4 / 2222	1,8	2,41	(0,80-7,27)
		Женщины / Women	9 / 3023	3	4 / 2123	1,9	1,58	(0,49-5,12)
		Оба пола / Total	24 / 6474	3,7	8 / 4345	1,8	2,01	(0,91-4,48)
Внутриутробное внешнее гамма-облучение / Preconception external gamma-exposure of the testicles	= 0	Мужчины / Men	3 / 573	5,2	4 / 2222	1,8	2,91	(0,65-12,96)
		Женщины / Women	0 / 562	0	4 / 2123	1,9	0,42	(0,02-7,77)
		Оба пола / Total	3 / 1135	2,6	8 / 4345	1,8	1,44	(0,38-5,40)
	> 0	Мужчины / Men	7 / 897	7,8	4 / 2222	1,8	4,34*	(1,27-14,77)
		Женщины / Women	3 / 747	4	4 / 2123	1,9	2,13	(0,48-9,50)
		Оба пола / Total	10 / 1644	6,1	8 / 4345	1,8	3,3*	(1,31-8,36)

*статистически значимые различия с группой сравнения

*statistically significant differences from the comparison group

Таблица 2.
Относительный риск ЗНО ЦНС среди потомков с учетом накопленных доз внешнего гамма-облучения родителей.

Table 2.
Relative risk of CNS tumors among the offspring, considering accumulated doses of external gamma-exposure of the parents.

Наиболее высокий коэффициент относительного риска наблюдался для «нулевых доз» прекоцептивного облучения яичников – 4,78 (1,07–21,25), подкрепленный, однако, только тремя случаями ЗНО ЦНС в основной группе.

Значимые различия с группой сравнения получены для потомков, чьи матери подвергались радиационному воздействию на производстве. Так, в категории прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения яичников более нуля риск ЗНО ЦНС среди потомков был существенно выше, чем в группе сравнения, для мужчин и обоих полов: 3,6 (1,06–12,28) и 2,74 (1,08–6,93)

соответственно. Аналогичное превышение коэффициентов риска отмечено при анализе внутриутробного облучения, когда риск ЗНО ЦНС был значимо выше, чем в группе сравнения, для мужчин и обоих полов: 4,34 (1,27–14,77) и 3,3 (1,31–8,36) соответственно. Значимых оценок риска при рассмотрении прекоцептивного внешнего гамма-облучения семенников в сравнении с потомками необлученных родителей не получено.

Анализ ИОР на единицу дозы производственного облучения родителей показал следующие результаты (таблица 3).

Таблица 3. Избыточный относительный риск ЗНО ЦНС на единицу дозы производственного внешнего гамма-облучения родителей.

Table 3. Excess relative risk of CNS tumors for a unit of dose of occupational external gamma-exposure of the parents

Дозовые интервалы, мГр / Dose intervals, mGy	Случаи / Cases	Число человеко-лет / Person-years	ИОР / ERR	95% ДИ / 95% CI
Прекоцептивное внешнее гамма-облучение яичников / Preconception external gamma-exposure of the ovaries				
= 0	3	46660,1	-	-
< 64	4	35022,7	0,70	-0,62 – 7,67
более 64 / More than 64	6	72153,8	0,23	-0,67 – 4,85
Всего / Total*	13	153836,6	0,18	-1,67 – 3,96
Прекоцептивное внешнее гамма-облучение семенников / Preconception external gamma-exposure of the testicles				
= 0	3	68794,2	-	-
<87	10	113208	1,10	-0,36 – 8,38
< 376	6	113276	0,25	-0,67 – 4,92
более 376 / More than 376	8	118405	0,56	-0,55 – 6,14
Всего / Total*	27	413683,2	0,07	-0,60 – 1,29
Внутриутробное внешнее гамма-облучение / In utero preconception external gamma-exposure				
= 0	3	64563,4	-	-
< 8,7	4	29362,6	1,84	-0,38 – 13,45
<41	3	29776,4	1,05	-0,62 – 10,06
более 41 / More than 41	3	30134,2	0,92	-0,64 – 9,42
Всего / Total*	13	153836,6	2,73	-6,91 – 29,1

*– ИОР/Гр для изученного дозового диапазона
*– ERR/Gy for the studied dose range

Как для прекоцептивного, так и для внутриутробного внешнего гамма-облучения на производстве получены положительные коэффициенты ИОР во всех дозовых категориях и в целом по сумме наблюдений в каждой градации. Однако статистически значимых оценок риска, согласно 95% ДИ, не выявлено ни в одной из наблюдаемых категорий.

Обсуждение

Согласно современным знаниям, ЗНО ЦНС представляют собой большую гетерогенную группу новообразований с различным биологическим поведением и гистогенезом. Отсут-

ствие определенных этиологических факторов для ЗНО ЦНС привело к множеству исследований различных потенциальных триггеров. Анализ литературных данных показал, что в качестве факторов внешней среды для развития ЗНО ЦНС рассматриваются загрязнение воздуха выхлопными газами, пассивное курение, присутствие нитрозосоединений в водопроводной воде, использование пестицидов в домашних условиях, употребление большого количества мяса, профессиональные вредности родителей [15, 16].

Первичный ретроспективный анализ в когорте потомков работников ПО «Маяк» про-

веден для оценки вклада производственного облучения родителей в ЗНО ЦНС у их потомков. Среди 13235 человек, родившихся в ЗАТО г. Озерск, 8890 из которых были рождены в семьях работников ПО «Маяк», зарегистрировано в общей сложности 38 случаев ЗНО ЦНС, большинство из которых относились к ЗНО головного мозга. Сравнительный анализ частоты ЗНО ЦНС, а также динамики заболеваемости по календарным периодам не выявил значимых различий между группами.

Удельный вес случаев ЗНО ЦНС, диагностированных в основной группе в 2001–2010 гг. р., составил по сумме наблюдений почти треть всех неоплазм. Этот временной тренд, возможно, объясняется улучшением диагностики и новыми методами визуализации (нейросонография, магнитно-резонансная терапия, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография). В эти годы не исключается также вероятное использование мобильной связи. Радиочастотные электромагнитные волны как потенциальный канцероген рассмотрены в обзоре Vienne-Jumeau et al. [16].

Многочисленные исследования описывают гендерные различия в заболеваемости ЗНО ЦНС с преобладанием патологии среди лиц мужского пола [15, 17]. Согласно нашим результатам, почти две трети случаев ЗНО ЦНС были диагностированы среди мужчин (60% – 18 случаев), но в сравнении с удельным весом лиц мужского пола в исследуемой когорте и с частотой ЗНО ЦНС среди женщин не найдено значимых статистических отличий ($p > 0,05$).

В нейрохирургии выделяют два пика в частоте ЗНО ЦНС: первый пик с небольшим преобладанием мальчиков отмечается в первом десятилетии жизни, второй пик наблюдается с третьего по четвертое десятилетие и достигает максимума к 60 годам [18]. Аналогичная тенденция прослеживается в нашем исследовании: медиана возраста возникновения ЗНО ЦНС среди потомков облученных родителей составила 37,4 года (43,4 в группе сравнения); наиболее часто ЗНО ЦНС дебютировали в основной группе в 50–59 лет (в группе сравнения – 40–49 лет).

Средний возраст родителей на момент рождения ребенка в данном исследовании достигал 25 лет среди матерей и 26 лет среди отцов. На повышенные риски развития у детей глиомы для материнского возраста старше 35

лет, астроцитомы и эпендимомы в зависимости от возраста отца указывают в своей работе Johnson et al. [15]. Спектр ЗНО ЦНС был представлен многообразием опухолей по локализации и гистологическому строению. Согласно государственной статистике, наибольший удельный вес в структуре локализаций ЗНО головного мозга занимают ЗНО лобной доли [7]. По данным регистра опухолей головного мозга Национального института рака в США [19], наиболее часто встречающейся злокачественной гистопатологией мозга и других органов ЦНС была глиобластома (50,9% всех злокачественных опухолей), что, в целом, соответствует нашим результатам.

Оценка относительного риска выявила статистически незначимое увеличение риска ЗНО ЦНС среди потомков основной группы по сумме наблюдений и при рассмотрении по полу. Между тем анализ риска в зависимости от факта облучения родителей на производстве указал на значимое преобладание ЗНО ЦНС среди потомков, чьи матери подвергались профессиональному облучению в прекоцептивный и гестационный период. Публикации, описывающие последствия материнского облучения в виде онкопатологии у потомков, дают довольно противоречивые оценки. Так, для потомков первого и второго поколения женщин, подвергшихся воздействию радиации в зоне Семипалатинского полигона, описана высокая частота малигнизации патологии щитовидной железы [20]. Установлено существенное увеличение заболеваемости раком у потомков матерей-работниц предприятий атомной промышленности [21]. Вместе с тем не было обнаружено никакой связи между воздействием радиации на мать вследствие диагностического облучения и риском нейробластомы (отношение шансов 1,0; 95% ДИ 0,7–1,3) в североамериканском исследовании «случай-контроль» [22]. Анализ репродуктивных исходов пролонгированной лучевой терапии среди женщин, перенесших болезнь Ходжкина в детском возрасте, не обозначил увеличения риска детского рака среди потомков [23]. По оценкам многих исследователей, эффектам радиационного воздействия на материнский организм уделяется гораздо меньше внимания, что требует дальнейшего изучения.

Несмотря на вышеуказанные значимые оценки относительного риска для материн-

ского облучения, основанные на факте производственного облучения матерей в прекоцептивный и гестационный период, достоверных значений ИОР на единицу дозы внешнего гамма-облучения не получено. Анализ ИОР не выявил зависимости заболеваемости ЗНО ЦНС от прекоцептивного и внутриутробного внешнего гамма-облучения ни в различных дозовых категориях, ни в целом, что не позволяет напрямую связать действие производственного ионизирующего излучения на родителей с ЗНО ЦНС у потомков.

К преимуществам нашего исследования относятся: использование когортного метода наблюдения; репрезентативность выборки потомков, родившихся и проживавших в ЗАТО; 72-летний период наблюдения за когортой потомков; тщательная проверка каждого случая ЗНО ЦНС.

В качестве ограничений нашего исследования можно отметить: отсутствие регионального и национального стандартов заболеваемости ЗНО ЦНС для ранних лет исследуемого периода; отсутствие полных анамнестических сведений о нерадиационных факторах для всей когорты потомков (в том числе о семейном онкологическом анамнезе, хронической патологии родителей до зачатия ребенка, отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе матерей, неблагоприятном течении беременности и родов, медикаментозной терапии в первом триместре беременности, предшествующих ЗНО ЦНС заболеваниям и т.д.); отсутствие сведений о дозах техногенного облучения населения ЗАТО г. Озерск вследствие проживания вблизи ПО «Маяк»; ограниченную статистическую силу из-за относительно малого числа случаев ЗНО ЦНС. Известно, что при малом числе наблюдений и большом числе малых интервалов трудно выявить специфику закономерностей изучаемого явления: слишком велик фактор случайности [24]. Кроме того, наблюдаемая когорта потомков относительно молода (средний возраст $55,1 \pm 13,6$ лет), поэтому актуальным представляется последующий эпидемиологический анализ.

Перспективными направлениями нашей работы по данной теме можно считать: сбор сведений о возможных нерадиационных факторах для всей когорты потомков и проведение факторного анализа; сравнительный анализ стандартизованного отношения заболева-

емости ЗНО ЦНС у потомков работников ПО «Маяк» в сравнении с региональным и национальным стандартами; дальнейшее расширение периода наблюдения за когортой потомков.

Заключение

1) Не получено различий между группами в частоте ЗНО ЦНС за период наблюдения 1949–2020 гг.

2) Анализ динамики заболеваемости ЗНО ЦНС по календарным периодам не выявил значимых различий в группах, пик заболеваемости в основной группе наблюдался в 2001–2010 гг.

3) Не установлено весомой разницы в среднем возрасте манифестации ЗНО ЦНС в группах и среднем возрасте родителей на момент рождения потомков.

4) Спектр ЗНО ЦНС в группах, в целом, не различался; отмечена морфологическая гетерогенность опухолей.

5) Относительный риск ЗНО ЦНС в основной группе был статистически незначимо выше, чем в группе сравнения, по сумме наблюдений и при рассмотрении по полу.

6) Относительный риск ЗНО ЦНС с учетом факта производственного облучения родителей был статистически значимо выше среди потомков, матери которых подверглись прекоцептивному и гестационному внешнему гамма-облучению на ПО «Маяк», для лиц мужского пола и обоих полов.

7) Анализ избыточного относительного риска ЗНО ЦНС на единицу дозы производственного внешнего гамма-облучения не показал значимых оценок риска ни в целом, ни в различных категориях доз прекоцептивного и внутриутробного облучения.

Таким образом, исследование не выявило статистически значимого вклада производственного облучения родителей в риск ЗНО ЦНС у потомков. В отношении материнского облучения требуется последующее наблюдение исходов у потомков, поскольку статистическая мощность оценок относительного риска мала, что не позволяет рассматривать полученные оценки риска как окончательные. Учитывая относительно молодой средний возраст наблюдаемой когорты потомков работников ПО «Маяк», необходим дальнейший эпидемиологический мониторинг.

Литература :

1. Соснина С.Ф., Окатенко П.В. Неинфекционная патология у детей работниц предприятия атомной промышленности. *Медицинский академический журнал*. 2017;17(3):68–76. <https://doi.org/10.17816/MAJ17368-76>
2. Таранушенко Т.Е., Проскура М.В. Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1-го типа в педиатрии. *Доктор. Ру*. 2024;23(3):55–61. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-55-61>
3. Соснина С.Ф., Кабирова Н.Р., Сокольников М.Э., Окатенко П.В. Гемобластомы у потомков работников радиационно опасных производств. *Анализ риска здоровью*. 2016;4:23–30. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.4.03>
4. Vulimiri S.V., Olivero O. Introduction: Special Issue on Transplacental/Transgenerational Mutagenesis and Carcinogenesis. *Environ. Mol. Mutagen*. 2019;60(5):392–394. <https://doi.org/10.1002/em.22292>
5. Dubrova Y.E., Sarapultseva E.I. Radiation-induced transgenerational effects in animals. *Int. J. Radiat. Biol.* 2022;98(6):1047–1053. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1793027>
6. Изтлеуов Е.М., Изтлеуов М.К., Елубаева А.Е., Туляева А.Б., Абеннова Н.А. Канцерогенность ионизирующего излучения: обзор литературы. *Онкология и радиология Казахстана*. 2023;4(70):39–45. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2023-4-70-39-45>
7. Мерабишвили В.М., Кальяно К., Вальков М.Ю., Дяченко А.А. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями головного мозга (С71). Популяционное исследование. *Вопросы онкологии*. 2020;66(5):489–499. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-5-489-499>
8. Nickolls B.J., Relton C., Hemkens L., Zwarenstein M., Eldridge S., McCall S.J., Griffin X.L., Sohanpal R., Verkooyen H.M., Maguire J.L., McCord K.A. Randomised trials conducted using cohorts: a scoping review. *BMJ Open*. 2024;14(3):e075601. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075601>
9. Соснина С.Ф., Сокольников М.Э. Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей. (Обзор литературы). *Радиационная гигиена*. 2019;12(3):84–95. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95>
10. Stram D.O., Sokolnikov M., Napier B.A., Vostrotin V.V., Efimov A., Preston D.L. Lung Cancer in the Mayak Workers Cohort: Risk Estimation and Uncertainty Analysis. *Radiat. Res.* 2021;195(4):334–346. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00094.1>
11. Петрушкина Н.П., Кошурникова Н.А., Кабирова Н.Р., Окатенко П.В., Хохряков В.В. Оценка радиационного риска для населения, проживающего вблизи предприятия атомной промышленности. Сообщение 1. Методические подходы к оценкам радиационного риска. Состав Детского Регистра. *Вопросы радиационной безопасности*. 1996;2:46–50.
12. Окатенко П.В., Фомин Е.П., Денисова Е.В., Кузнецова И.С., Сокольников М.Э., Кошурникова Н.А. Канцер-регистр населения г. Озерска: структура первичных злокачественных новообразований за период с 1948 по 2016 годы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021;66(5):85–90. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-5-85-90>
13. Napier B.A. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): An introduction to the documentation. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2017;176(1-2):6–9. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx020>
14. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. *EPICURE User's Guide*. Seattle: Hirosoft International Corp; 1993.
15. Johnson K.J., Cullen J., Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T., Langer C.E., Turner M.C., McKean-Cowdin R., Fisher J.L., Lupo P.J., Partap S., Schwartzbaum J.A., Scheurer M.E. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014;23(12):2716–2736. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0207>
16. Vienne-Jumeau A., Tafani C., Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2019;175(10):664–678. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.004>
17. Соснина С.Ф., Волосников Д.К. Гендерные аспекты качества жизни подростков. *Проблемы женского здоровья*. 2010;5(2):42–45.
18. Желудкова О.Г. Опухоли головного и спинного мозга. В кн.: *Детская онкология. Клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями*. Под ред. Рыкова М.Ю., Полякова В.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:20–50.
19. Ostrom Q.T., Price M., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol.* 2023;25(12 Suppl 2):iv1–iv99. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149.20>
20. Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Оценка состояния щитовидной железы у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, и их потомков в двух поколениях. *Экология человека*. 2015;10:9–13.
21. Draper G.J., Little M.P., Sorahan T., Kinlen L.J., Bunch K.J., Conquest A.J., Kendall G.M., Kneale G.W., Lancashire R.J., Muirhead C.R., O'Connor C.M., Vincent T.J. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ*. 1997;315(7117):1181–8.
22. Patton T., Olshan A.F., Neglia J.P., Castleberry R.P., Smith J. Parental exposure to medical radiation and neuroblastoma in offspring. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2004;18(3):178–185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2004.00554.x>
23. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999;33(1):29–33. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-911x\(199907\)33:1<29::aid-mpo6>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-911x(199907)33:1<29::aid-mpo6>3.0.co;2-2)
24. Мерабишвили В.М. *Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Часть I*. ООО «ИПК «КОСТА»; 2015.

References:

1. Sosnina SF, Okatenko PV. Non-infectious pathology in children of female workers of nuclear industry enterprise. *Medical academic journal*. 2017;17(3):68–76. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/MAJ17368-76>
2. Taranushenko TE, Proskurina MV. A modern view on the issues of epidemiology and manifestation of type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Doctor. Ru*. 2024;23(3):55–61. (In Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-3-55-61>
3. Sosnina SF, Kabirova NR, Sokolnikov ME, Okatenko PV. Hemoblastoses in offspring of radiation-hazardous industries workers. *Health Risk Analysis*. 2016;4:20–26. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.4.03>
4. Vulimiri SV, Olivero O. Introduction: Special Issue on Transplacental/Transgenerational Mutagenesis and Carcinogenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2019;60(5):392–394. <https://doi.org/10.1002/em.22292>
5. Dubrova YE, Sarapultseva EI. Radiation-induced transgenerational effects in animals. *Int J Radiat Biol*. 2022;98(6):1047–1053. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1793027>
6. Iztleuov YM, Iztleuov MK, Elubaeva AE, Tulyaeva AB, Abenova NA. Carcinogenicity of ionizing radiation: a literature review. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2023;4(70):39–45. (In Russian). <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2023-4-70-39-45>
7. Merabishvili V, Kennet K, Valkov M, Dyachenko A. Epidemiology and survival of patients with malignant tumors of the brain (C71). Population-based study. *Problems in oncology*. 2020;66(5):489–499. (In Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-5-489-499>
8. Nickolls BJ, Relton C, Hemkens L, Zwarenstein M, Eldridge S, McCall SJ, Griffin XL, Sohanpal R, Verkooyen HM, Maguire JL, McCord KA. Randomised trials conducted using cohorts: a scoping review. *BMJ Open*. 2024;14(3):e075601. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075601>
9. Sosnina SF, Sokolnikov ME. Heritable effects in offspring associated with harmful exposure to parents (Literature review). *Radiation Hygiene*. 2019;12(3):84–95. (In Russian). <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-3-84-95>
10. Stram DO, Sokolnikov M, Napier BA, Vostrotin VV, Efimov A, Preston DL. Lung Cancer in the Mayak Workers Cohort: Risk Estimation and Uncertainty Analysis. *Radiat Res*. 2021;195(4):334–346. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00094.1>

11. Petrushkina NP, Koshchurikova NA, Kabirova NR, Okatenko PV, Khokhryakov VV. Radiation risk assessment for the population living near the nuclear industry. Report 1. Methodical approaches to radiation risk assessments. Composition of the Children's Register. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti - Questions of radiation safety*. 1996;2:46–50. (In Russian).
12. Okatenko PV, Fomin EP, Denisova EV, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Koshurnikova NA. Cancer registry of the population of Ozersk: structure of primary malignant neoplasms for the period from 1948 to 2016. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(5):85–90. (In Russian). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-5-85-90>
13. Napier BA. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): An introduction to the documentation. *Radiat Prot Dosimetry*. 2017;176(1-2):6–9. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncx020>
14. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA. EPICURE User's Guide. Seattle: Hirossoft International Corp; 1993.
15. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, McKean-Cowdin R, Fisher JL, Lupo PJ, Partap S, Schwartzbaum JA, Scheurer ME. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2716–2736. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0207>
16. Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(10):664–678. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.004>
17. Sosnina SF, Volosnikov DK. Gender aspects of adolescents' quality of life. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2010;5(2):42–45. (In Russian).
18. Zheludkova OG. Tumors of the brain and spinal cord. In: Rykov MJ, Poljakov VG, eds. *Pediatric oncology. Clinical guidelines for the treatment of patients with solid tumors*. M.: GJeOTAR-Media; 2017:20–50. (In Russian).
19. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol*. 2023;25(12 Suppl 2):iv1-iv99. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>
20. Dudareva YuA, Gurieva VA. Evaluation of thyroid in women are at risk radiation exposure and their descendants in two generations. *Ekologiya cheloveka*. 2015;10:9–13. (In Russian).
21. Draper GJ, Little MP, Sorahan T, Kinlen LJ, Bunch KJ, Conquest AJ, Kendall GM, Kneale GW, Lancashire RJ, Muirhead CR, O'Connor CM, Vincent TJ. Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ*. 1997;315(7117):1181–8.
22. Patton T, Olshan AF, Neglia JP, Castleberry RP, Smith J. Parental exposure to medical radiation and neuroblastoma in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(3):178–185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2004.00554.x>
23. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33(1):29–33. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-911x\(199907\)33:1<29::aid-mpo6>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-911x(199907)33:1<29::aid-mpo6>3.0.co;2-2)
24. Merabishvili VM. *Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guide for doctors*. Part I. IPK KOSTA; 2015. (In Russian).

Сведения об авторах

Соснина Светлана Фаридовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии, ФГБУН Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России (456783, Россия, г. Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, д. 19).

Вклад в статью: концепция исследования, анализ данных, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0003-1553-0963

Окatenко Павел Викторович, руководитель группы компьютерного и программного обеспечения, лаборатория радиационной эпидемиологии, ФГБУН Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России (456783, Россия, г. Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, д. 19).

Вклад в статью: формирование исследуемых групп, статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0002-8260-1808

Денисова Елена Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии, ФГБУН Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России (456783, Россия, г. Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, д. 19).

Вклад в статью: сбор и верификация данных.

ORCID: 0000-0002-6262-0067

Сокольников Михаил Эдуардович, доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии, ФГБУН Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России (456783, Россия, г. Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, д. 19).

Вклад в статью: общее руководство проектом, утверждение окончательного варианта статьи.

ORCID: 0000-0001-9492-4316

Статья поступила: 28.06.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Svetlana F. Sosnina, MD, PhD, Senior Researcher, Radiation Epidemiology Laboratory, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation (19, Ozyorskoe Shosse, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456783, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-1553-0963

Mr. Pavel V. Okatenko, Head of the Group on Computational Hardware and Software, Radiation Epidemiology Laboratory, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation (19, Ozyorskoe shosse, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456783, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-8260-1808

Dr. Elena V. Denisova, MD, Junior Researcher of Radiation Epidemiology Laboratory, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation (19, Ozyorskoe shosse, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456783, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-6262-0067

Prof. Mikhail E. Sokolnikov, MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation (19, Ozyorskoe shosse, Ozyorsk, Chelyabinsk region, 456783, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-9492-4316

Received: 28.06.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 617.3:616-77

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-19-28>

УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫЙ КОМПОЗИЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА ДЛЯ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ

ГОРДИНА Е. М.^{1*}, БОЖКОВА С. А.¹, ЛАБУТИН Д. В.¹, УТКИН Ю. А.^{2,3}, АПТУКОВ А. И.²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия² Акционерное Общество «Уральский научно-исследовательский институт композиционных материалов», г. Пермь, Россия³ ООО «УГЛЕКОН», г. Пермь, Россия

Резюме

Цель. Определение цитосовместимости углерод-углеродных композиционных материалов, а также возможность их импрегнации ванкомицином.

Материалы и методы. В исследование включены образцы углерод-углеродных композиционных материалов (УУКМ). Цитосовместимость блоков УУКМ оценивали на культуре эукариотических клеток линии Vero. Биопленки *S.aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S.aureus* ATCC 43300 (MRSA), *S.epidermidis* ATCC 12228 (MSSE), *S.epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) формировали путем погружения стерильных тестируемых образцов УУКМ в питательную среду с бактериями. После суточной инкубации образцы промывали, помещали в УЗ-мойку, а затем выполняли посев соникационной жидкости методом секторных посевов. Для насыщения антибиотиком блоки УУКМ помещали в раствор ванкомицина, затем лиофилизировали при отрицательном давлении с постепенным нагревом. Наличие антимикробной активности полученных блоков изучали в отношении тех же эталонных культур стафилококков чашечным методом. Динамику элюции ванкомицина из УУКМ выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Анализ цитосовместимости по-

лученных образцов УУКМ показал, что клетками Vero в присутствии тестируемого материала сохраняют свою жизнеспособность. С учетом высокопористой структуры УУКМ с наличием значительного количества пор различного диаметра можно сделать предположение о возможной хорошей остеоинтеграции данного материала. Определено, что на образцах без дополнительной импрегнации антибактериальным препаратом эталонные штаммы стафилококков способны сформировать биопленку с достаточным для инициации инфекционного процесса количеством бактериальных клеток. Длительность антимикробной активности импрегнированных антибиотиком образцов в отношении эталонных штаммов стафилококков составила максимально 3 суток. Установлено, что подавляющее количество антибиотика элюировало в инкубационную среду из УУКМ в первые двое суток.

Заключение. Таким образом, цитосовместимость углерод-углеродного композиционного материала с эукариотическими клетками в совокупности с его пористостью и возможностью импрегнации образцов ванкомицином, позволяют считать перспективной дальнейшую разработку методики получения имплантатов с антимикробной активностью с целью их применения в клинической практике в условиях инфекционного процесса, а также рассматривать

Для цитирования:

Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Уткин Ю.А., Аптуков А.И. Углерод-углеродный композиционный материал как потенциальная основа для ортопедических имплантатов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 19-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-19-28>

*Корреспонденцию адресовать:

Гордина Екатерина Михайловна, 195427, Россия, г. Санкт-Петербург, улица Академика Байкова, д. 8, E-mail: emgordina@win.rniito.ru
© Гордина Е.М. и др.

УУКМ как основу для получения тканеинженерных конструкций.

Ключевые слова: углеродный материал, антибактериальная активность, имплантат, остеомиелит.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

CARBON-CARBON COMPOSITE MATERIAL AS A POTENTIAL BASIS FOR ORTHOPEDIC IMPLANTS

EKATERINA M. GORDINA^{1*}, SVETLANA A. BOZHKOVA¹, DMITRY V. LABUTIN¹, YURI A. UTKIN^{2,3}, ANDREY I. APTUKOV²

¹Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

²Ural Research Institute of Composite Materials, Perm, Russian Federation

³UGLEKON, Perm, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the cytocompatibility of carbon-carbon composite materials (CCCM) and assess their ability to be impregnated with vancomycin.

Materials and Methods. The study included samples of carbon-carbon composite materials (CCCM). The cytocompatibility of CCCM blocks was evaluated using a culture of eukaryotic cells (Vero cell line). Biofilms of *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA), *S. epidermidis* ATCC 12228 (MSSE), and *S. epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) were formed by immersing sterile test samples of CCCM into a nutrient medium which contained bacteria. After 24-hour incubation, the samples were washed, placed in an ultrasonic bath, and sonication fluid was inoculated using the sector method. To saturate the CCCM blocks with antibiotics, they were placed into a vancomycin solution and then lyophilized under negative pressure with gradual heating. The antimicrobial activity of the resulting blocks was studied using the cup plate method against the same reference cultures of staphylococci. The dynamics of vancomycin elution from CCCM was investigated using high-performance liquid chromatography.

Results. Vero cells maintained their viability in the presence of the tested material. Considering the highly porous structure of CCCM and variable diameter of the pores, we suggested a good osteointegration potential of this material. On the samples without an impregnation with an antibacterial drug, reference strains of staphylococci were able to form a biofilm with a sufficient number of bacterial cells to initiate an infectious process. The duration of antimicrobial activity of the antibiotic-impregnated samples against the reference staphylococcal strains was up to 3 days. The majority of the antibiotic eluted from the CCCM into the incubation medium during the first two days.

Conclusion. The cytocompatibility and porosity of CCCM in combination with a vancomycin impregnation makes this material promising for the fabrication of implants with antimicrobial activity as well as tissue engineering constructs.

Keywords: carbon material, antibacterial activity, implant, osteomyelitis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

For citation:

Ekaterina M. Gordina, Svetlana A. Bozhkova, Dmitry V. Labutin, Yuri A. Utkin, Andrey I. Aptukov. Carbon-carbon composite material as a potential basis for orthopedic implants. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 19-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-19-28>

*Corresponding author:

Ekaterina M. Gordina, 8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, 195427, Russian Federation, E-mail: emgordina@win.rniito.ru

© Dr. Ekaterina M. Gordina, et al.

Введение

Травматология-ортопедия является областью медицины, в которой в подавляющем большинстве случаев оперативное вмешательство связано с имплантацией в организм пациента постоянных (эндопротезы, кейджи и пр.) или временных (пластины, гвозди для остеосинтеза переломов и пр.) конструкций. Подавляющее большинство таких имплантатов выполняют из металлов и их сплавов, в ряде случаев с нанесением покрытий для улучшения остеointegrации. Искусственные заменители кости в последние годы оказались в центре внимания значительного количества исследований и разработок, поскольку требуется нивелировать недостатки, связанные с трансплантацией аллокости или металлоконструкций, обеспечить замещение костных дефектов и разработать способы придания имплантату антибактериальных свойств. Новые современные композиционные имплантаты должны быть биосовместимы, удовлетворять физико-механическим характеристикам, а также легко обрабатываться для придания нужной формы [1].

С учетом ежегодного роста количества эндопротезирований крупных суставов, установки в подавляющей доле случаев различных конструкций при остеосинтезе переломов, операциях на позвоночнике и других вмешательствах на опорно-двигательном аппарате, актуальным остается вопрос разработки эффективных методов лечения периимплантной инфекции и остеомиелита. Данная проблема имеет важное значение для практического здравоохранения, поскольку эффективность ее решения определяет исход лечения и последующую трудоспособность пациента [2].

Остеомиелит – одна из наиболее тяжелых инфекционных патологий в современной травматологии и ортопедии, которой могут быть подвержены люди любого возраста, что обуславливает неоспоримую социальную значимость данной нозологии. Одними из основных возбудителей остеомиелита являются стафилококки, среди которых *Staphylococcus aureus* – наиболее значимый. Способность *S. aureus* формировать биопленки на костной и других тканях, инфицировать остеоцитарно-лакунарно-канальцевую сеть кортикальной кости, обеспечивают длительное существование патогена в очаге воспаления и приводят к хроническому течению остеомиелита [3, 4]. Хирургическое лечение хронического остеомиелита в 20%–30%

случаев заканчивается рецидивом и в 16,75% – ампутацией конечности [5]. Радикальная некрэксеквестрэктомия в ходе радикальной обработки гнойного очага неизменно приводит к формированию дефектов костной ткани или увеличению их объема. В подавляющем большинстве случаев такие дефекты требуют замещения для сохранения функции костей и суставов.

Возможность применения в медицине композиционных материалов на основе углерода изучают в течение нескольких десятков лет. За это время было показано, что упругие свойства углерод-углеродного композита близки к костной ткани, что позволяет оптимизировать нагрузку в области соединения кости и биоматериала без возникновения зон критического напряжения [6].

Углеродные материалы являются полупроводниками с равномерным распределением электронов внутри них и локализацией заряда на поверхности, что обеспечивает притяжение белковых структур и клеток к поверхности углеродного материала [7]. Это определяет возможность дополнительной импрегнации углеродных материалов различными соединениями с антибактериальными свойствами для дальнейшей разработки методов применения имплантатов на основе углерода не только как остеозамещающих конструкций, но и с целью локальной антибактериальной терапии в условиях инфекционного очага.

Цель исследования

Определение цитосовместимости углерод-углеродных композиционных материалов, а также возможность их импрегнации ванкомицином.

Материалы и методы

В исследование включены образцы углерод-углеродных композиционных материалов (УУКМ). Данный материал представляет собой армирующий каркас из углеродных волокон, связанных пиролитическим углеродом матрицы, и изготовлен в соответствии с патентом РФ N 2089494 и ТУ 9390-011-46772251-98. Из полученного материала формировали образцы кубической формы и размером 5×5×5 мм.

Оценка цитотоксичности. Клетки линии Vero культивировали в модифицированной среде Dulbecco с высоким содержанием глюкозы, L-глутамина, пирувата натрия, эмбриональной бычьей сыворотки (10 %), пеницил-

Рисунок 1.
Готовые блоки УУКМ.

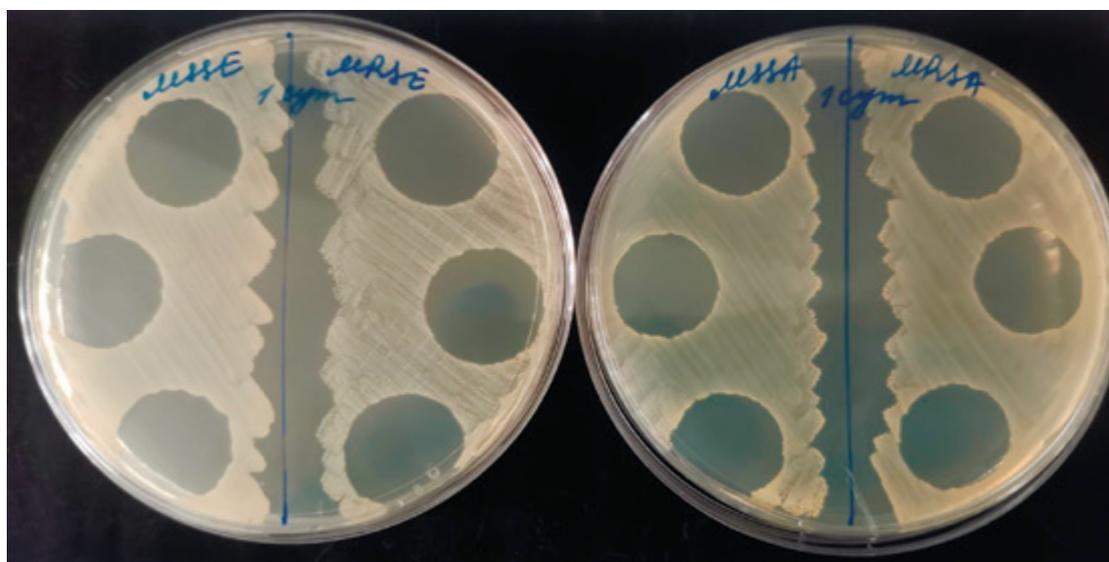
Figure 1.
Carbon-carbon
composite material
(CCCM) blocks.



лина 100 Ед/мл и стрептомицина 100 мг/мл (Servicebio, Китай). Клетки разделяли каждый третий день в соотношении 1:5. Цитосовместимость блоков УУКМ оценивали после засева 5x10⁴ клеток/блок Vero в образцы биоматериала. Через 96 часов в лунки добавляли раствор 3-(4,5 диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) (Merck, Германия) в конечной концентрации 1 мкг/мл и инкубировали 3 часа. Далее кубы УУКМ высушивали на фильтровальной бумаге в течение 1 мин и переносили в 1 мл ДМСО. Планшеты инкубировали еще 5 мин в шейкере со скоростью 200 об/мин. Оптическую плотность измеряли в 100 мкл полученного раствора от каждого образца на спектрофотометре INNO-X (LТек, Южная Корея). Блоки УУКМ без клеток использовали в качестве контроля. Определяли разницу OD при длине волны 570 и 640 нм с вычитанием сигнала пустых лунок. Эксперименты повторяли 3 раза, каждый в трех повторностях.

Рисунок 2.
Зоны подавления
роста бактерий в
месте нанесения
капель инкубационно-
го раствора с образ-
цами через 24 часа
инкубации.

Figure 2.
Zones of bacterial
growth inhibition af-
ter the 24-hour appli-
cation of the vanco-
mycin released from
the carbon-carbon
composite material
(CCCM) samples.



Микрофотографии образцов УУКМ выполняли на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) MINI SEM A5100 (КНР).

Исследование биопленкообразования. Биопленки эталонных штаммов *S.aureus* ATCC 29213 (MSSA), *S.aureus* ATCC 43300 (MRSA), *S.epidermidis* ATCC 12228 (MSSE), *S.epidermidis* ATCC 29887 (MRSE) формировали путем погружения стерильных тестируемых образцов УУКМ в 3 мл LB-бульона, содержащего 1x10⁷ КОЕ/мл бактерий. В качестве контроля образцы погружали в стерильный LB. Инкубировали при температуре 37°C в течение 24 часов, после чего планктонную культуру удаляли, образцы дважды промывали физиологическим раствором и высушивали. Образцы переносили в 1 мл физиологического раствора в пробирки типа эппендорф и помещали в УЗ-мойку на 5 мин при 37°C. Далее содержимое пробирок перемешивали с помощью вортекса и 100 мкл соникационной жидкости засеивали на поверхность агара Мюллера-Хинтона методом секторных посевов. Чашки инкубировали 18 часов при 35°C и затем выполняли подсчет выросших колоний.

Импрегнация образцов. Для насыщения образцов антибиотиком блоки УУКМ (рисунок 1) помещали в 20% раствор ванкомицина и осуществляли импрегнацию в среде с постепенным снижением давления до 4,5hPa (0,00444 atm) в течение 60 минут. Затем блоки лиофилизировали в сублимационной установке НЕТО PowerDry PL3000 (Дания) при отрицательном давлении с постепенным нагревом от -40° С до +40° С, нагревание на +20° С происходило каждые 8 часов, общее время 40 часов (5 этапов нагрева по 8 часов).

Оценка антимикробной активности. Наличие антимикробной активности полученных блоков изучали в отношении тех же эталонных культур. Готовили взвесь тестируемых штаммов с оптической плотностью 0,5 по McF, наносили ватным тампоном на поверхность агара Мюллера-Хинтона. На полученный бактериальный газон вносили по 10 мкл суточного надосадка в трех повторах и инкубировали 18–24 ч. при 37°C. Формирование зоны подавления роста в месте нанесения капли надосадка расценивали как наличие достаточной концентрации ванкомицина для подавления роста бактерий (рисунок 2).

Ежедневно надосадок сливали и в пробирку с образцом вносили свежий буферный раствор. Процедуру повторяли до получения отрицательных результатов.

Оценка элюции ванкомицина. Концентрацию ванкомицина в инкубационном растворе с образцами УУКМ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе SHIMADZU, колонка Shim-pac HR-ODS (Япония). Из пробирок с образцами 1 мл инкубационного раствора переносили в пробирки и центрифугировали 5 минут, 13 000 об./мин. Затем надосадок переносили в виалу и помещали в хроматограф. Объем вводимой пробы – 100 мкл. Скорость потока 0,45 мл/мин. Продолжительность анализа 25 мин. Время удержания ванкомицина на хроматограмме – 8,5 минуты. Инкубационный раствор разводили в 10–10000 раз и полученные результаты умножали на коэффициент разведения. Анализ полученных хроматограмм выполняли в программе LabSolutions. Динамику элюции ванкомицина оценивали по концентрации ванкомицина в надосадке каждые сутки инкубации, при которых присутствовала зона задержки роста эталонных штаммов стафилококков.

Статистический анализ. Результаты были проанализированы с помощью программы GraphPad Prism 9.0 (США). Данные представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями. Сравнение оптической плотности проводили t-тестом Уэлча. Статистически значимыми различия считали при значении p менее 0.05.

Результаты

Анализ цитосовместимости полученных образцов УУКМ в экспериментах *ex vivo* на культуре эукариотических клеток линии Vero пока-

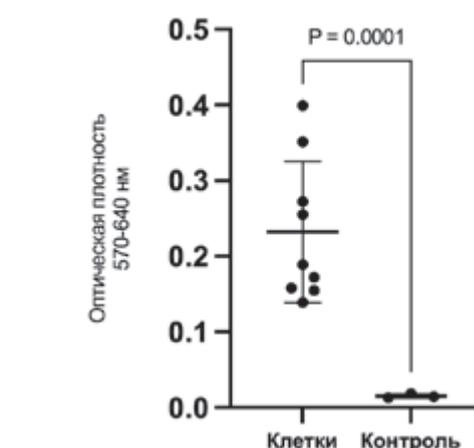


Рисунок 3. Рост клеток Vero в блоках УУКМ.

Figure 3. Growth of Vero cells in carbon-carbon composite material (CCCM) samples.

зал, что оптическая плотность раствора после 96 часов культивирования клеток в блоках УУКМ была значительно выше контрольных блоков без клеток (рисунок 3), что свидетельствует о сохранении жизнеспособности клетками Vero в присутствии тестируемого материала.

С учетом высокопористой структуры поверхности образцов (рисунок 4) с наличием значительного количества пор различного диаметра можно сделать предположение о возможной хорошей остеоинтеграции образцов УУКМ.

Установлено, что на поверхности тестируемых образцов без дополнительной импрегнации антибактериальным препаратом эталонные штаммы бактерий способны сформировать биопленку с достаточным для инициации инфекционного процесса количеством бактериальных клеток. Количество стафилококков в составе 24-часовых биопленок на поверхности образцов, составило в среднем 1×10^8 КОЕ/мл вне зависимости от вида бактерии (таблица 1).

Штамм / Strain	КОЕ/мл / CFU/mL
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (MSSA)	1×10^8
<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (MRSA)	1×10^8
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228 (MSSE)	1×10^8
<i>S. epidermidis</i> ATCC 29887 (MRSE)	1×10^8

Таблица 1. Количество сесильных бактерий на поверхности образцов УУКМ.

Table 1. Bacteria on the surface of CCCM samples (CFU/ml).

Предложенная методика импрегнации тестируемого материала ванкомицином позволила получить образцы УУКМ с антистафилококковыми свойствами, при этом длительность антимикробной активности импрегнированных антибиотиком образцов в отношении эталонных штаммов бактерий составила максимально 3 суток (рисунок 5).

Рисунок 4. СЭМ поверхности образцов УУКМ.

Figure 4. Scanning electron microscopy of carbon-carbon composite material (CCCM) samples.

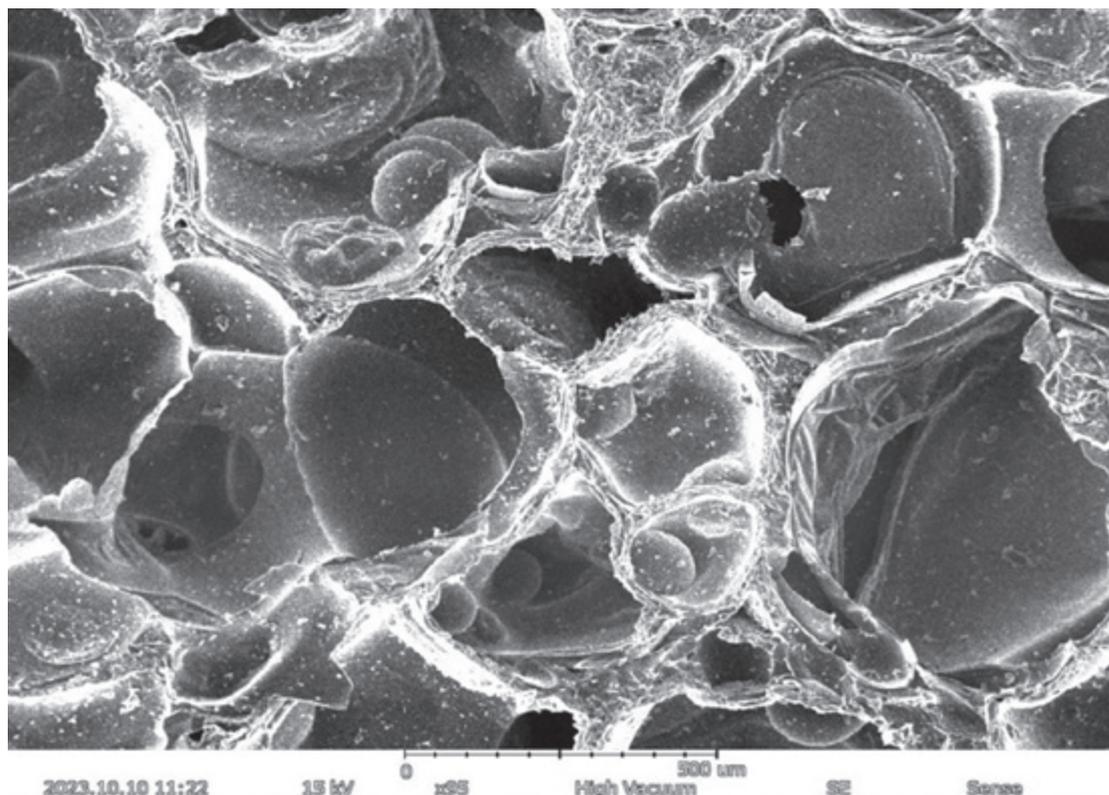


Рисунок 5. Длительность антимикробной активности импрегнированных ванкомицином образцов УУКМ.

Figure 5. Duration of antimicrobial activity of carbon-carbon composite material (CCCM) impregnated with vancomycin (days).

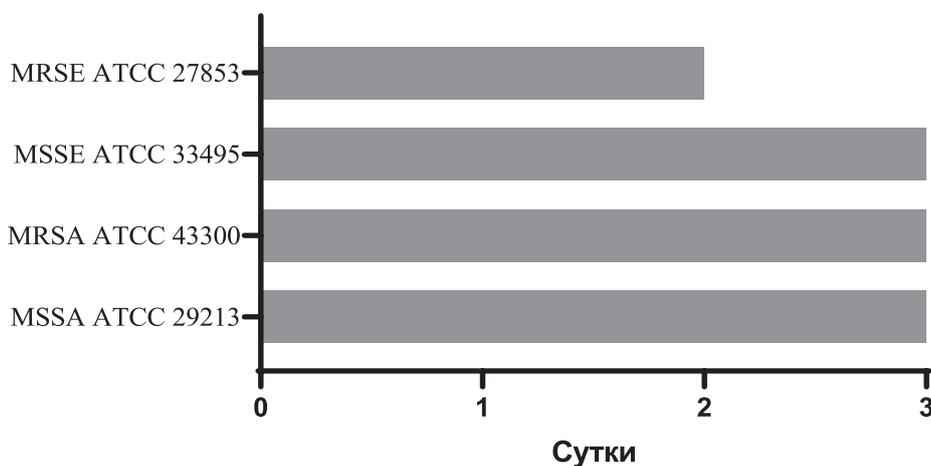
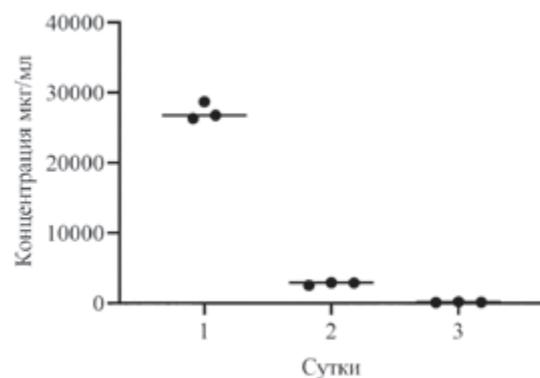


Рисунок 6. Элюция ванкомицина из образцов УУКМ.

Figure 6. Elution of vancomycin from carbon-carbon composite material (CCCM) samples.



Подавляющее количество антибиотика элюировало в инкубационную среду из образцов УУКМ в первые двое суток (рисунок 6). Если в первые сутки средняя концентрация ванкомицина в инкубационном растворе была 27283 мкг/мл, то уже на третьи сутки данный показатель снизился более чем в 150 раз и составил 165,6 мкг/мл, что, однако, в сотни раз превышает минимальную ингибирующую концентрацию препарата для большинства грамположительных кокков.

Обсуждение

Существующие данные об использовании имплантатов на основе углерода показывают их успешное применение для костного остеосинтеза при переломах, ограниченных и обширных дефектах костей в челюстно-лицевой хирургии, при черепно-мозговых травмах, а также в ряде других травматолого-ортопедических патологий [8]. Известно также, что углеродные имплантаты, характеризующиеся механическими свойствами, превышающими нативную кость, могут быть успешно использованы в качестве резервуаров (депо, источников) антибактериальных веществ. Так, Беляков М. В. с соавторами использовали углеродный имплантат с рифампицином для лечения 28 больных спондилитом (18 – с туберкулезным, 10 – с гематогенным остеомиелитом). Применение таких имплантатов не только способствовало длительному сохранению лечебных концентраций препарата в труднодоступных для направленного действия зонах патологии, но и позволило снизить риск побочных эффектов, связанных с возможным системным действием препарата [2].

Необходимо понимать, что для успешного лечения хронического остеомиелита концентрация антибактериального препарата в очаге инфекции должна превышать минимальные ингибирующие концентрации в течение как можно более длительного времени. Достижение продленной элюции действующего вещества из имплантата позволит предупреждать возможные рецидивы хронического остеомиелита, что может улучшить качество жизни пациентов, а также снизить экономические затраты системы здравоохранения на лечение профильных пациентов. В экспериментах *in vivo* показано, что углеродные имплантаты, импрегнированные различными антибиотиками (цефазолин, цефоперазон/сульбактам), сохраняли свою активность против *S. aureus* более 20 суток [9].

Помимо антибактериальных препаратов, на поверхность углерод/углеродных композитов могут быть нанесены ионы различных металлов, в частности серебра. Жуковский с соавторами продемонстрировали выраженные антистафилококковые свойства материала на основе углерода при 2%-ном содержании частиц серебра на поверхности [10].

Основными критериями при дополнительном насыщении во время подготовки образцов

являются контроль размера пор и пористости, поддержание хорошей дисперсии противомикробных агентов и в то же время недопущение чрезмерной нагрузки действующими веществами [11, 12]. При этом импрегнация антибактериальными препаратами, антисептиками, наночастицами металлов не должна ухудшать их биосовместимость. Спектр антибактериального действия образцов на основе углерода будет обусловлен используемым для импрегнации препаратом. Разработанные и изученные нами образцы дополнительно содержали ванкомицин – препарат выбора при лечении инфекций, вызванных устойчивыми к метициллину стафилококками. Так, дополнительное насыщение обеспечивало выраженный антибактериальный эффект в отношении эталонных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* до трех суток. Динамика элюции ванкомицина из образцов УУКМ показала, что в дальнейшем необходима модификация параметров импрегнации для более равномерного и длительного высвобождения действующего вещества из УУКМ.

В своей работе Díez-Pascual AM описывает современное состояние проблемы антибактериальных свойств углеродных наноматериалов и отмечает, что наличие антимикробной активности самого материала зависит от размера частиц, матрицы и других его физических характеристик [7]. В выполненном нами исследовании тестируемые образцы УУКМ без дополнительной импрегнации антибиотиком не обладали антибактериальной активностью.

Биоматериалы на основе углерода известны своей высокой цитосовместимостью [13], что подтвердили и результаты нашей работы. Vajaj с соавторами выявили повышенную дифференцировку миоцитов скелетных мышц, выращенных непосредственно на графене и его производных [14]. В исследованиях *in vitro* Paretis NF с соавторами регистрировали высокую жизнеспособность клеток линии Vero и стволовых клеток в композитных нанотрубках, содержащих углерод [15]. В более раннем исследовании Ryo S.R. и соавторами установлено, что клетки фибробластов хорошо растут на трубках, покрытых графеном и углеродными нанотрубками. При этом авторы отмечают, что эффективность трансфекции генов клеток, выращенных на субстратах, была повышена до 250% по сравнению с клетками,

выращенными на покровном стекле [16].

Imaninezhad M. с соавторами установили, что механизм прикрепления, роста и выживания клеток на поверхности углерода связан с трансмембранными белками-интегринами и происходит за счет их взаимодействия с фибронектином, адсорбированным на поверхности биоматериала [17]. Кроме того, отмечено, что материалы на основе углерода демонстрируют остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства при регенерации костной ткани *in vivo* [18]. Жизнеспособность клеток Vero при заселении тестируемых образцов в нашем исследовании указывает на потенциальную возможность использования УУКМ в тканевой инженерии.

Таким образом, установленная в ходе проведенного исследования цитосовместимость углерод-углеродного композиционного материала с эукариотическими клетками в совокупности с его пористостью и возможностью импрегнации образцов ванкомицином позволяют считать перспективной дальнейшую разработку методики получения имплантатов с антимикробной активностью с целью их применения в клинической практике в условиях инфекционного процесса, а также рассмат-

ривать УУКМ как основу для получения тканеинженерных конструкций. Однако требуются дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию методик импрегнации УУКМ, обеспечивающих большую продолжительность высвобождения антибиотика, оптимизацию концентрации заселяемых клеток при сохранении их высокой жизнеспособности. Также необходима проверка возможности остеогенной дифференцировки мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в образцах УУКМ.

Благодарности

Чунаеву Владимиру Юрьевичу, генеральному директору предприятия АО «УНИИКМ»;

Осоргину Юрию Константиновичу, главному специалисту АО «УНИИКМ»;

Щурику Александру Георгиевичу, к.х.н. ведущему научному сотруднику АО «УНИИКМ»

Acknowledgements

Vladimir Y. Chunaev, Chief Executive Officer, JSC UNIIKM;

Yuri K. Osorgin, Chief Specialist, JSC UNIIKM;

Alexander G. Shchurik, Leading Researcher, JSC UNIIKM

Литература :

1. Хрульков А.В., Тимошков П.Н., Язвенко Л.Н., Усачева М.Н. Композиционные материалы медико-биологического назначения. *Новости материаловедения. Наука и техника*. 2018;3-4 (30): 33–40.
2. Беляков М.В., Гусева В.Н., Мушкин А.Ю., Виноградова Т.И., Маничева О.А., Гордеев С.К. Использование многофункциональных углеродных имплантатов в хирургии воспалительных заболеваний позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2010;1:57–61.
3. Sedghizadeh P.P., Cherian P., Roshandel S., Tjokro N., Chen C., Junka A.F., Hu E., Neighbors J., Pawlak J., Russell R.G.G., McKenna C.E., Ebetino F.H., Sun S., Sodagar E. Real-Time Impedance-Based Monitoring of the Growth and Inhibition of Osteomyelitis Biofilm Pathogen *Staphylococcus aureus* Treated with Novel Bisphosphonate-Fluoroquinolone Antimicrobial Conjugates. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):1985. <https://doi.org/10.3390/ijms24031985>
4. Masters E.A., Trombetta R.P., de Mesy Bentley K.L., Boyce B.F., Gill A.L., Gill S.R., Nishitani K., Ishikawa M., Morita Y., Ito H., Bello-Irizary S.N., Ninomiya M., Brodell J.D. Jr., Lee C.C., Hao S.P., Oh I., Xie C., Awad H.A., Daiss J.L., Owen J.R., Kates S.L., Schwarz E.M., Muthukrishnan G. Evolving concepts in bone infection: redefining «biofilm», «acute vs. chronic osteomyelitis», «the immune proteome» and «local antibiotic therapy». *Bone Res.* 2019;15(7):20. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>
5. Fantoni M., Taccari F., Giovannenz F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(2 Suppl):258–270. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17500
6. Dorovskikh SI, Vikulova ES, Sergeevichev DS, Guselnikova TY, Zheravin AA, Nasimov DA, Vasilieva MB, Chepeleva EV, Saprykin AI, Basova TV, Morozova NB. Biological Studies of New Implant Materials Based on Carbon and Polymer Carriers with Film Heterostructures Containing Noble Metals. *Biomedicines*. 2022;10(9):2230. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092230>.
7. Díez-Pascual A.M. State of the Art in the Antibacterial and Antiviral Applications of Carbon-Based Polymeric Nanocomposites. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10511. <https://doi.org/10.3390/ijms221910511>
8. Синани И.Л., Щурик А.Г., Осоргин Ю.К., Бушуев В.М. Углерод-углеродные материалы для ортопедии и травматологии. *Российский журнал биомеханики*. 2012;2(56):74–82.
9. Самодай В.Г., Колябин Д.С., Борисов А.К., Пономарев П.Н. Использование микропористых углеродных имплантатов для лечения хронического посттравматического остеомиелита в эксперименте. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2019;3(37):23–26. <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2019.3.23-26>
10. Жуковский В.А., Хохлова В.А., Анущенко Т.Ю., Михалчан А.А., Асташкина О.В. Серебросодержащие антимикробные материалы на основе углеродных и поливинилиденфторидных волокон. *Российский химический журнал*. 2011;3(55):24–27.
11. Dubey A., Vahabi H., Kumaravel V. Antimicrobial and Biodegradable 3D Printed Scaffolds for Orthopedic Infections. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2023;9(7):4020–4044. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c00115>
12. Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А., Афанасьев А.В., Артюх В.А., Малафеев К.В., Ивановна Е.М. Влияние

- комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биоуплотнения штаммом MRSA. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(2):54–64. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64>
13. Bosi S., Fabbro A., Ballerini L., Prato M. Carbon nanotubes: a promise for nerve tissue engineering? *Nanotechnology Reviews*. 2013;2(1):47–57. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2012-0067>
 14. Bajaj P., Rivera J.A., Marchwiany D., Solovyeva V., Bashir R. Graphene-based patterning and differentiation of C2C12 myoblasts. *Adv. Healthc. Mater.* 2014;3(7):995–1000. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300550>
 15. Paretsis N.F., Gonçalves Junior V., Hazarbasanov N.G.T. de Q, Marcondes G.M., Plepis A.M. de G., Martins V. da C.A., Arana-Chavez V.E., Fülber J., Zoppa A. L. do V. de. In vitro evaluation of hydroxyapatite, chitosan, and carbon nanotube composite biomaterial to support bone healing. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 2021;58:e179885. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2021.179885>
 16. Ryou S.R., Kim Y.K., Kim M.H., Min D.H. Behaviors of NIH-3T3 Fibroblasts on Graphene/Carbon Nanotubes: Proliferation, Focal Adhesion, and Gene Transfection Studies. *ACS Nano*. 2010;11(4):6587–6598. <https://doi.org/10.1021/nn1018279>
 17. Imaninezhad M., Schober J., Griggs D., Ruminski P., Kuljanishvili I., Zustiak S.P. Cell Attachment and Spreading on Carbon Nanotubes Is Facilitated by Integrin Binding. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2018;6:129. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00129.4>
 18. Chen Y., Xiaoming L. The Utilization of Carbon-Based Nanomaterials in Bone Tissue Regeneration and Engineering: Respective Featured Applications and Future Prospects. *Med. Nov. Technol. Devices*. 2022;16(5):100168. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100168>

References:

1. Khrulkov AV, Timoshkov PN, Yazvenko LN, Usacheva MN. Composite materials for medical and biological purposes. *Materials Science News. Science and technology*. 2018;3-4(30):33–40 (In Russian).
2. Beljakov MV, Guseva VN, Mushkin AY, Vinogradova TI, Manicheva OA, Gordeev SC. Multifunction Carbon Implants in Surgical Treatment of Inflammatory Spinal Diseases. *Spine surgery*. 2010;1:57–61. (In Russian).
3. Sedghizadeh PP, Cherian P, Roshandel S, Tjokro N, Chen C, Junka AF, Hu E, Neighbors J, Pawlak J, Russell RGG, McKenna CE, Ebetino FH, Sun S, Sodagar E. Real-Time Impedance-Based Monitoring of the Growth and Inhibition of Osteomyelitis Biofilm Pathogen *Staphylococcus aureus* Treated with Novel Bisphosphonate-Fluoroquinolone Antimicrobial Conjugates. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1985. <https://doi.org/10.3390/ijms24031985>
4. Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, Boyce BF, Gill AL, Gill SR, Nishitani K, Ishikawa M, Morita Y, Ito H, Bello-Irizarry SN, Ninomiya M, Brodell JD Jr, Lee CC, Hao SP, Oh I, Xie C, Awad HA, Daiss JL, Owen JR, Kates SL, Schwarz EM, Muthukrishnan G. Evolving concepts in bone infection: redefining «biofilm», «acute vs. chronic osteomyelitis», «the immune proteome» and «local antibiotic therapy». *Bone Res*. 2019;15(7):20. <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>
5. Fantoni M, Taccari F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23 (2 Suppl):258–270. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17500
6. Dorovskikh SI, Vikulova ES, Sergeevichev DS, Guselnikova TY, Zheravin AA, Nasimov DA, Vasilieva MB, Chepeleva EV, Saprykin AI, Basova TV, Morozova NB. Biological Studies of New Implant Materials Based on Carbon and Polymer Carriers with Film Heterostructures Containing Noble Metals. *Biomedicines*. 2022;10(9):2230. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092230>
7. Díez-Pascual AM. State of the Art in the Antibacterial and Antiviral Applications of Carbon-Based Polymeric Nanocomposites. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10511. <https://doi.org/10.3390/ijms221910511>
8. Sinani IL, Shchurik AG, Osorgin YuK, Bushuev VM. Carbon-carbon materials for orthopedics and traumatology. *Russian Journal of Biomechanics*. 2012;2(56):74–82. (In Russian).
9. Samoday VG, Kolyabin DS, Borisov AK, Ponomarev PN. Application of the microporous carbon implants for experimental treatment of the chronic osteomyelitis. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2019;3(37):23–26. (In Russian). <https://doi.org/10.17238/issn2226-2016.2019.3.23-26>
10. Zhukovskij VA, Hohlova VA, Anushhenko TJu, Mihalchan AA, Astashkina OV. Serebrosoderzhashchie antimikrobnye materialy na osnove uglerodnyh i polivinilidentforidnyh volokon. *Rossiiskij himicheskij zhurnal*. 2011;3(55):24–27. (In Russian).
11. Dubey A, Vahabi H, Kumaravel V. Antimicrobial and Biodegradable 3D Printed Scaffolds for Orthopedic Infections. *ACS Biomater Sci Eng*. 2023;9(7):4020-4044. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.3c00115>
12. Bozhkova SA, Gordina EM, Markov MA., Afanasyev AV, Artyukh VA, Malafeev KV, Ivan'kova EM. The Effect of Vancomycin and Silver Combination on the Duration of Antibacterial Activity of Bone Cement and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(2):54–64. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64>
13. Bosi S, Fabbro A, Ballerini L, Prato M. Carbon nanotubes: a promise for nerve tissue engineering? *Nanotechnology Reviews*. 2013;2(1):47-57. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2012-0067>
14. Bajaj P, Rivera JA, Marchwiany D, Solovyeva V, Bashir R. Graphene-based patterning and differentiation of C2C12 myoblasts. *Adv Healthc Mater*. 2014;3(7):995-1000. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300550>
15. Paretsis N.F., Gonçalves Junior V., Hazarbasanov N.G.T. de Q, Marcondes G.M., Plepis A.M. de G., Martins V. da C.A., Arana-Chavez V.E., Fülber J., Zoppa A. L. do V. de. In vitro evaluation of hydroxyapatite, chitosan, and carbon nanotube composite biomaterial to support bone healing. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 2021;58:e179885. <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2021.179885>
16. Ryou SR, Kim YK, Kim MH, Min DH. Behaviors of NIH-3T3 Fibroblasts on Graphene/Carbon Nanotubes: Proliferation, Focal Adhesion, and Gene Transfection Studies. *ACS Nano*. 2010;11(4):6587–6598. <https://doi.org/10.1021/nn1018279>
17. Imaninezhad M, Schober J, Griggs D, Ruminski P, Kuljanishvili I, Zustiak SP. Cell Attachment and Spreading on Carbon Nanotubes Is Facilitated by Integrin Binding. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6:129. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00129.4>
18. Chen Y, Xiaoming L. The Utilization of Carbon-Based Nanomaterials in Bone Tissue Regeneration and Engineering: Respective Featured Applications and Future Prospects. *Med Nov Technol Devices*. 2022;16(5):100168. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100168>

Сведения об авторах

Гордина Екатерина Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8).

Вклад в статью: выполнение экспериментальных работ, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-2326-7413

Божкова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8).

Вклад в статью: планирование экспериментальных работ, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-2083-2424

Лабутин Дмитрий Владимирович, младший научный сотрудник, научное отделение профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8).

Вклад в статью: написание статьи, проведение экспериментов.

ORCID: 0000-0002-4405-7688

Уткин Юрий Аркадьевич, заместитель генерального директора по медицинскому направлению Акционерного Общества «Уральский научно-исследовательский институт композиционных материалов», (614000, Россия, г. Пермь, ул. Новозыгинская, д. 57); генеральный директор ООО «УГЛЕКОН» (614000, Россия, г. Пермь, ул. Ленина, д. 68).

Вклад в статью: разработка экспериментального материала.

ORCID: 0009-0004-8738-6811

Аптукоев Андрей Исмагилович, начальник научно-производственного отдела Акционерного Общества «Уральский научно-исследовательский институт композиционных материалов», (614000, Россия, г. Пермь, ул. Новозыгинская улица, д. 57).

Вклад в статью: разработка экспериментального материала, подготовка образцов для исследований.

ORCID: 0009-0000-1502-0539

Статья поступила: 10.01.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Ekaterina M. Gordina, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Wound Infection Treatment and Prevention, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, 195427, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-2326-7413

Prof. Svetlana A. Bozhkova, MD, DSc, Head of the Scientific Department of Wound Infection Treatment and Prevention, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, 195427, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-2083-2424

Dr. Dmitry V. Labutin, MD, Junior Researcher, Division of Wound Infection Treatment and Prevention, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova Street, St. Petersburg, 195427, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-4405-7688

Mr. Yuri A. Utkin, Deputy Chief Executive Officer, Ural Research Institute of Composite Materials (57, Novozyaginskaya Street, Perm, 614000, Russian Federation); Chief Executive Officer, UGLEKON (68, Lenina Street, Perm, 614000, Russian Federation).

Contribution: developed a carbon-carbon composite material.

ORCID: 0009-0004-8738-6811

Mr. Andrey I. Aptukov, Head of the R&D Department, Ural Research Institute of Composite Materials (57, Novozyaginskaya Street, Perm, 614000, Russian Federation).

Contribution: developed a carbon-carbon composite material; performed the sample preparation.

ORCID: 0009-0000-1502-0539

Received: 10.01.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 613.2(571.13)

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-29-38>

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПИЩЕВОГО СТАТУСА ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ДЕМОГРАФИЯ»

КОЗУБЕНКО О.В.^{1*}, МЕНЬЩИКОВА Ю.В.¹, ТУРЧАНИНОВА М.С.¹, МЕНЬЩИКОВ М.П.², ВИЛЬМС Е.А.¹¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия²ФГКОУ ВО «Омская академия Министерства внутренних дел Российской Федерации», г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Оценка изменения параметров пищевого статуса у взрослого населения Омской области в период реализации мероприятий федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» национального проекта «Демография».

Материалы и методы. Сравнение параметров пищевого статуса проведено в рамках экспериментального эпидемиологического исследования типа «до – после». Вмешательство: мероприятия на территории региона, проведенные в рамках выполнения федерального проекта «Укрепление общественного здоровья», проведенные в 2019–2023 гг. В 2018 г. сформирована репрезентативная квотированная в зависимости от возраста, пола и района проживания выборка (n= 241), в 2023 г. – аналогичная выборка (n=506). Оценка пищевого статуса проведена с помощью соматометрических, клинических и лабораторных методов.

Результаты. Значимо уменьшилась распространенность II–III степеней ожирения (с 7,1±1,1 до 2,4±0,9%), наметилась тенденция к снижению частоты недостаточной массы тела по показателю индекса массы тела (с 5,4±1,4 до 3,0±0,8%; p = 0,078). В 2023 г. доля лиц с избыточной массой тела составляла 36,0±2,1%, ожирением страдало 16,4±2,4% взрослого населения. Снизилась распространенность симптомов,

потенциально свидетельствующих о микронутриентной недостаточности (p < 0,001). Чаще других встречались симптомы недостаточной обеспеченности витаминами B₂, B₆, ниацином и железом. По данным лабораторного обследования, среди взрослого населения региона в 2023 г. чаще всего встречалась недостаточная обеспеченность витамином D (у 61,8±1,7%), фолатами (50,0±3,2%), витаминами B₁ (26,6±2,8%), B₆ (36,7±3,1%) и E (28,5±2,9%) и микроэлементами: магнием (32,0±2,0%), цинком (27,2±2,8%), медью (36,0±3,1%), железом (25,0±1,7%) и селеном (31,2±3,9%). В сравнении с 2018 г., распространенность недостаточной обеспеченности витаминами D, E, B₁, B₆, фолатами значительно снизилась (p < 0,05), обеспеченность эссенциальными элементами осталась прежней.

Заключение. Структура нарушений пищевого статуса взрослого населения региона за анализируемый период претерпела существенные изменения (2I = 17,2; p < 0,01): уменьшилась частота II–III степеней ожирения, однако вырос удельный вес лиц с избыточной массой тела и абдоминальной формой жировоголожения, что требует дополнительного изучения. Обеспеченность витаминами улучшилась, что подтверждено результатами лабораторных исследований, снижением частоты симптомов и признаков, характерных для гиповитаминозов. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности реализации мер формирования

Для цитирования:

Козубенко О.В., Меньщикова Ю.В., Турчанинова М.С., Меньщиков М.П., Вильмс Е.А. Гигиеническая характеристика изменений пищевого статуса взрослого населения Омской области в период реализации национального проекта «Демография». *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 29-38. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-29-38>

*Корреспонденцию адресовать:

Козубенко Ольга Владимировна, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, e-mail: olga_kozubenko@mail.ru

© Козубенко О.В. и др

здорового питания в рамках федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» национального проекта «Демография».

Ключевые слова: пищевой статус, взрослое население, Омская область, обеспеченность микронутриентами, здоровое питание, пробиотика, гигиена питания.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

HYGIENIC CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE NUTRITIONAL STATUS OF ADULT POPULATION IN THE OMSK REGION DURING THE IMPLEMENTATION OF DEMOGRAPHY NATIONAL PROJECT

OLGA V. KOZUBENKO^{1*}, YULIA V. MENSCHIKOVA¹, MARIA S. TURCHANINOVA¹, MIKHAIL P. MENSCHIKOV², ELENA A. VILMS¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

²Omsk Academy of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To evaluate changes in nutritional status parameters among the adult population of the Omsk region during.

Materials and Methods. The comparison of nutritional status parameters was conducted as a part of an experimental epidemiological study using a "before-after" design. The intervention consisted of activities carried out in the region from 2019 to 2023 under the federal project "Strengthening Public Health." In 2018, a representative sample (n = 241) was formed, stratified by age, gender, and residential area; in 2023, a similar sample (n = 506) was used. Nutritional status was assessed using somatometric, clinical, and laboratory methods.

Results. We have documented a significant reduction in the prevalence of severe obesity (grades II-III, from $7.1 \pm 1.1\%$ to $2.4 \pm 0.9\%$), and a trend towards a decrease in prevalence of

underweight (from $5.4 \pm 1.4\%$ to $3.0 \pm 0.8\%$; $p = 0.078$). In 2023, the proportion of individuals with overweight was $36.0 \pm 2.1\%$, and $16.4 \pm 2.4\%$ of the adult population suffered from obesity. The prevalence of micronutrient deficiencies decreased significantly ($p < 0.001$). In 2023, deficiencies in vitamin D ($61.8 \pm 1.7\%$), folates ($50.0 \pm 3.2\%$), vitamins B1 ($26.6 \pm 2.8\%$), B6 ($36.7 \pm 3.1\%$), and E ($28.5 \pm 2.9\%$), magnesium ($32.0 \pm 2.0\%$), zinc ($27.2 \pm 2.8\%$), copper ($36.0 \pm 3.1\%$), iron ($25.0 \pm 1.7\%$), and selenium ($31.2 \pm 3.9\%$) were the most common. Compared to 2018, the prevalence of deficiencies in vitamins D, E, B1, B6, and folates significantly decreased ($p < 0.05$), while the provision of essential elements remained unchanged.

Conclusion. The prevalence of various nutritional disorders among the adult population of the Omsk region reduced, as the implementation of the federal project «Strengthening Public Health»

For citation:

²Olga V. Kozubenko, Yulia V. Menshchikova, Maria S. Turchaninova, Mikhail P. Menshchikov, Elena A. Vilms. Hygienic characteristics of changes in the nutritional status of adult population in the Omsk region during the implementation of Demography national project. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 29-38. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-29-38>

*Corresponding author:

Dr. Olga V. Kozubenko, 12 Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation, E-mail: olga_kozubenko@mail.ru

© Olga V. Kozubenko, et al.

under the national project "Demography" improved the provision of vitamins.

Keywords: nutritional status, adult population, Omsk Region, micronutrient provision, healthy eating, prevention, nutrition hygiene.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

Введение

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» Роспотребнадзор реализует проект «Здоровое питание». Проект является частью федеральной программы «Формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек» («Укрепление общественного здоровья») национального проекта «Демография».

С 2019 г. Омская область вошла в число пяти пилотных регионов России (Самарская, Московская, Свердловская области, Республика Башкортостан) и активно принимает участие в реализации федерального проекта «Укрепление общественного здоровья»*. В целях профилактики массовых алиментарно-зависимых заболеваний учреждениями Роспотребнадзора в регионе осуществляется надзор за качеством пищевых продуктов, продвижение принципов здорового питания, мониторинг состояния питания, качества жизни и здоровья. Образовательные и мониторинговые мероприятия проводятся совместно с Омским региональным центром мониторинга и оптимизации питания населения на базе Омского государственного медицинского университета.

Кроме того, в рамках реализации мероприятий федерального проекта в 2019–2024 гг. проводится мониторинг состояния питания детей школьного возраста в организованных коллективах, оценка доступа населения к отечественной пищевой продукции, способствующей устранению дефицита макро- и микронутриентов, оценка качества пищевой продукции.

Оценка эффективности проводимых мероприятий с позиций изменения качества жизни и здоровья населения представляется актуальной практической задачей. Учитывая, что структура питания населения в XXI столетии

динамически меняется (по некоторым оценкам, каждые пять-семь лет [1]), оценка последствий этих изменений имеет и научный интерес.

Пищевой статус населения – важная характеристика, которая используется для анализа и оценки состояния питания на популяционном уровне. Изучение параметров пищевого статуса дает представление о влиянии фактического питания на формирование структуры и функций организма.

Использование результатов исследования перспективно с точки зрения оценки факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и может применяться для разработки эффективных программ профилактики с учетом региональных особенностей фактического питания [2, 3].

Ряд исследований, посвященных оценке параметров пищевого статуса различных групп населения Омской области, был проведен ранее [4], однако комплексной оценки в период реализации федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» национального проекта «Демография» не проводилось, что определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Оценка изменения параметров пищевого статуса у взрослого населения Омской области в период реализации мероприятий федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» национального проекта «Демография».

Материалы и методы

Исследование проводилось в дизайне экспериментального эпидемиологического исследования типа «до – после». Начальная точка исследования – 2018 год (до начала реализации мероприятий по формированию здорового питания в рамках федеральной проекта «Укрепление общественного здоровья»). Конечная точка – второе полугодие 2023 г. Вмешательством являлись систематически проводимые на

* О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Омской области в 2023 году: Государственный доклад. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Омской области, 2023.

территории региона в 2019–2023 гг. мероприятия федерального проекта «Укрепление общественного здоровья»: реализация обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания, мер обеспечения качества и безопасности пищевой продукции, повышения доступности для населения отечественной пищевой продукции, способствующей устранению дефицита макро- и микронутриентов.

Объект исследования – взрослое население Омской области (1470 тыс. чел.). В 2018 году была сформирована выборка, квотированная в зависимости от пола, возраста и места проживания (город Омск и сельские районы области) в количестве 241 человек, в 2023 году аналогичным способом сформирована репрезентативная выборка из 506 человек.

Выборка в начальной точке исследования включала 241 человека (105 мужчин и 136 женщин) с медианой возраста – 46 (31; 60) лет. Выборка в конечной точке исследования являлась репрезентативной по возрастному-половому составу, включала 506 человек (231 мужчина и 275 женщин) с медианой возраста – 45 (32; 59) лет.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия на участие в исследовании, соответствие характеристик потенциального респондента плану исследования (по полу, возрасту, территории и времени проживания на территории региона не менее 2 лет).

Предмет исследования – параметры пищевого статуса взрослого населения Омской области. Комплексная оценка пищевого статуса проводилась в начальной и конечной точке исследования с использованием соматометрических, клинических и лабораторных методов исследования. Оценивались соматометрические параметры, которые дают представление о состоянии энергетического баланса организма: индекс массы тела (ИМТ), индекс талия-бедренный (ИТБ), окружность плеча (ОП). Оценка ИМТ осуществлялась в соответствии с критериями ВОЗ [5]. Окружность плеча, измеряемая в сантиметрах на уровне средней трети, использовалась как показатель недостаточности питания и оценивалась по критериям, предложенным А.В. Пугаевым и Е.Е. Ачкасовым (2007).

Отношение окружности талии и окружности бедер (WHR, waist-hip ratio) сравнивалось с рекомендуемыми показателями: менее 0,95 у мужчин и менее 0,80 у женщин. Данный индекс рассматривался как характеристика типа жирового отложения (глутеофеморальный или абдоми-

нальный) и использовался для оценки факторов риска хронических заболеваний и преждевременной смертности [6].

При врачебном осмотре и опросе выявлялись симптомы, характерные для гиповитаминозов и микроэлементозов, формирующиеся при недостаточности незаменимых нутриентов [7–8]: оценивались жалобы, состояние кожных покровов, волос, ногтевых пластин и видимых слизистых.

В ходе лабораторного исследования оценивалась частота недостаточной обеспеченности отдельными микронутриентами. Оценка элементного статуса проводилась в аккредитованной лаборатории методами атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. В образцах волос определялись 8 элементов: Fe, K, Ca, Si, Mg, Cu, Se, Zn (всего проведено 1928 элементно-анализов в волосах). Референтные значения содержания элементов в исследуемых образцах волос и индивидуальная оценка степени отклонения («Норма», «Снижено», «Повышено») была представлена в протоколах лабораторного исследования.

Лабораторные исследования сыворотки крови проводились в аккредитованной лаборатории с помощью иммунохемилюминесцентного анализа (25-ОН витамин D, суммарный (кальциферол), B_9 (фолаты), B_{12} (цианкобаламин)), высокоэффективной жидкостной хроматографии (витамин B_6 (пиридоксин)), методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) (витамин А (ретинол), Е (токоферол), С (аскорбиновая кислота), B_1 (тиамин)). Полученные результаты содержания витаминов в крови исследуемых сравнивались с референтными значениями с учетом рекомендаций лаборатории. Пациентов с уровнем витамина в крови меньше границы нормы считали недостаточно обеспеченными им.

В конечной точке количество обследованных с помощью лабораторных методов составило по отдельным микронутриентам от 240 до 498 чел. Перечень микронутриентов был аналогичным.

Таким образом, по результатам анализа комплекса клинических и лабораторных данных оценивалась обеспеченность микронутриентами в популяции. Соматометрические показатели позволили сделать выводы о распространенности нарушений статуса питания вследствие энергетического дисбаланса.

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета программ Statistica-6. Для оценки статистической значимости отличий количественных характеристик между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни. Различия между выборочными долями в двух группах оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Распространенность избыточной массы тела среди населения Омской области в 2018 г. составила $25,7 \pm 2,8\%$, распространенность ожирения 1 степени $13,3 \pm 2,2\%$, 2 степени – $5,4 \pm 1,5\%$, 3 степени – $1,7 \pm 0,8\%$. Нормальная масса тела была зарегистрирована у $48,5 \pm 3,2\%$ населения (рисунок 1).

По данным 2023 гг., доля лиц с избыточной массой тела в популяции составила $36,0 \pm 2,1\%$, распространенность ожирения 1-й степени составила $14,0 \pm 1,5\%$, 2-й степени – $2,0 \pm 0,6\%$, 3-й степени – $0,4 \pm 0,3\%$. Нормальная масса тела регистрировалась у $44,7 \pm 2,2\%$.

При сравнении показателей 2018 г. и 2023 г. установлено, что увеличение распространенности избыточной массы тела было статисти-

чески значимым ($p < 0,05$), изменение доли лиц с нормальной массой тела было незначительно ($p > 0,05$). Число лиц со 2-й и 3-й степенью ожирения значительно уменьшилось ($p < 0,05$). Следует отметить тенденцию к снижению доли населения с дефицитом массы тела с $5,4 \pm 0,4\%$ в 2018г. до $3,0 \pm 0,8\%$ в 2023г. ($p = 0,07$).

При оценке показателей 2018 г. в зависимости от пола установлено, что распространенность избыточной массы тела среди женского населения составила $23,5 \pm 3,6\%$, среди мужского населения – $28,6 \pm 4,4\%$. Ожирение зарегистрировано у $16,9 \pm 1,9\%$ женщин и $24,8 \pm 2,4\%$ мужчин. Нормальная масса тела регистрировалась у $52,9 \pm 4,3\%$ женского и $42,9 \pm 4,8\%$ мужского населения региона. В 2023 г. распространенность избыточной массы тела среди женского населения составила $32,7 \pm 2,8\%$, среди мужчин – $39,8 \pm 3,2\%$. Ожирение зарегистрировано у $16,4 \pm 1,1\%$ женщин и $16,5 \pm 1,2\%$ мужчин. Нормальная масса тела регистрировалась у $45,8 \pm 3,0\%$ женского и $43,3 \pm 3,3\%$ мужского населения.

При оценке распространенности недостаточности питания было установлено, что дефицит массы тела в 2018 г. имели $6,6 \pm 2,1\%$ женщин и $3,8 \pm 1,9\%$ мужчин, в 2023г. – $5,1 \pm 1,3\%$ женщин и $0,4 \pm 0,4\%$ мужчин.

При оценке характера распределения жировой ткани по отношению окружности талии к окруж-

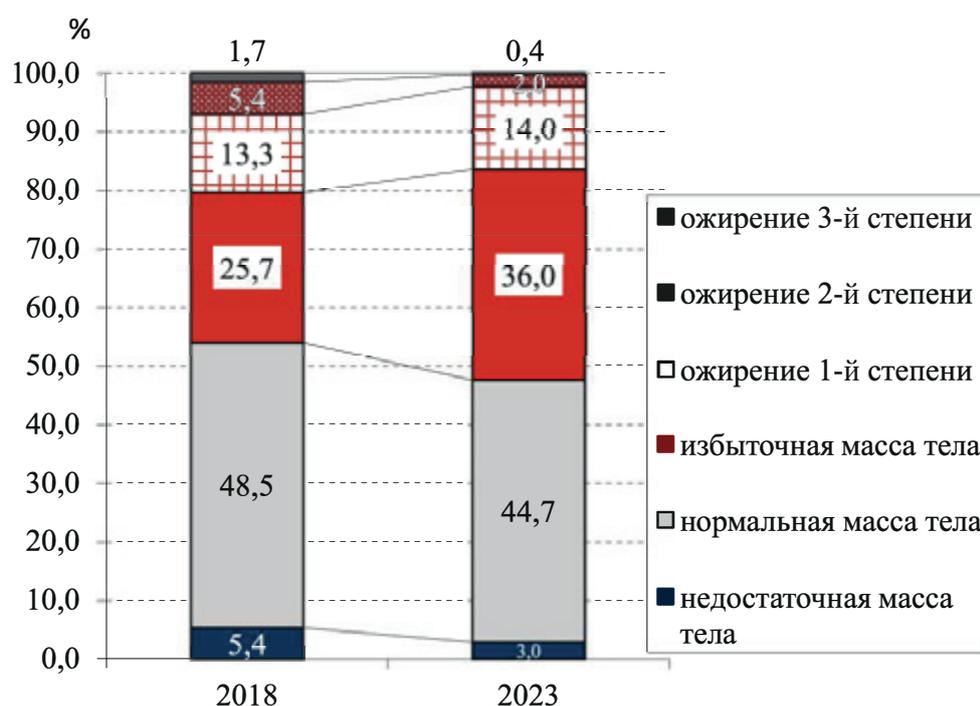


Рисунок 1. Распространенность нарушений пищевого статуса по показателю ИМТ среди взрослого населения Омской области в 2018 и 2023г., %.

Figure 1. Prevalence of nutritional status disorders according to the body mass index among the adult population of the Omsk region in 2018 and 2023 (%).

Таблица 1.

Удельный вес лиц с абдоминальным типом распределения жировой ткани (по показателю WHR), среди обследуемых с избыточным весом, %.

Table 1.

Proportion of persons with abdominal obesity (according to WHR indicator), among overweight subjects, % of external genital endometriosis

Группа населения / Population group	2018		2023	
	P, %	m	P, %	m
Лица с избыточной массой тела и ожирением / Patients with overweight and obesity	42,3	3,2	47,9	3,1
в т.ч. мужчины / including men	41,1	3,2	38,6	4,3
в т.ч. женщины / including women	43,6	3,2	56,7	4,3

ности бедер (WHR) распространенность неблагоприятного, абдоминального, типа была выявлена в 2018 г. у 42,3±3,2% обследуемых, в 2023 г. – у 47,9±3,1% обследуемых (p>0,05). Данный индекс рассчитывался лишь у тех, кто имел избыточную массу тела или ожирение (таблица 1).

При сравнении показателей в зависимости

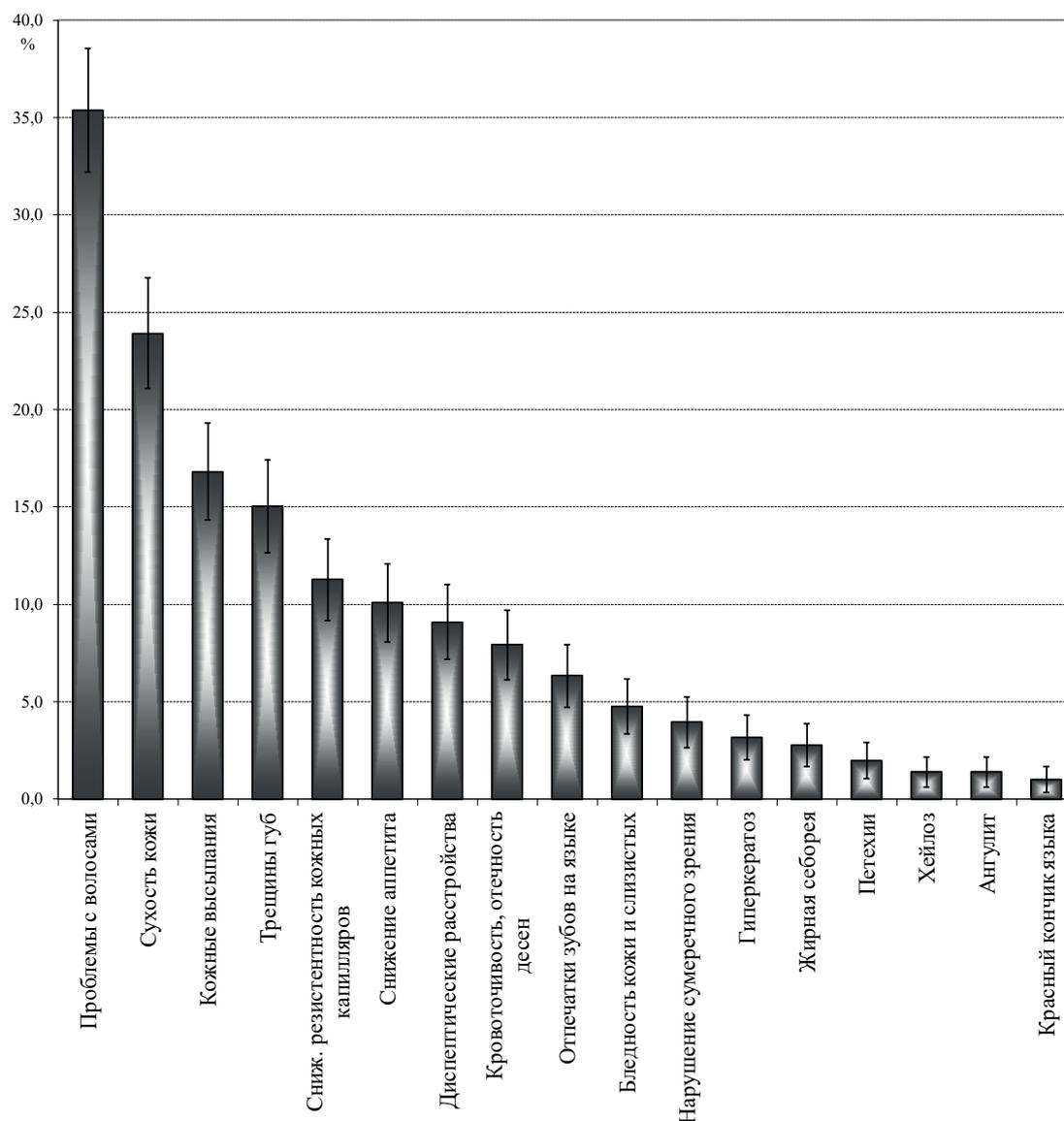
от пола, доля лиц с абдоминальным типом распределения жировой ткани в 2023 г. среди женского населения по сравнению с мужчинами, оказалась значительно выше (p < 0,05). Распространенность абдоминального типа ожирения у женщин за исследуемый период также значительно увеличилась (p < 0,05).

Рисунок 2.

Распространенность клинических симптомов микронутриентной недостаточности среди населения Омской области в 2023г. (%; n = 506).

Figure 2.

Prevalence of clinical symptoms of micronutrient deficiency among the population of the Omsk region in 2023 (%; n = 506).



Избыточное накопление жира в области живота (верхний тип ожирения – тип «яблоко») представляет больший риск для здоровья, чем накопление жира в области бедер (нижний тип ожирения – тип «груша»), и ассоциируется с повышенным артериальным давлением, сахарным диабетом и ранним развитием ишемической болезни сердца [9–10].

Распространенность клинических симптомов микронутриентной недостаточности среди населения Омской области в 2023 г. приведена на **рисунке 2**.

Наиболее часто выявлялось ухудшение состояния волос: их сухость, тусклость, выпадение, сечение, что может быть признаком недостаточности витамина B₆, биотина, витамина А, железа, цинка и марганца. Данный неспецифический симптом встречался у 35,4±2,1% обследуемых. Сухость кожи, которая развивается при недостаточности витамина А, С, биотина, витамина B₆, железа, была выявлена в 23,9±1,9% случаев.

В 16,8±1,7% случаев регистрировались кожные высыпания (угри, фурункулы), которые могут быть признаком дефицита витамина B₆, ниацина, витамина А, железа. Трещины губ, которые появляются при дефиците витаминов B₂, B₆, ниацина, были выявлены у 15,0±1,6% обследуемых, снижение резистентности кожных капилляров, характерное для дефицита аскорбиновой кислоты и витамина Р

– у 12,5±1,4%. Прочие симптомы, которые могут свидетельствовать о недостаточности витаминов и минеральных веществ в организме, такие как снижение аппетита, диспепсия, кровоточивость десен и прочие, – выявлялись с частотой менее 10%.

При сравнении частоты выявления симптомов микронутриентной недостаточности с аналогичными данными 2018 г. было установлено значительное снижение распространенности отдельных симптомов витаминной и минеральной недостаточности ($p < 0,05$). Так, значительно реже стали выявляться симптомы дефицита витамина С: отечность и разрыхленность десен, петехии. В 2018 г. их распространенность составляла 17,4±2,4 и 7,9±1,7% соответственно, а в 2023 г. – 7,9±1,2 и 2,0±0,6%.

Снизилась частота симптомов недостаточности витаминов B₂, B₆, ниацина и железа, таких как ангулярный стоматит (с 6,2 до 1,4%), цилиарная инъекция.

Выбор микронутриентов для лабораторной оценки их содержания в организме определялся задачами исследования по оценке эффективности мероприятий проекта «Здоровое питание». По результатам лабораторного исследования установлена следующая распространенность недостаточной обеспеченности витаминами и минеральными веществами (содержание ниже референтных значений) в группе обследованных (**рисунок 3**).

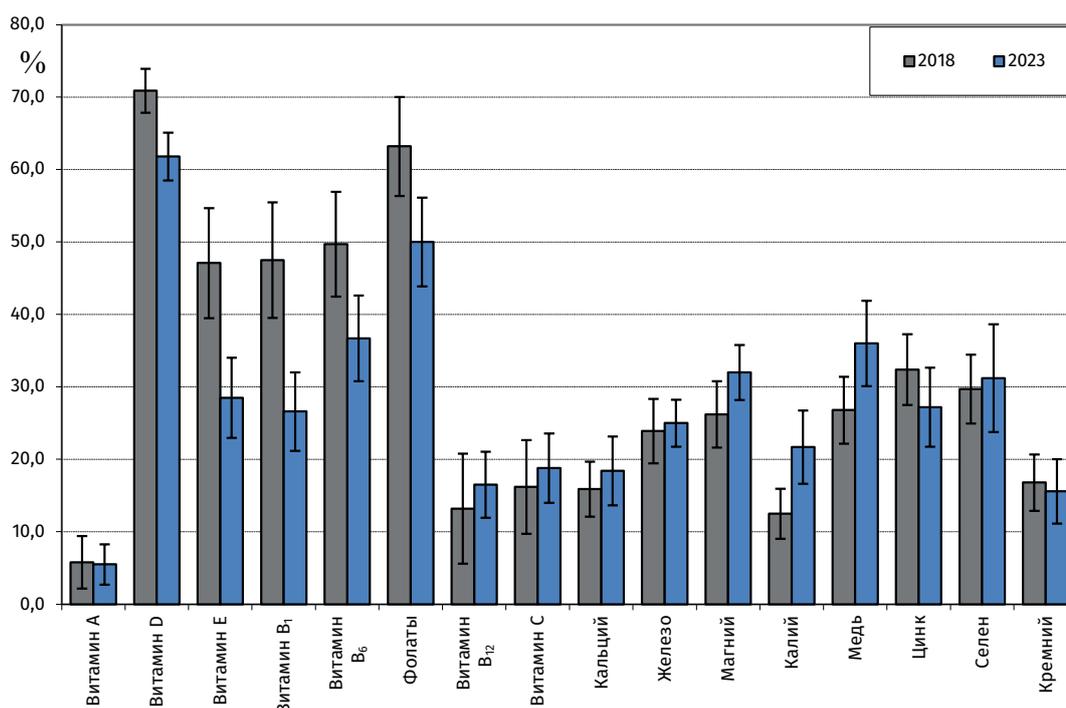


Рисунок 3. Распространенность гиповитаминозов и микроэлементозов среди взрослого населения Омской области в 2018 г. (n=241) и в 2023 г. (n=498), %.

Figure 3. Prevalence of hypovitaminosis and micronutrient deficiencies among the adult population of the Omsk region in 2018 (n = 241) and in 2023 (n = 498), %.

Наиболее часто встречалась недостаточная обеспеченность витамином D, фолатами, витаминами B₁, B₆ и E, микроэлементами: магнием, цинком, медью, железом и селеном.

Самой распространенной была недостаточная обеспеченность витамином D, его концентрация в сыворотке крови ниже референтных значений в 2018 г. регистрировалась в 70,9±1,6% случаев, в 2023 г. этот показатель снизился до 61,8±1,7% (p < 0,05). Субоптимальная обеспеченность и дефицит фолатов имели второе место по распространенности: отмечены у 63,2±3,6% в начальной точке и 50,0±3,2% в конечной точке исследования, снижение было статистически значимым. Улучшилась обеспеченность витамином B₆ (удельный вес лиц с недостатком изменился с 49,7±3,8% до 36,7±3,1%; p < 0,05), витамином E (с 47,1±4,0% до 28,5±2,9%), витамином B₁ (с 47,5±4,2% в 2018 г. до 26,6±2,8% в 2023 г.).

Недостаточная обеспеченность магнием встречалась с частотой 26,2±2,4% в 2018 г. и 32,0±2,0% в 2023 г.; субоптимальная обеспеченность селеном зарегистрирована в 29,7±2,5% случаев в 2018 г. и в 31,2±3,9% случаев в 2023 г. У 32,4±2,5% в 2018 г. и у 27,2±2,8% обследуемых в 2023 г. наблюдался недостаток цинка, у 23,9±2,3% в 2018 г. и 25,0±1,7% в 2023 г. – железа. Изменения распространенности указанных микроэлементозов не было статистически значимым (p > 0,05).

Обращает на себя внимание значимое увеличение распространенности недостаточности калия с 12,5±1,8% в 2018 г. до 21,7±2,6% в 2023 г. Калий – важнейший внутриклеточный ион, оказывающий влияние на функционирование сердечно-сосудистой системы [11, 12]. Доля обследуемых с недостаточной обеспеченностью организма медью за обследуемый период увеличилась (p < 0,05). Так, недостаток меди в 2018 г. выявлен у 26,8±2,4% обследуемых, в 2023 г. – у 36,0±3,1%.

Обсуждение

Распространенность избыточной массы тела и ожирения во взрослой популяции Омской области сохраняется на высоком уровне и в 2023 г. составила 36,0±2,1 и 16,4±2,4% соответственно. В сравнении с 2018 годом наметилась тенденция к снижению частоты дефицита массы тела и значимо снизилась распространенность ожирения 2-й и 3-й степени (p < 0,05). Схожие результаты были получены

в исследовании О.Н. Круч с соавторами на материалах Омской области [3], а также при изучении распространения ожирения среди населения России [2].

Распространенность абдоминальной формы ожирения в целом осталась на прежнем уровне. Однако обращает на себя внимание рост частоты такого неблагоприятного характера распределения жировой ткани у женщин.

Клинические симптомы недостаточности эссенциальных микронутриентов все еще широко распространены – до 35% населения имеют объективные признаки нарушений пищевого статуса в виде ухудшения состояния кожи и волос. Однако общая распространенность клинических признаков нарушения пищевого статуса (недостаточной обеспеченности микронутриентами) за период исследования снизилась.

Обеспеченность микронутриентами демонстрировала стабильный характер в отношении таких эссенциальных элементов, как магний, селен, цинк, железо. Требуется специальных исследований факт увеличения распространенности недостаточной обеспеченности взрослого населения региона калием и медью. Следует отметить улучшение обеспеченности населения сразу несколькими витаминами: D, B₆, B₁, E. Схожие тенденции отмечены также в целом по Российской Федерации [1].

Приоритетными для коррекции микронутриентами у населения региона следует считать витамины группы B, витамин D, а также цинк, медь, селен, железо, калий и магний.

Описанные изменения, как правило, являются следствием изменения структуры фактического питания, расширения применения витаминно-минеральных комплексов, что требует объективного подтверждения в специальных исследованиях.

Заключение

Оценка изменения параметров пищевого статуса у взрослого населения Омской области в период реализации мероприятий национального проекта «Демография» продемонстрировала целый ряд положительных тенденций.

В сравнении с 2018 г. (до начала реализации проекта) на территории региона:

– снизилась частота ожирения 2-й и 3-й степени, наметилась тенденция к снижению частоты дефицита массы тела;

– снизилась распространенность клинических проявлений микронутриентной недостаточности;

– улучшилась обеспеченность населения витамином D, фолатами, витамином B₆, B₁, E.

Следует прийти к заключению о том, что реализованные меры проекта «Здоровое питание», федерального проекта «Укрепление об-

щественного здоровья» национального проекта «Демография» показали свою эффективность с позиций улучшения пищевого статуса населения. Вместе с тем данные, полученные во второй точке исследования, определяют приоритетные направления продолжения профилактических мероприятий по формированию здорового питания.

Литература :

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987 – 2017 гг. *Вопросы питания*. 2018;87(4):62–68. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10043>
2. Турчанинов Д.В., Ширлина Н.Г., Викторова И.А., Стасенко В.Л., Чубарова А.Д., Вильмс Е.А. Пищевое потребление липидов как потенциальный фактор риска хронических неинфекционных заболеваний у населения региона Западной Сибири *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3):68–79. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-68-79>
3. Круч О.Н., Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Ширлина Н.Г. Распространённость факторов риска онкопатологии среди жителей Омской области. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2):77–86. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-77-86>
4. Козубенко О.В., Турчанинов Д.В., Боярская Л.А., Глаголева О.Н., Погодин И.С., Лукша Е.А. Гигиеническая оценка содержания водорастворимых витаминов в рационе питания подростков. *Гигиена и санитария*. 2015;94(8):40–45.
5. *Международная классификация значений ИМТ для взрослых людей*. Ссылка активна на 04.07.2024. <http://apps.who.int/bmi>
6. Khan I., Chong M., Le A., Mohammadi-Shemirani P., Morton R., Brinza C., Kiflen M., Narula S., Akhabor L., Mao S., Morrison K., Pigeure M., Paré G. Surrogate Adiposity Markers and Mortality. *JAMA Netw. Open*. 2023;6(9):e2334836. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.34836>
7. Перламутров, Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О. Клиническое значение коррекции цинк-дефицитных состояний у больных атопическим дерматитом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(6):77–82. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716677-82>
8. Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А. Кешабянц Э.Э., Михайлов Н.А., Батуринов А.К., Смирнова Е.А. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России. *Вопросы питания*. 2021;90(3):67–76. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76>
9. Колдаев В.М., Кропотов А.В. Каротиноиды в практической медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;1(87):65–71. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-65-71>
10. Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т., Карпова А.В. Использование антропометрических индексов для прогнозирования рисков возникновения и исходов заболеваний на современном этапе. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2024;13(1):57–65. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-1-57-65>
11. Букатова И.А., Жилинская Н.В., Кошелева О.В. Современные методические подходы по оценке обеспеченности организма витаминами. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2023;3:203–207. 2023;3:203-207.
12. Погожева А.В., Коденцова В.М., Шарафетдинов Х.Х. Роль магния и калия в профилактическом и лечебном питании. *Вопросы питания*. 2022;91(5):29–42. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-29-42>

References:

1. Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Vitamin status of the adult population of the Russian Federation: 1987 – 2017 gg. *Voprosy pitaniya*. 2018;87(4):62–68. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10043>
2. Turchaninov DV, Shirлина NG, Viktorova IA, Stasenko VL, Chubarova AD, Vilms EA. Dietary consumption of lipids as a potential risk factor for non-communicable diseases in Western Siberia. *Fundamental and clinical medicine*. 2023;8(3):68–79. (In Russian). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-68-79>
3. Kruch ON, Turchaninov DV, Vilms EA, Shirлина NG. Prevalence of oncopatology risk factors among residents of the Omsk region. *Fundamental and clinical medicine*. (In Russian). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-77-86>
4. Kozubenko OV, Turchaninov DV, Boyarskaya LA, Glagoleva ON, Pogodin IS, Luksha EA. Hygienic assessment of water-soluble vitamins content in the food ration of adolescents. *Gigiena i sanitariya*. 2015;94(8):40–45. (In Russian).
5. *Body mass index among adults*. (In Russian). Available at: <http://apps.who.int/bmi>. Accessed: July 4, 2024.
6. Khan I, Chong M, Le A, Mohammadi-Shemirani P, Morton R, Brinza C, Kiflen M, Narula S, Akhabor L, Mao S, Morrison K, Pigeure M, Paré G. Surrogate Adiposity Markers and Mortality. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2334836. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.34836>
7. Perlamutrov IuN, Ol'khovskaia KB, Liapon AO. Clinical significance of management of zinc deficiency states in patients with atopic dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2017;16(6):77–82. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/klinderma201716677-82>
8. Martinchik AN, Laikam KE, Kozyreva NA, Keshabyants EE, Mikhailov NA, Baturin AK, Smirnova EA. The prevalence of obesity in various socio-demographic groups of the population of Russia. *Voprosy pitaniia*. 2021;90(3):67–76. (In Russian). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76>
9. Koldaev VM, Kropotov AV. Carotenoids in practical medicine. *Pacific medical journal*. 2022;1(87):65–71. (In Russian). <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-65-71>
10. Nikityuk DB, Klochkova SV, Alexeeva NT, Karpova AV. Anthropometric Indices in Predicting the Risks of Occurrence and Outcomes of Diseases at Present Stage. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2024;13(1):57–65. (In Russian). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-1-57-65>
11. Bukatova IA, Zhilinskaya NV, Kosheleva OV. Modern methodological approaches for assessing the body's vitamin supply. *Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2023;3:203–207. (In Russian).
12. Pogozheva AV, Kodentsova VM, Sharafetdinov KhKh. The role of magnesium and potassium in preventive and therapeutic nutrition. *Problems of nutrition*. 2022;91(5):29–42. (In Russian). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-5-29-42>

Сведения об авторах

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

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

ORCID: 0000-0001-7971-3035

Меньщикова Юлия Владимировна, аспирант кафедры гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, редактирование.

ORCID: 0000-0001-7728-3617

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

Вклад в статью: сбор и обработка данных, редактирование.

ORCID: 0000-0002-2823-607X

Меньщиков Михаил Петрович, старший преподаватель кафедры огневой подготовки, ФГКОУ ВО «Омская академия Министерства внутренних дел Российской Федерации» (644092, Россия, г. Омск, пр. Комарова, д. 7).

Вклад в статью: сбор и обработка данных, редактирование.

ORCID: 0009-0002-6515-6842

Вильмс Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: обработка данных, редактирование.

ORCID: 0000-0002-0263-044X

Статья поступила: 12.07.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

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

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

ORCID: 0000-0001-7971-3035

Dr. Yulia V. Menshchikova, MD, PhD Student, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-7728-3617

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

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

ORCID: 0000-0002-2823-607X

Mr. Mikhail P. Menshchikov, Senior Lecturer, Department of Fire Training, Omsk Academy of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation (7, Komarova Prospekt, Omsk, 644092, Russian Federation).

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

ORCID: 0009-0002-6515-6842

Dr. Elena A. Vilms, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-0263-044X

Received: 12.07.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.3-06:616.379-008.64

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-39-46>

ОСОБЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ. ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

ЛЕФФАД М. Л.¹, СТАРЦЕВА Н. М.¹, СЕМЯТОВ С. М.¹, АНИКЕЕВ А. С.^{1*}, КОВАЛЕВА В. А.¹, ГАЗАРЯН Л. Г.¹, КИЗИМА Н. Х.²¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы, г. Москва, Россия²Центр биоэлементологии и экологии человека АНО «Центр биотической медицины», г. Москва, Россия

Резюме

Охарактеризовать микронутриентный гомеостаз у женщин с сочетанием гестационного сахарного диабета (ГСД) и субклинического гипотиреоза (СГТ) и значение микронутриентного дисбаланса в осложненном течении беременности.

Материал и методы. В ходе исследования было проанализировано 439 историй родов пациенток с ГСД, сочетанного с СГТ, которые в сроке 12–13 недель гестации прошли исследование микронутриентного состава плазмы крови в автономной некоммерческой организации (АНО) «Центр биотической медицины». Изучались антропометрические и анамнестические данные пациенток, осложнения текущей беременности, срок и метод родоразрешения, а также состояние новорожденного. Часть перечисленных показателей была сопоставлена с полученными ранее уровнями микронутриентов в плазме крови (Al, Co, Cu, Fe и др.), измеренными в сроке гестации 12–13 недель.

Результаты. При анализе концентраций микронутриентов в плазме крови в сроке гестации 12–13 недель дефицит железа был выявлен у 250 пациенток (57%), йода – у 231 (52,6%), кобальта – у 229 (52,2%), витамина B₁₂ – у 285 (64,9%) и витамина D – у 280

(63,6%). Изучено влияние прегестационного ИМТ на уровни микронутриентов в плазме крови: статистически значимо чаще недостаток железа наблюдался у беременных с избыточной массой тела и ожирением, чем у женщин с нормальной массой тела ($\chi^2 = 8,14$ и $5,32$ соответственно). При этом шанс развития дефицита железа также возрастал с увеличением массы тела: в 1,81 раза при избыточной массе тела (95% ДИ 1,2–2,73) и в 2,07 раза при ожирении (95% ДИ 1,11–3,86). Выявлено значение дисбаланса микронутриентов в осложненном течении беременности. Так, при угрозе преждевременных родов (УПР) у 50% пациенток наблюдался дефицит кобальта; у 59% пациенток с анемией – дефицит железа. Дефицит Se, Ca и витамина B₁₂ наблюдался у 55, 70 и 73% пациенток с преэклампсией (ПЭ).

Заключение. Наблюдаемый нами дефицит отдельных микронутриентов при определенных осложнениях беременности позволяет предположить, что коррекция уровня микроэлементов на этапе прегравидарной подготовки или ранних сроках гестации позволит улучшить исходы беременности. Однако для выявления более точных патофизиологических взаимосвязей между уровнем микронутриентов и риском возникновения осложнений беременности у пациенток с ГСД и СГТ

Для цитирования:

Леффады М. Л., Старцева Н. М., Семятов С. М., Анিকেев А. С., Ковалева В. А., Газарян Л. Г., Кизима Н. Х. Особенности микронутриентного гомеостаза у женщин с гестационным сахарным диабетом, ассоциированным с субклиническим гипотиреозом. Влияние на течение и исходы беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 39-46. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-39-46>

*Корреспонденцию адресовать:

Аникеев Андрей Сергеевич, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, E-mail: keshafike@gmail.com

© Леффады М. Л. и др.

необходимы дальнейшие многоцентровые исследования.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, субклинический гипотиреоз, микроэlements, осложнения беременности

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

ORIGINAL RESEARCH

MICRONUTRIENT HOMEOSTASIS DISTURBANCES IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM: EFFECTS ON PREGNANCY AND OUTCOMES

LEMİN M. LEFFAD¹, NADEZHDA M. STARTSEVA¹, SAID M. SEMYATOV¹, ANDREY S. ANIKEEV^{1*}, VALERIA A. KOVALEVA¹, LUSINE G. GAZARYAN¹, NADIYA K. KIZIMA²

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

²Center for Biotic Medicine, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To characterize micronutrient homeostasis in women with a combination of gestational diabetes mellitus (GDM) and subclinical hypothyroidism (SCH), and to determine the significance of micronutrient imbalance in complicated pregnancies.

Material and Methods. The study analyzed 439 birth histories of patients with GDM and SCH, who underwent plasma micronutrient analysis at 12–13 weeks of gestation. The study examined the patients' anthropometric and medical history data, complications during the current pregnancy, the timing and method of delivery, and newborn conditions. Some of these indicators were compared with previously obtained plasma micronutrient levels (Al, Co, Cu, Fe and others) measured at 12–13 weeks of gestation.

Results. The analysis of micronutrient concentrations in plasma at 12–13 weeks of gestation revealed iron deficiency in 250 patients (57%), iodine deficiency in 231 patients (52.6%), cobalt deficiency in 229 patients (52.2%), vitamin B₁₂ deficiency in 285 patients (64.9%), and vitamin D deficiency in 280 patients (63.6%). Iron deficiency

was significantly more common in pregnant women with overweight and obesity than in those with normal body weight ($\chi^2 = 1.14$ and 5.32, respectively). The risk of developing iron deficiency also increased with higher body weight (1.81-fold for overweight (95% CI 1.2–2.73) and 2.07-fold for obesity (95% CI 1.11–3.86). Around 50% of patients with threatened preterm birth had cobalt deficiency and 59% of patients with anemia had iron deficiency. Selenium, calcium, and vitamin B₁₂ deficiencies were observed in 55%, 70%, and 73% of patients with preeclampsia (PE), respectively.

Conclusion. The observed deficiency of certain micronutrients in specific pregnancy complications suggests that correcting micronutrient levels during pre-conception or early gestation may improve pregnancy outcomes.

Keywords: gestational diabetes mellitus, subclinical hypothyroidism, micronutrients, pregnancy complications.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

For citation:

Lemin M. Leffad, Nadezhda M. Startseva, Said M. Semyatov, Andrey S. Anikeev, Valeria A. Kovaleva, Lusine G. Gazaryan, Nadiya K. Kizima. Micronutrient homeostasis disturbances in women with gestational diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: effects on pregnancy and outcomes. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 39-46. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-39-46>

*Corresponding author:

Dr. Andrey S. Anikeev, 6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation, E-mail: keshafike@gmail.com

© Lemin M. Leffad, et al.

Введение

Распространенность ГСД среди беременных экспоненциально увеличивается с каждым годом, что обуславливает актуальность изучения разных аспектов патогенеза и профилактики этого заболевания. Наиболее значимый фактор риска развития этого осложнения беременности – пандемия ожирения с уже существующей прегестационной инсулинорезистентностью [1].

Заболевания щитовидной железы являются вторым по распространенности эндокринным расстройством у беременных после ГСД и встречаются с частотой 2–3% (от 0,3 до 0,5% – клинически выраженный гипотиреоз, от 2 до 2,5% – СГТ) [2]. Высокая распространенность ГСД у пациенток с СГТ подтверждена многими исследованиями, также как и повышенный риск развития СГТ при ГСД, что говорит о возможной патогенетической общности заболеваний [3].

В ряде мета-анализов сообщается о ключевой роли пищевых добавок, диеты и физических упражнений в профилактике и лечении ГСД, что подчеркивает эффективность модификации образа жизни и пищевого поведения в регуляции гликемии [4, 5].

Микронутриенты – необходимый для нормального функционирования организма человека субстрат, выполняющий определенные биохимические функции. Проблема их дефицита недооценена в клинической практике: недостаток таких основных микроэлементов и витаминов, как йод, цинк, кальций, железо, витамины В₁₂ и D и др., наблюдается как минимум у двух миллиардов человек, в основном это женщины и дети из стран со средним и слабым уровнем экономического развития [6]. Однако и у жителей экономически развитых стран также присутствует латентная недостаточность микронутриентов – т. н. «скрытый голод» [7, 8, 9].

Во время беременности единственным источником микронутриентов для плода является материнский организм. Для нормального протекания гестационного процесса, здоровья матери и ребенка чрезвычайно важны такие микроэлементы, как железо, йод, кальций, магний, марганец, медь, а также витамины С, Е, D, РР (никотиновая кислота), В₁, В₂, В₆, В₉ (фолиевая кислота) и В₁₂ [10]. Имеющийся до зачатия дефицит микронутриентов может не только усугубиться с увеличением срока гестации из-за непрерывно возрастающей потребности в

энергии и питательных веществах, но и оказать негативное влияние на рост плода (задержка роста плода, низкая для гестационного возраста масса тела, врожденные пороки развития) и течение беременности (ПЭ, ГСД) [8, 9].

Цель исследования

Охарактеризовать микронутриентный гомеостаз у женщин с сочетанием гестационного сахарного диабета (ГСД) и субклинического гипотиреоза (СГТ) и значение микронутриентного дисбаланса в осложненном течении беременности.

Материалы и методы

В ходе исследования было проанализировано 439 историй родов пациенток с ГСД и СГТ, которые в сроке 12–13 недель гестации прошли исследование микронутриентного состава плазмы крови в АНО «Центр биотической медицины».

Диагноз ГСД был поставлен пациенткам в соответствии с критериями, описанными в действующих клинических рекомендациях МЗ РФ [11]. СГТ диагностировался в случае сочетания уровня тиреотропного гормона >2,5 мкМЕ/мл и повышенного титра антигипотиреоидных антител, либо при повышении уровня тиреотропного гормона >4 мкМЕ/мл и отсутствии аутоиммунного тиреоидита и/или структурной патологии щитовидной железы [12].

Нами были проанализированы: возраст, индекс массы тела (ИМТ), прибавка массы тела (ПМТ) за I триместр, структура экстрагениальных заболеваний, осложнения данной беременности, срок и метод родоразрешения, а также состояние новорожденного. Часть перечисленных показателей была сопоставлена с уровнями микронутриентов в плазме крови (Al, Co, Cu, Fe и др.), измеренными в сроке гестации 12–13 недель.

Для определения концентраций химических элементов использованы образцы сыворотки крови обследуемых, полученные с помощью центрифугирования образцов крови из локтевой вены при 1600 g в течение 10 мин. Далее образцы хранились при –70° С. В процессе прободготовки осуществлялось разведение сыворотки крови подкисленным дилуентом (рН = 2,0), в составе которого деионизированная вода, 0,07%-ная азотная кислота (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США), 0,1% Тритон X-100 (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США), 1%-ный

бутанол-1 (Merck KGaA, Darmstadt, Германия). Измерение концентраций химических элементов в сыворотке крови выполнялось методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (прибор NexION 300D Perkin Elmer, США) по стандартной методике [13]. Для контроля качества лабораторных анализов применялись сертифицированные референтные образцы плазмы крови ClinChek PlasmaContro.

Образцы волос собирались с затылочной области в количестве 0,05–0,1 г с помощью ножиц из нержавеющей стали. До проведения анализа образцы хранились в бумажных конвертах при комнатной температуре. Для дальнейшего анализа использовались проксимальные части прядей. Далее осуществлялось промывание волос в ацетоне и деионизированной воде, затем их микроволновое разложение в присутствии азотной кислоты в системе Berghof Speed Wave-4DAP-40 (Berghof Products + Instruments GmbH, 72800 Eningen, Германия) при мощности 1450 Вт и частоте 2.46 ГГц. Анализ волос на определение содержания макроэлементов и микроэлементов выполнялся методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (NexION 300D, Perkin Elmer, США).

Для оценки влияния ИМТ на баланс микронутриентов пациентки были разделены на 3 группы: с нормальной массой тела (от 18,5 до 25 кг/м², n = 179), с избыточной масса тела (ИМТ от 25 до 30 кг/м², n = 201) и ожирением (ИМТ >30 кг/м², n = 57).

Для анализа полученных результатов использовалось программное обеспечение Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics. Количественные переменные были представлены в виде медиан и межквартильных размахов, категориальные – в виде абсолютных значений и процента от общего числа пациенток в выборке. Наличие или отсутствие статистически значимой разницы в количестве пациенток с интересующим при-

знаком было подтверждено/опровергнуто при помощи критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа 439 историй родов пациенток с сочетанием таких заболеваний, как ГСД и СГТ, было установлено, что медиана возраста составила 35 лет, прегестационного ИМТ – 28 кг/м² (таблица 1).

При этом избыточный вес (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) наблюдался в 42,8% случаев, ожирение I степени (ИМТ от 30 до 35 кг/м²) – 12,5%, ожирение II степени (ИМТ от 35 до 40 кг/м²) – 0,5%. Медиана ПМТ в I триместре составила 5 кг (таблица 1). Ряд авторов подчеркивают роль избыточной ПМТ в I триместре в развитии ГСД [14, 15], однако на данный момент общепринятыми являются только нормы ПМТ за весь срок гестации в зависимости от исходного ИМТ (от 6,8 до 11,3 кг для пациенток с ИМТ >25 кг/м², от 5 до 9 кг при ИМТ >30 кг/м²) [15].

Распространенность нарушения жирового обмена (НЖО) обращает на себя внимание и при изучении структуры экстрагенитальных заболеваний (рисунок 1) – 51,1% от числа всех пациенток. Важно отметить, что ожирение является модифицируемым фактором риска как развития ГСД и СГТ, так и неблагоприятных перинатальных исходов [1, 15, 16]. Анемия до наступления беременности наблюдалась у 2,5% женщин, что чрезвычайно мало по сравнению с общепопуляционными данными (от 11 до 47%). Данное наблюдение, вероятнее всего, говорит об отсутствии прегравидарной подготовки или о низком качестве ее проведения у женщин, вошедших в исследование.

При анализе осложнений текущей беременности частота встречаемости ПЭ (28% случаев) отличается от данных, опубликованных S. Vebhoubdi-Gandevani и соавт.: ПЭ была диагностирована у 2,5% пациенток с компенсированным ГСД и 5,5% – с неконтролируемым уровнем гликемии [17]. Российские ученые сообщают о более высокой частоте ПЭ у пациенток с ГСД: от 14,9 до 21,3% [18]. УПР была диагностирована у 32% пациенток, ее патогенез при наличии СГТ и ГСД в настоящий момент окончательно не изучен [19]. У 51% пациенток в течение гестации была диагностирована анемия легкой степени. Распространенность дефицита витамина В₁₂ (64,9%) и железа (56,9%; рисунок 2) среди пациенток позволяет сделать вывод о гетерогенном характере анемии [17, 18].

Таблица 1.
Анамнестические характеристики пациенток.

Table 1.
Clinical features of patients.

Параметр / Parameter	Значение / Value
Возраст, лет (Me, Q ₁ -Q ₃) Age, years (Me, Q ₁ -Q ₃)	35 (30-37)
Прегестационный ИМТ, кг/м ² (Me, Q ₁ -Q ₃) Pregestational body mass index, kg/m ² (Me, Q ₁ -Q ₃)	28 (25,4-30,5)
ПМТ в I триместре (Me, Q ₁ -Q ₃) Weight gain in the I trimester (Me, Q ₁ -Q ₃)	5 (3-9)
Паритет (Me, Q ₁ -Q ₃) Parity (Me, Q ₁ -Q ₃)	2 (2-3)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела;
ПМТ – прибавка массы тела.

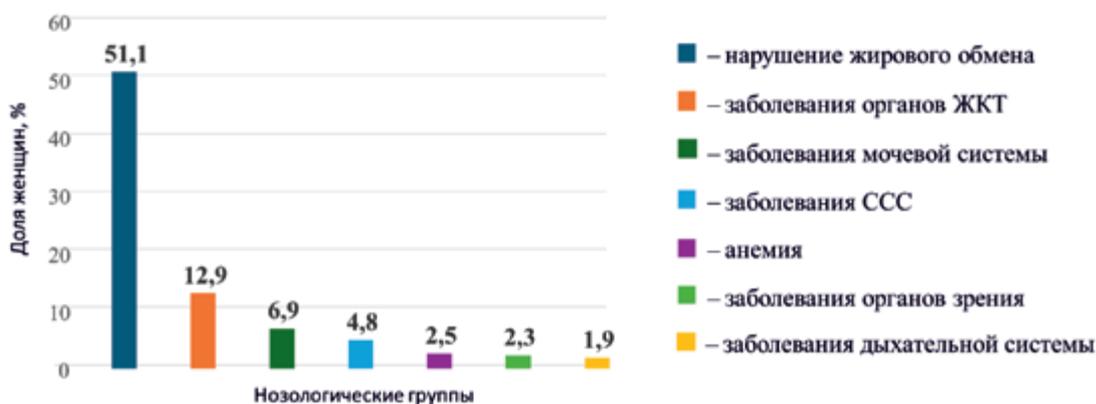


Рисунок 1. Структура экстрагенитальных заболеваний.

Figure 1. Prevalence of extragenital disorders in women with a combination of gestational diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism.

Примечания: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ССС – сердечно-сосудистая система.

Медиана срока родоразрешения составила 39 недель (таблица 2). По совокупности относительных показаний путем операции КС было родоразрешено 18% пациенток, что значительно ниже, чем в обзоре S. Behboudi-Gandevani и соавт.: 26,9% пациенток с компенсированным ГСД были родоразрешены путем КС, 33,8% – с неконтролируемым уровнем гликемии [17]. Медиана веса новорожденных составила 3600 г, при этом в 13,7% случаев отмечалась макросомия (вес при рождении 4000 г и более), что соответствует общепопуляционным показателям и говорит об удовлетворительном контроле гликемии и своевременности родоразрешения. Медиана баллов по Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения составила 9 и 9 баллов соответственно, что также является подтверждением оптимальности выбранного срока и метода родоразрешения.

При анализе концентраций микронутриентов в плазме крови в сроке гестации 12–13 недель дефицит железа был выявлен у 57% пациенток, йода – у 52,6%, кобальта – у 52,2%, вита-

Параметр / Parameter	Значение / Value
Срок родоразрешения, нед (Me, Q ₁ -Q ₃) Duration of pregnancy, weeks	39 (38–39)
Кесарево сечение (абс. знач., %) Caesarean section (n, %)	80 (18%)
Вес новорожденного, г (Me, Q ₁ -Q ₃) Newborn weight, g	3600 (3350–3750)
Макросомия (абс. знач., %) Fetal macrosomia (n, %)	59 (13,7%)
Балл по Апгар, 1 мин (Me, Q ₁ -Q ₃) Apgar Score, 1 min	9 (8–9)
Балл по Апгар, 5 мин (Me, Q ₁ -Q ₃) Apgar Score, 5 min	9 (9–10)

Таблица 2. Родоразрешение и состояние новорожденных.

Table 2. Method of delivery and the condition of newborns.

мина В₁₂ – у 64,9% и витамина D – у 63,6% (рисунок 2). О дефиците витамина D у пациенток с ГСД сообщает ряд зарубежных исследователей, однако они говорят о множестве факторов, затрудняющих оценку влияния патогенетических механизмов ГСД на уровень данного витамина (этническая принадлежность, пребывание на солнце и т. д.) [20, 21].

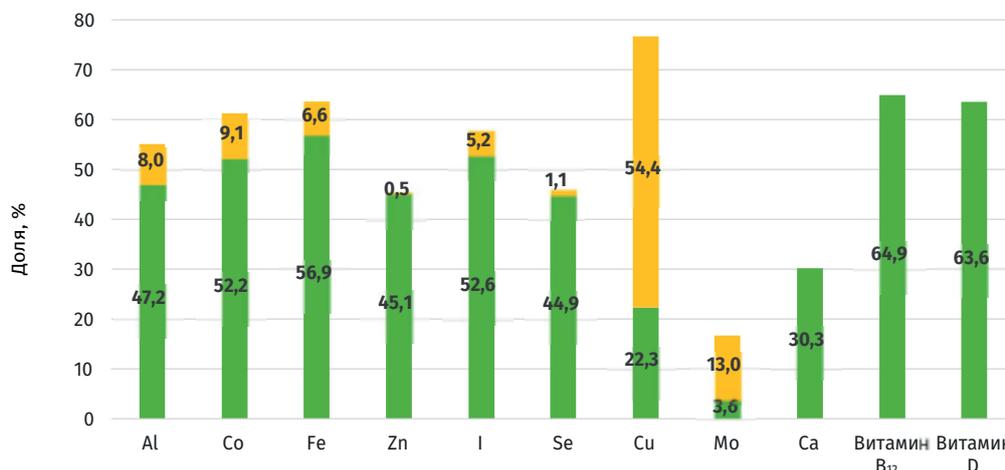


Рисунок 2. Уровни микронутриентов в плазме крови в 12–13 недель гестации.

Figure 2. Plasma level of micronutrients at 12–13 weeks of gestation.

Для изучения влияния прегестационного ИМТ на уровни микронутриентов в плазме крови пациентки были разделены на следующие группы: с недостаточной массой тела (ИМТ < 18,5 кг/м²; не была включена в анализ по причине малой численности – 2 женщины), с нормальной массой тела (от 18,5 до 25 кг/м², n = 179), с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 30 кг/м², n = 201) и ожирением (ИМТ >30 кг/м², n = 57). Различия были обнаружены только в количестве случаев дефицита железа (**рисунок 3**): статистически значимо чаще недостаток данного микронутриента наблюдался

у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, чем у женщин с нормальной массой тела ($\chi^2 = 8,14$ и $5,32$ соответственно). При этом шанс развития дефицита железа также возрастал с увеличением массы тела: в 1,81 раза при избыточной массе тела (95% ДИ 1,2–2,73) и в 2,07 раза при ожирении (95% ДИ 1,11–3,86). О данном феномене в научной литературе сообщалось и ранее: НЖО, представляющее собой хроническое воспаление, значимо увеличивает риск дефицита железа во время беременности, в особенности отягощенной ГСД [22].

Рисунок 3.

Количество пациенток с различным уровнем Fe в плазме крови (в % от числа женщин в каждой группе). *выявлены статистически значимые различия при сравнении с группой пациенток с нормальной массой тела

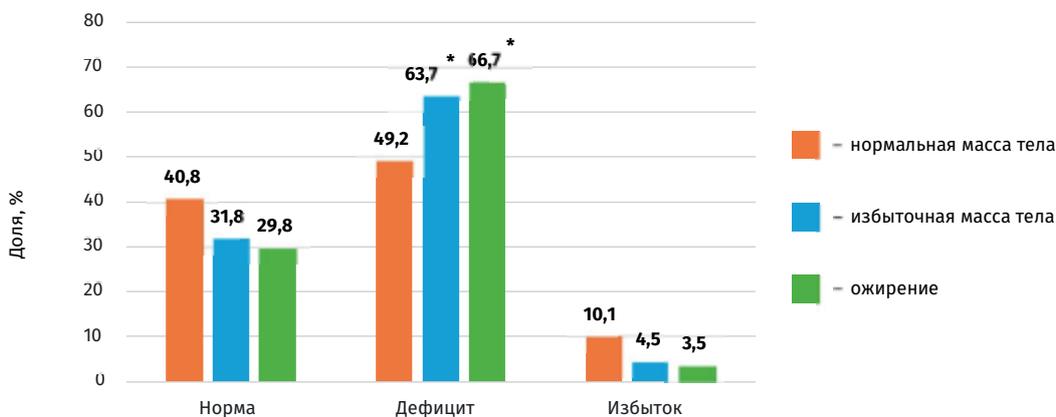


Figure 3.

Number of patients with different plasma iron level (%). *statistically significant differences as compared to the patients with normal body weight.

Анализ уровней микронутриентов у пациенток с осложнениями беременности (**таблица 3**) показал, что при УПР в 50% случаев наблюдался дефицит кобальта. У 59% пациенток с анемией был выявлен дефицит железа. При ПЭ дефицит Se, Ca и витамина B₁₂ наблюдался в 55, 70 и 73% случаев соответственно. У пациенток, родоразрешенных путем операции КС, с частотой 65% встречался дефицит железа, с частотой 61% – дефицит кальция. В группе пациенток, дети которых имели при рождении вес 4000 г и более, в 66% случаев наблюдался дефицит витамина D.

Заключение

Выявленные нами дефициты микроэлементов при определенных осложнениях беременности (например, селена, кальция и витамина B₁₂ при ПЭ) позволяют предположить, что коррекция их уровня на этапе прегравидарной подготовки или ранних сроках гестации позволит улучшить исходы беременности у пациенток с сочетанием ГСД и СГТ. Для установления точных патофизиологических механизмов, приводящих к недостатку микронутриентов, необходимо дальнейшее длительное изучение проблемы, подразумевающее, в том числе, стандартизацию методов сбора, хранения и обработки данных.

Таблица 3.

Дефициты микронутриентов при различных осложнениях беременности.

Table 3.

Micronutrients deficiencies in patients with pregnancy complications.

Осложнение беременности/ Pregnancy complication	Fe	Ca	Co	Se	Витамин B ₁₂ / Vitamin B ₁₂	Витамин D/ Vitamin D
УПР/Risk of premature birth			50%			
Анемия легкой степени/Mild anemia	59%					63%
Преэклампсия/Pre-eclampsia		70%		55%	73%	
Кесарево сечение/Caesarean section	65%	61%				
Макросомия/Fetal macrosomia						66%

Примечания: УПР – угроза преждевременных родов.

Литература :

1. Папышева О., Котайш Г., Маяцкая Т.И., Сидорова С., Третьякова Е., Девятова Е. Гестационный сахарный диабет в условиях пандемии ожирения: особенности патогенеза. *Врач.* 2019;30(1):27–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-04>
2. Singh S., Sandhu S. *Thyroid Disease and Pregnancy*. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30860720. Ссылка активна на 22.07.2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538485>
3. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019;40(3):789–824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
4. Dingena C.F., Arofikina D., Campbell M.D., Holmes M.J., Scott E.M., Zulyniak M.A. Nutritional and Exercise-Focused Lifestyle Interventions and Glycemic Control in Women with Diabetes in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2023;15(2):323. <https://doi.org/10.3390/nu15020323>
5. Mousa A., Naqash A., Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients.* 2019;11(2):443. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>
6. Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2020;12(6):1864. <https://doi.org/10.3390/nu12061864>
7. Kiely M.E., McCarthy E.K., Hennessy Á. Iron, iodine and vitamin D deficiencies during pregnancy: epidemiology, risk factors and developmental impacts. *Proc. Nutr. Soc.* 2021;80(3):290–302. <https://doi.org/10.1017/S0029665121001944>
8. Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(2):491. <https://doi.org/10.3390/nu12020491>
9. Santander Ballestín S., Giménez Campos M.I., Ballestín Ballestín J., Luesma Bartolomé M.J. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. *Nutrients.* 2021;13(9):3134. <https://doi.org/10.3390/nu13093134>
10. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Витамины и минералы: значимость приема во время беременности. *Гинекология.* 2015;17(6):27–31.
11. *Гестационный сахарный диабет. Клинические рекомендации (проект)*. Ссылка активна на 07.06.2024. https://roag-portal.ru/projects_obstetrics
12. *Гипотиреоз. Клинические рекомендации (протокол)*. Ссылка активна на 07.06.2024. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/568_gipotireoz_vzroslye.finalnaya.versiya.pdf
13. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. 22 с.
14. Hao M., Lin L. Fasting plasma glucose and body mass index during the first trimester of pregnancy as predictors of gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *Endocr. J.* 2017;64(5):561–569. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0359>
15. Orazmuradov A.A., Akhmatova A.N., Arakelyan G.A., Savenkova I.V., Minaeva A.V. Obesity and gestational weight gain in the development of gestational diabetes mellitus and its complications. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2020;8(3):86–89. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13013>
16. Uchamprina V.A., Bobrova E.I., Kandaliva V.V., Sviridova M.I., Ulyanova O.A. Hypothyroidism And Gestational Diabetes Mellitus: Is There A Relationship? *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(2):e0210. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0210>
17. Behboudi-Gandevani S., Bidhendi-Yarandi R., Panahi M.H., Vaismoradi M. The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:640004. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.640004>
18. Shaposhnikova E.V., Bazina M.I., Mentsik M.M., Shageeva E.V., Shageev T.A. Course of pregnancy and delivery in women with the disorders of carbohydrate metabolism. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(3):163–168. (In Russian). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168>
19. Леффад М.Л., Старцева Н.М., Семятов С.М., Аникеев А.С., Свиридова М.И.2, Ковалева В.А., Старцева Т.А. Гестационный сахарный диабет ассоциирован с субклиническим гипотиреозом. Материнские и перинатальные исходы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(3):17–23. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-3-17-23>
20. Parast V.M., Paknahad Z. Antioxidant Status and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: a Case-Control Study. *Clin. Nutr. Res.* 2017;6(2):81–88. <https://doi.org/10.7762/cnr.2017.6.2.81>
21. Boyle V.T., Thorstensen E.B., Mourath D., Jones M.B., McCowan L.M., Kenny L.C., Baker P.N. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br. J. Nutr.* 2016;116(8):1409–1415. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003202>
22. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Старцева Н.М., Дамирова С.Ф., Зюкина З.В., Аникеев А.С. Гестационный сахарный диабет и анемия: контрверсии патогенеза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(3):86–93. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13914>

References:

1. Papyshva O., Kotaysh GA, Lukanovskaya OB, Arakelyan GA, Savenkova IV, Zhilinkova NG, Volkova SV. Is gestational diabetes mellitus another mask of metabolic syndrome? *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]*. 2019;7(3):32–37. (In Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-04>
2. Singh S, Sandhu S. *Thyroid Disease and Pregnancy*. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30860720. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538485>. Accessed: 23 Dezember, 2022.
3. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019;40(3):789–824. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00163>
4. Dingena CF, Arofikina D, Campbell MD, Holmes MJ, Scott EM, Zulyniak MA. Nutritional and Exercise-Focused Lifestyle Interventions and Glycemic Control in Women with Diabetes in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2023;15(2):323. <https://doi.org/10.3390/nu15020323>
5. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients.* 2019;11(2):443. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>
6. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2020;12(6):1864. <https://doi.org/10.3390/nu12061864>
7. Kiely ME, McCarthy EK, Hennessy Á. Iron, iodine and vitamin D deficiencies during pregnancy: epidemiology, risk factors and developmental impacts. *Proc Nutr Soc.* 2021;80(3):290–302. <https://doi.org/10.1017/S0029665121001944>
8. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(2):491. <https://doi.org/10.3390/nu12020491>
9. Santander Ballestín S, Giménez Campos MI, Ballestín Ballestín J, Luesma Bartolomé MJ. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. *Nutrients.* 2021;13(9):3134. <https://doi.org/10.3390/nu13093134>
10. Sokur TN, Dubrovina NV. Vitamins and minerals: importance of use during pregnancy. *Gynecology.* 2015;17(6):27–31. (In Russian).
11. *Gestational diabetes mellitus: Clinical guidelines (draft)*. (In Russian). Available at: https://roag-portal.ru/projects_obstetrics. Accessed: 22 July 2024.
12. *Hypothyroidism. Clinical guidelines (protocol)*. (In Russian). Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/gipotireoz.proekt.klin_rek_3.pdf. Accessed: 22 July 2024.
13. Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Methodological recommendations. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia; 2003. 22 p. (In Russian).
14. Hao M, Lin L. Fasting plasma glucose and body mass index during the

- first trimester of pregnancy as predictors of gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *Endocr J.* 2017;64(5):561–569. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0359>
15. Orazmuradov AA, Akhmatova AN, Arakelyan GA, Savenkova IV, Minaeva AV. Obesity and gestational weight gain in the development of gestational diabetes mellitus and its complications. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2020;8(3):86–89. (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13013>
 16. Uchamprina VA, Bobrova EI, Kandaliva VV, Sviridova MI, Ulyanova OA. Hypothyroidism And Gestational Diabetes Mellitus: Is There A Relationship? *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(2):e0210. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0210>
 17. Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH, Vaismoradi M. The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:640004. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.640004>
 18. Shaposhnikova EV, Bazina MI, Mentsik MM, Shageeva EV, Shageev TA. Course of pregnancy and delivery in women with the disorders of carbohydrate metabolism. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(3):163–168. (In Russian). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168>
 19. Leffad LM, Startseva NM, Semiatov SM, Anikeev AS, Sviridova MI, Kovaleva VA, Startseva TA. Gestational diabetes mellitus associated with subclinical hypothyroidism. Maternal and perinatal outcomes. 2023;11(3):17–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-3-17-23>
 20. Parast VM, Paknahad Z. Antioxidant Status and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: a Case-Control Study. *Clin Nutr Res.* 2017;6(2):81–88. <https://doi.org/10.7762/cnr.2017.6.2.81>
 21. Boyle VT, Thorstensen EB, Mourath D, Jones MB, McCowan LM, Kenny LC, Baker PN. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration in early pregnancy and pregnancy outcomes in a large, prospective cohort. *Br J Nutr.* 2016;116(8):1409–1415. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003202>
 22. Epishkina-Minina AA, Khamoshina MB, Startseva NM, Damirova SF, Zyukina ZV, Anikeev AS. Gestational diabetes mellitus and anaemia: the contraversions of pathogenesis. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(3):86–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13914>

Сведения об авторах

Леффа́д Мохаме́д Лемин, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Вклад в статью: сбор и обработка первичных данных.

ORCID: 0000-0001-6816-3314

Старцева Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5795-2393

Семьятов Саид Мухамматович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0582-3618

Аникеев Андрей Сергеевич, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Вклад в статью: разработка концепции исследования.

ORCID: 0000-0002-4585-4646

Ковалева Валерия Андреевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Вклад в статью: статистический анализ данных, оформление статьи.

ORCID: 0009-0008-7774-4071

Газарян Лусине Гавриловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Вклад в статью: редакция текста статьи.

ORCID: 0000-0002-0355-0388

Кизима Надия Ханиевна, лаборант Центра биоэлементологии и экологии человека АНО «Центр биотической медицины» (125375, Россия, г. Москва, Большая Садовая улица, д. 16, стр. 1).

Вклад в статью: сбор и обработка первичных данных.

ORCID: 0009-0004-1760-2654

Статья поступила: 12.06.2024 г.

Поступила после доработки: 25.06.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Lemin M. Leffad, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0001-6816-3314

Prof. Nadezhda M. Startseva, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5795-2393

Prof. Said M. Semyatov, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0582-3618

Dr. Andrey S. Anikeev, MD, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-4585-4646

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

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0009-0008-7774-4071

Dr. Lusine G. Gazaryan, PhD Student, Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0355-0388

Mrs. Nadiya K. Kizima, Laboratory Assistant, Center for Biotic Medicine (16/1, Bolshaya Sadovaya Street, Moscow, 125375, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0009-0004-1760-2654

Received: 12.06.2024

Received in revised form: 25.06.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК [616.12-008.46-039+616.379-008.64]-07
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-47-56>



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ДЛИТЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК

СИНЬКОВА М. Н. *, ИСАКОВ Л. К., ПЛОТНИКОВА Е. Ю., БАРБАРАШ О. Л.

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

Резюме

Цель. Оценка эффективности длительных (пятилетних) контролируемых физических тренировок у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Материалы и методы. В исследование включено 88 пациентов с ХСН II-III функционального класса (ФК) после перенесенного ИМ и сопутствующим СД 2-го типа. Основную группу (физические тренировки) составили 42 пациента, контрольную (стандартная медикаментозная терапия) – 46 пациентов. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной медикаментозной терапии выполняли регулярные физические тренировки умеренной интенсивности по 30–60 минут как минимум 5 дней в неделю. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Оценивали частоту развития комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, экстренная реваскуляризация миокарда, острая декомпенсация ХСН), результаты оценки качества жизни по опроснику SF-36, уровень тревоги и депрессии по

опроснику HADS, уровень астении по опроснику MFI-20.

Результаты. К концу 5-летнего периода наблюдения информация была получена о 40 пациентах основной группы, 11 из которых были исключены из исследования по причине прекращения регулярных физических тренировок, и о 42 пациентах контрольной группы. Частота развития комбинированной конечной точки в основной группе составила 55,2%, в контрольной группе – 80,9% ($p=0,038$). Регулярные физические тренировки в течение 5 лет ассоциированы с более высоким качеством жизни согласно опроснику SF-36 (64,5 [63,1; 67,8] и 49,2 [48,4; 49,8], $p = 0,001$), более низким уровнем тревоги (5,8 [5,1; 7,7] и 8,0 [6,8; 9,2], $p = 0,0420$ и депрессии (2,9 [2,2; 4,2] и 10,7 [10,5; 12,3], $p = 0,001$) по HADS, меньшей выраженности общей астении по MFI-20 (9,1 [8,5; 11,2] и 15,1 [14,5; 15,4]. $p = 0,019$).

Заключение. Выполнение длительных регулярных физических тренировок пациентами с ХСН и СД 2-го типа приводит к снижению развития комбинированной конечной точки и оптимизации психологического статуса пациента.

Для цитирования:

Синькова М. Н., Исаков Л. К., Плотникова Е. Ю., Барбараш О. Л. Особенности течения заболевания и психологический статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом 2-го типа в длительном наблюдении при выполнении контролируемых физических тренировок. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 47-56. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-47-56>

*Корреспонденцию адресовать:

Синькова Маргарита Николаевна, 650056, Россия, г. Кемерово, Ворошилова ул., д. 22а, e-mail: MargoV@inbox.ru
© Синькова М. Н. и др.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, физические тренировки.

Конфликт интересов

Синькова М. Н., Исаков Л. К., Плотникова Е. Ю. декларируют отсутствие явных и по-

тенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Барбараш О.Л. – член редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина».

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

IMPACT OF CONTROLLED PHYSICAL TRAINING ON CLINICOPATHOLOGICAL AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES

MARGARITA N. SINKOVA *, LEONID K. ISAKOV, EKATERINA YU. PLOTNIKOVA, OLGA L. BARBARASH

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of long-term (five-year) supervised physical exercise in patients with chronic heart failure (CHF) following myocardial infarction (MI) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and Methods. The study included 88 patients with CHF of functional class II-III after MI and concomitant T2DM. In addition to standard medication therapy, patients in the main group (n = 42) performed regular moderate-intensity physical exercises for 30–60 minutes at least 5 days a week. The control group consisted of 46 patients who received standard medication therapy. Patients in both groups had similar clinical and demographic characteristics. After 5 years of follow-up, we assessed the incidence of a composite endpoint (death, MI, emergency myocardial revascularization, acute CHF decompensation), quality of life (measured by the SF-36 questionnaire), levels of anxiety and depression (measured by the HADS questionnaire), and levels of fatigue (measured by the MFI-20 questionnaire). By the end of the five-year observation period, data were available for 40 patients in the main group (11 patients were excluded from the study due to

discontinuation of regular physical exercise) and 42 patients in the control group.

Results. The incidence of the composite endpoint was 55.2% and 80.9% in main and control group, respectively (p = 0.038). Regular physical exercise over the five-year period was associated with a higher quality of life according to the SF-36 questionnaire (64.5 [63.1; 67.8] vs. 49.2 [48.4; 49.8], p = 0.001), lower levels of anxiety (5.8 [5.1; 7.7] vs. 8.0 [6.8; 9.2], p = 0.042) and depression (2.9 [2.2; 4.2] vs. 10.7 [10.5; 12.3], p = 0.001) according to the HADS questionnaire, and lower levels of general fatigue according to the MFI-20 questionnaire (9.1 [8.5; 11.2] vs. 15.1 [14.5; 15.4], p = 0.019).

Conclusion. Long-term regular physical exercise in patients with CHF and T2DM improves cardiovascular outcomes and psychological status of patients.

Keywords: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, physical training.

Conflict of Interest

Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov, Ekaterina Yu. Plotnikova declare no conflicts of interests. Olga L. Barbarash is an Editorial Board Member of the journal "Fundamental and Clinical Medicine".

Funding

None declared.

For citation:

Margarita N. Sinkova, Leonid K. Isakov, Ekaterina Yu. Plotnikova, Olga L. Barbarash. Impact of controlled physical training on clinicopathological and psychophysiological features of patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 47-56. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-47-56>

***Corresponding author:**

Dr. Margarita N. Sinkova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: MargoV@inbox.ru

© Margarita N. Sinkova, et al.

Введение

Физические тренировки являются обязательным компонентом вторичной профилактики пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доказано, что включение физических тренировок в программу комплексной кардиореабилитации пациентов с инфарктом миокарда (ИМ, с хронической сердечной недостаточностью) улучшает соматическое состояние пациента и оказывает положительное влияние на качество жизни [1], является эффективным методом немедикаментозной коррекции кардиометаболических рисков [2].

При этом ряд вопросов, связанных с выбором вида и режимов физических тренировок с позиции их эффективности и безопасности остаются нерешенными [3]. Анализируя отечественную и зарубежную литературу, стоит признать, что к настоящему времени данные о благоприятном эффекте интервальных физических тренировок у пациентов с ХСН немногочисленны. Срок наблюдения в таких исследованиях не превышает четырех месяцев, и анализу подвергаются лишь суррогатные конечные точки [4, 5, 6]. Еще меньше известно об эффективности и безопасности физических тренировок у больных с коморбидной патологией при длительном наблюдении [7].

Настоящее исследование является продолжением ранее оцененных краткосрочных (6 месяцев наблюдения) эффектов влияния контролируемых физических тренировок на качество жизни, коррекции психологического и соматического статуса пациентов среднего и пожилого возраста с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца с перенесенным ИМ, признаками ХСН на фоне СД 2-го типа) на амбулаторно-поликлиническом этапе. Было показано, что у пациентов, выполняющих физические тренировки, улучшаются качество жизни (опросник MOS SF-36 и Миннесотский опросник больных ХСН), показатели сна, снижаются тревога и депрессия (опросник HADS). Кроме того, был доказан антиишемический эффект физических тренировок [8].

Цель исследования

Оценка эффективности длительных (пятилетних) контролируемых физических тренировок у пациентов с ХСН на фоне перенесенного инфаркта миокарда и СД 2-го типа.

Материал и методы

В первоначальное исследование включено 88 пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) после перенесенного инфаркта миокарда и сопутствующим СД 2-го типа в возрасте от 40 до 70 лет. Основную группу «Физические тренировки» составили 42 пациента, выполнявшие контролируемые физические тренировки по разработанной программе на фоне оптимальной медикаментозной терапии [8]. Программа физических тренировок включала дозированную ходьбу до 2–10 километров ежедневно в темпе 100–110 шагов в минуту. При этом каждый из пациентов в течение всего периода наблюдения самостоятельно контролировал дальность и скорость ходьбы, исходя из своего состояния, отсутствия ангинозных приступов и того факта, что частота сердечных сокращений должна быть не более 60% от максимальной, определяемой по формуле $220 - \text{возраст пациента (в годах)}$ [10].

Контрольную группу «Стандартная медикаментозная терапия» составили 46 пациентов, получавших только медикаментозную терапию. При этом всем пациентам второй группы (а также прекратившим выполнение регулярных контролируемых физических тренировок) после окончания первоначального исследования были рекомендованы регулярные аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности по 30–60 минут как минимум 5 дней в неделю, в соответствии с клиническими рекомендациями [9].

В настоящее исследование включены пациенты ($n = 71$), принимавшие участие в первоначальном исследовании, с которыми удалось установить контакт и/или выяснить исход заболевания. Информация получена от пациентов и их родственников путем изучения медицинских карт амбулаторных и стационарных пациентов – участников исследования, а также обращений в ЗАГСы.

В группе «Физические тренировки» через 5 лет информация получена о 40 пациентах; из них только 29 пациентов после окончания первого этапа исследования продолжили выполнение контролируемых физических тренировок. Именно эти пациенты включены в настоящее исследование. Пациенты ($n = 11$), не продолжавшие физические тренировки после окончания первого этапа исследования, в настоящий анализ не включались. В группе «Стандартная медикаментозная терапия че-

рез 5 лет информация получена о 42 пациентах, которые были включены в настоящее исследование.

Учитывая вероятность того, что в группе «Физические тренировки» могли оказаться пациенты с более благоприятными клинико-демографическим статусом (возраст, ФК ХСН, ФВ ЛЖ и др.), проведен сравнительный анализ клинико-демографических характеристик (таблица 1) и медикаментозной терапии (таблица 2) в исследуемых группах на момент окончания первого этапа наблюдения. Из представленных данных видно, что группы пациентов статистически сопоставимы.

Для определения особенностей течения заболевания у пациентов групп «Физические тренировки» (n = 29) и «Стандартная медикаментозная терапия» (n = 42) проведен ретроспективный анализ течения заболевания. Признаком неблагоприятного течения заболевания

явилось развитие комбинированной конечной точки в течение 5 лет после завершения основного исследования: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, проведение коронарной реваскуляризации по экстренным показаниям, мозговой инсульт, декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации в стационар более чем на 24 часа с введением диуретиков внутривенно.

Отсутствие осложнений в виде развития комбинированной конечной точки, определено как благоприятное течение заболевания.

Для выявления симптомов депрессии и тревожности, астении, нарушений сна спустя 5 лет после окончания краткосрочного 6-месячного наблюдения всем пациентам исследуемых групп после получения Информированного согласия на включение в настоящий этап наблюдения предлагалось пройти тестирование, ко-

Таблица 1.
Основные клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование.

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

Показатель / Indicator	Группа «Физические тренировки» / Patients receiving standard medication therapy in combination with physical exercise n = 29	Группа «Стандартная медикаментозная терапия» / Patients receiving standard medication therapy n = 42	p
Возраст, лет / Age, years	61 [69 – 52]	58 [67 – 41]	0,361
Мужчины / Женщины Men / Women, n (%)	12/17 (41,4% / 58,6%)	19/23 (45,2% / 54,8%)	0,341
Инфаркт миокарда в анамнезе / Past medical history of myocardial infarction, n (%)	29 (100%)	42 (100%)	1,000
Инсульт в анамнезе / Past medical history of stroke, n (%)	2 (6,89%)	6 (14,28%)	0,146
ХСН II ФК NYHA / Chronic heart failure, New York Heart Association II functional class, n (%)	20 (68,96%)	31 (73,81%)	0,362
ХСН III ФК NYHA / Chronic heart failure, New York Heart Association III functional class, n (%)	9 (31,04%)	11 (26,19%)	0,427
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	29 (100%)	42 (100%)	1,000
Курение / Smoking, n (%)	8 (27,58%)	15 (35,71%)	0,283
Индекс массы тела / body mass index, кг/м ²	28,07 [22,89 – 32,75]	26,12 [24,89 – 31,92]	0,190
ФВ ЛЖ по ЭХО-КГ / Left ventricular ejection fraction, %	52 [43 – 62]	54 [42 – 63]	0,201
АКШ или ЧКВ в анамнезе / Coronary artery bypass graft surgery or percutaneous coronary intervention, n (%)	23 (79,31%)	36 (85,71%)	0,185

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЭХО-КГ – эхокардиография, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Группа препаратов / Drug classes	Группа «Физические тренировки» / Patients receiving standard medication therapy in combination with physical exercise n = 29	Группа «Стандартная медикаментозная терапия» / Patients receiving standard medication therapy n = 42»	p
1	2	3	4
Антиагреганты / Antiplatelet drugs, n (%)	29 (100%)	42 (100%)	1,000
Антикоагулянты / Anticoagulants, n (%)	5 (17,24%)	8 (19,04%)	0,448
β-адреноблокаторы / Beta-blockers, n (%)	27 (93,10%)	39 (92,85%)	0,672
ИАПФ/БРА / Angiotensin converting enzyme inhibitors / Angiotensin II receptor blockers, n (%)	28 (96,55%)	40 (95,23%)	0,637
Статины / Statins, n (%)	29 (100%)	41 (97,61%)	0,343
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers, n (%)	18 (62,06%)	23 (54,76%)	0,357
Диуретики / Diuretics, n (%)	20 (68,96%)	26 (61,90%)	0,263
Антагонисты альдостерона, n (%) / Aldosterone antagonists, n (%)	28 (96,55%)	42 (100%)	0,408
Сердечные гликозиды / Cardiac glycosides, n (%)	2 (6,89%)	4 (9,52%)	0,473
Антиаритмики / Antiarrhythmic agents, n (%)	3 (10,34%)	6 (14,28%)	0,272
Пероральные сахароснижающие препараты / Oral hypoglycemic drugs, n (%)	24 (82,76%)	34 (80,95%)	0,552
Препараты инсулина / Insulin	5 (17,24%)	9 (21,43%)	0,315

Примечания: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов, включенных в настоящее исследование.

Table 2. Medical therapy of patients included in the study.

торое проводилось с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) и шкалы субъективной оценки сна. Оценка качества жизни пациента проводилась с использованием опросника MOS SF-36 и Миннесотского опросника качества жизни у больных ХСН (MLHFQ). Тестирование применялось как при посещении центра пациентами, так и в ходе визитов исследователей к пациентам.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10» (StatSoft, Inc), графическое отображение результатов анализа выполнено в программе

«MS Excel 2011» (Microsoft Corporation). Проверка количественных показателей на нормальность распределения проводилась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова с коррекцией Лилефорса. Количественные показатели в случае нормального распределения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, при несоответствии распределения показателя нормальному распределению – медианой, 25 и 75 перцентилем, качественные – в виде частот (процентов).

В случаях соответствия фактического распределения показателя нормальному распределению для оценки различий количественных показателей использовались параметрические критерии: при двух группах сравнения – t-критерий Стьюдента. При несоответствии фактического распределения показателя нормальному распределению и/или неоднородности дисперсии в сравниваемых группах, ис-

пользовались непараметрические критерии, сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, сравнение двух связанных (зависимых) выборок использовали критерий Вилкоксона. Анализ различий частот в сравниваемых группах проводился критерием Хи-квадрат Пирсона. При количестве наблюдений менее 10 в какой-либо ячейке таблицы сопряженности применялся критерий Йетса.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

Таблица 3.

Частота развития конечных точек в группах наблюдения.

Table 3.

Frequency of the study endpoint in patients included in the study.

Группа / Group	Общее количество достигнутых конечных точек / Total number of endpoints reached, n		Количество пациентов, у которых наступила конечная точка за весь период наблюдения / Number of patients who have reached the endpoint during the observation period, n (%)	p
Группа «Физические тренировки» / Patients receiving standard medication therapy in combination with physical exercise n = 29	Смерть / Death	4	16 (55,2%)	0,038
	ИМ / Myocardial infarction	6		
	Экстренная реваскуляризация миокарда / Emergency myocardial revascularization	9		
	ОНМК / Stroke	5		
	Острая декомпенсация сердечной недостаточности / Acute decompensated heart failure	11		
Группа «Стандартная медикаментозная терапия» / Patients receiving standard medication therapy n = 42	Смерть / Death	9	34 (80,9%)	0,038
	ИМ / MI	11		
	Экстренная реваскуляризация миокарда / Emergency myocardial revascularization	17		
	ОНМК / Stroke	9		
	Острая декомпенсация сердечной недостаточности / Acute decompensated heart failure	20		

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

«Физические тренировки» против 49,2 [48,4; 49,8] баллов в группе «Стандартная медикаментозная терапия» (p=0,001). Кроме того, продолжение активных физических нагрузок сохраняло достигнутую разницу между группами пациентов «Физические тренировки» и «Стандартная медикаментозная терапия» по показателям физическое здоровье (PF), интенсивность боли (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное функционирование (RE), психическое здоровье (MH), качество жизни. При выполнении длительных регулярных физических тренировок отмечены более низкие показатели депрессии, достижение более высоких баллов по шкале субъек-

Результаты

При анализе частоты развития комбинированной конечной точки в группах получены данные о меньшей частоте её развития в группе «Физические тренировки». Таким образом, длительные регулярные контролируемые физические тренировки приводят к более благоприятному течению заболевания у пациентов с ХСН и СД 2-го типа (**таблица 3**).

Регулярные физические тренировки в течение 5 лет ассоциированы с более высоким уровнем качества жизни согласно опроснику MOS SF-36: 64,5 [63,1; 67,8] балла в группе

ективной оценки сна, сохранение более благоприятной самооценки по шкале HADS.

При анализе результатов тестирования по субъективной шкале оценки астении MFI-20 в группе «Физические тренировки» отмечена меньшая выраженность общей астении, физической астении и психической астении (**таблицы 4, 5**).

Таким образом, длительные контролируемые физические тренировки у пациентов с ХСН и СД 2-го типа способствуют сохранению оптимальных показателей субъективной оценки психологического статуса и качества жизни (шкала HADS, опросники MFI-20, MOS SF-36); улучшению среднего значения показателя общего здоровья (шкала MOS SF-36).

Показатель	Группа «Физические тренировки» / Patients receiving standard medication therapy in combination with physical exercise n = 29			Группа «Стандартная медикаментозная терапия» / Patients receiving standard medication therapy, n = 42			p 4-7
	До лечения / Before treatment (n = 42)	Через 6 месяцев / After 6 months of treatment (n = 42)	Через 5 лет / After 5 years of treatment (n = 25)	До лечения / Before treatment (n = 46)	Через 6 месяцев / After 6 months of treatment (n = 46)	Через 5 лет / After 5 years of treatment (n = 29)	
MOS SF-36 (баллы / scores):							
Физическое здоровье / Physical Health (PF)	41,6 [38,0; 43,7]	65,8 [61,4; 68,2]	68,4 [63,8; 69,6]	42,5 [38,7; 45,1]	48,2 [45,0; 49,9]	48,3 [45,1; 48,6]	0,001
Рольное функционирование / Role-based function- ing (RP)	33,8 [33,6; 38,2]	59,8 [59,5; 64,8]	60,1 [59,3; 64,7]	35,7 [35,2; 39,9]	45,7 [44,1; 49,5]	45,6 [45,2; 48,8]	0,091
Интенсивность боли / Pain intensity (BP)	41,3 [40,7; 42,4]	65,5 [64,7; 66,5]	65,8 [65,2; 66,8]	42,2 [41,1; 43,1]	54,3 [53,1; 56,2]	55,1 [54,9; 56,3]	0,001
Общее здоровье / General Health (GH)	36,1 [35,5; 37,5]	55,3 [54,8; 56,7]	61,5 [60,6; 62,8]	35,8 [34,5; 37,2]	39,3 [38,5; 40,7]	37,4 [36,1; 37,8]	0,001
Жизнеспособность / Vitality (VT)	42,3 [41,2; 43,2]	57,2 [56,9; 57,9]	56,3 [55,7; 57,5]	42,9 [42,1; 44,5]	49,3 [49,0; 50,9]	46,1 [45,3; 47,6]	0,001
Социальное функционирование / Social Functioning (SF)	41,8 [40,4; 43,5]	67,2 [67,2; 67,5]	61,4 [59,8; 62,4]	42,1 [41,1; 43,6]	55,5 [55,6; 55,8]	51,0 [50,1; 52,0]	0,001
Эмоциональное функционирование / Emotional Function- ing (RE)	53,1 [51,9; 54,8]	63,3 [62,0; 63,7]	67,3 [66,5; 69,0]	52,1 [51,0; 53,5]	54,5 [52,1; 55,1]	50,3 [49,4; 51,3]	0,001
Психическое здоровье /Mental Health (MH)	44,7 [42,3; 46,5]	54,9 [50,7; 57,1]	57,4 [54,6; 59,0]	45,3 [44,2; 46,6]	48,4 [46,1; 51,0]	46,1 [46,2; 47,6]	0,001
Качество жизни / Quality of life, %	44,1 [44,0; 47,1]	64,5 [64,7; 69,2]	64,5 [63,1; 67,8]	42,9 [43,0; 44,7]	53,4 [53,3; 56,3]	49,2 [48,4; 49,8]	0,001

Таблица 4.

Результаты обследования пациентов с использованием шкал для оценки качества жизни (MOS SF-36).

Table 4.

The results of the examination of patients using scales to assess the quality of life (MOS SF-36).

Прочие шкалы (баллы) / Other scales (scores):							
Тревога / Anxiety (HADS)	8,6 [8,0; 9,2]	6,5 [6,8; 6,9]	5,8 [5,1; 7,7]	8,8 [8,3; 9,1]	7,2 [6,7; 7,5]	8,0 [6,8; 9,2]	0,042
Депрессия / Depression (HADS)	11,7 [11,1; 12,4]	3,2 [2,8; 3,9]	2,9 [2,2; 4,2]	11,3 [10,6; 12,1]	10,8 [10,2; 11,8]	10,7 [10,5; 12,3]	0,001
Сон / Sleep	17,2 [11,6; 18,4]	24,8 [20,4; 25,5]	24,7 [22,4; 25,4]	17,4 [12,1; 18,8]	18,8 [14,5; 20,2]	16,2 [15,4; 17,0]	0,001
Миннесотский опросник качества жизни / Minnesota Living Heart Failure questionnaire (MLHFQ)	63,8 [63,8; 69,6]	49,3 [49,3; 54,2]	48,7 [47,1; 51,9]	64,3 [64,4; 70,3]	59,1 [59,5; 63,4]	62,4 [62,1; 63,7]	0,004
Субъективная шкала оценки астении / Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20 (баллы / scores):							
Общая астения, баллы / General asthenia, scores	13,4 [12,9; 13,7]	8,6 [8,4; 9,0]	9,1 [8,5; 11,2]	13,2 [13,1; 14,0]	12,8 [12,8; 13,4]	15,1 [14,5; 15,4]	0,034
Физическая астения, баллы / Physical asthenia, scores	13,1 [12,3; 14,1]	8,2 [7,8; 8,4]	8,0 [7,7; 8,9]	12,9 [12,2; 13,5]	12,5 [12,8; 13,1]	13,2 [10,4; 14,5]	0,023
Пониженная активность, баллы / Reduced activity, scores	12,8 [12,5; 13,8]	10,9 [11,0; 11,9]	11,3 [11,2; 12,1]	13 [13,0; 13,7]	12,8 [12,6; 12,9]	12,9 [12,2; 15,9]	0,701
Сниженная мотивация, баллы / Reduced motivation, scores	12,7 [12,6; 13,3]	11,2 [11,1; 11,9]	10,2 [9,6; 11,1]	12,8 [13,0; 13,4]	12,2 [12,0; 12,7]	12,0 [11,9; 13,1]	0,284
Психическая астения, баллы / Mental asthenia, scores	13,1 [13,6; 13,6]	9,2 [9,5; 9,5]	8,4 [8,5; 9,7]	13,2 [13,3; 13,3]	12,7 [12,8; 13,2]	11,8 [12,1; 12,6]	0,019

Таблица 5.

Результаты обследования пациентов с использованием шкал для оценки качества жизни (прочие шкалы).

Table 5.

The results of the examination of patients using scales to assess the quality of life (other scales).

Обсуждение

В настоящем исследовании уровень физической подготовки пациентов не являлся предметом изучения. Для включения в настоящее исследование (группа «Физические тренировки») было достаточно факта продолжения выполнения пациентами физических тренировок после окончания исходного исследования. Принимали и тот факт, что временный отказ от тренировок мог быть обусловлен различными субъективными и объективными причинами, в том числе и развитием конечных точек, связанных с госпитализацией.

Нами показано, что длительные (многолетние) физические тренировки у пациентов с ХСН после инфаркта миокарда и СД 2-го типа способствуют не только сохранению и дальнейшему улучшению показателей психологического статуса пациентов, но и снижают частоту развития неблагоприятных исходов заболевания.

Представленные результаты согласуются с общемировой тенденцией к увеличению интереса именно к немедикаментозным методам первичной и вторичной профилактики коморбидных пациентов с ХСН [11]. Интерес этот заключается не только в улучшении качества жизни, но и прогноза заболевания. Уникальность проведенного нами исследования заключается в: длительных (более 1 года) физических тренировках, применение которых практически отсутствует по данным мировой литературы; физических тренировках, проводимых у специфической когорты коморбидных пациентов, которые, согласно литературным данным, не исследовались в отдельных протоколах [12, 13]. Кроме того, немаловажное значение имеют доступность и отсутствие сложностей в воспроизведении

предложенной методики проведения и контроля физических тренировок в амбулаторной практике, прежде всего, непосредственно для пациентов.

Кардиореабилитация пациентов с использованием контролируемых физических тренировок, применение которых малозатратно, общедоступно и, как показало проведенное исследование, эффективно, является одной из составляющих интегрального подхода к пациенту с коморбидной патологией, безусловно, не менее важного, чем патогенетические средства медикаментозного воздействия, в том числе и при долгосрочном наблюдении. Известно, максимальная эффективность медикаментозной терапии достигается при длительном постоянном приеме определенных препаратов пациентами с хронической патологией. Логичным и постоянным, многолетним «сопровождением» патогенетической многокомпонентной терапии должны стать физические тренировки.

Заключение

Выполнение длительных, многолетних регулярных контролируемых физических тренировок пациентами с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом 2-го типа способствуют более благоприятному течению заболевания в виде снижения частоты развития комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, проведение коронарной реваскуляризации по экстренным показаниям, мозговой инсульт, декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшей госпитализации в стационар более чем на 24 часа с введением диуретиков внутривенно), а также оптимизации психологического статуса пациентов.

Литература :

1. Кокожева М.А., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Острый коронарный синдром при сахарном диабете: особенности патогенеза, течения и терапии. *Профилактическая медицина*. 2021;24(2):89–96. <https://doi.org/10.17116/profmed20212402189>
2. Lyamina N.P., Spirina G.K., Glazachev O.S. Hypoxic Conditioning in Rehabilitation and Secondary Prevention Programs in Cardiac Patients with Multimorbidity: a Review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022;21(5):78–86. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-5-78-86>
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
4. Беграмбекова Ю.Л., Ефремушкина А.Ю., Кожедуб Я.А., Смирнова Е.А., Тереховская Ю.В., Адонина Е.В., Петчина И.В., Маленкова В.Ю., Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Леявина Т.А., Куулар И.А., Хромов-Борисов Н.Н., Каранадзе Н.А. Физические тренировки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: уровень вовлеченности, а также психосоциальные, анамнестические и ятрогенные факторы, определяющие мотивацию к занятиям. *Кардиология*. 2020;60(4):18–23. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n738>

5. Велиев Г.О., Вайсман Ю.Д., Патченская И.В., Полтавская М.Г. Сравнение различных по интенсивности режимов нейромышечной электростимуляции в реабилитации пациентов пожилого возраста с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2021;61(3):23–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.3.n1457>
6. Giuliano C., Karahalios A., Neil C., Allen, J.D., Levinger I. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure – A meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017;227(15):413–423. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.023>
7. Губич Т.С., Суджаева С.Г., Казаева Н.А., Дубовик А.Ю., Сукало Т.И. Влияние различных программ физической реабилитации на толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология в Беларуси*. 2023;1(15):71–79. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.1.005>
8. Синькова М.Н., Исаков Л.К., Плотникова Е.Ю., Синьков М.А. Влияние контролируемых физических тренировок на качество жизни больных хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Дневник казанской медицинской школы*. 2018;4(22):6–11.
9. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. 2020. Ссылка активна на 31.07.2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1
10. Акопян Е.С. Нагрузки в оздоровительной тренировке взрослых: допустимые величины и способы регулирования. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2020; 8(1):106–115. <https://doi.org/10.36028/2308-8826-2019-8-1-106-115>
11. Justin L., Prince S., Merucci K., Cadenas-Sanchez C., Chaput J., Fraser B., Manyanga T., McGrath R., Ortega F., Singh B., Tomkinson G. Cardiorespiratory fitness is a strong and consistent predictor of morbidity and mortality among adults: an overview of meta-analyses representing over 20.9 million observations from 199 unique cohort studies. *Br. J. Sports Med.* 2024;58(10):556–566. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2023-107849>
12. Paluch A., Bajpai S., Ballin M., Bassett D., Buford Th., Carnethon M., Chernofsky A., Dooley E., Ekelund U., Evenson K., Galuska D., Jefferis B., Kong L., Kraus W., Larson M., Lee I., Matthews Ch., Newton R., Nordström A., Nordström P., Palta P., Patel A., Gabriel K., Pieper C., Pompeii L., Rees-Punia E., Spartano N., Vasan R., Whincup P., Yang Sh., Fulton J. Steps for Health Collaborative Prospective Association of Daily Steps With Cardiovascular Disease: A Harmonized Meta-Analysis. *Circulation*. 2023;147(2):122–131. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061288>
13. Gerlach St., Mermier Ch., Kravitz L., Degnan J., Dalleck L., Zuhl M. Comparison of Treadmill and Cycle Ergometer Exercise During Cardiac Rehabilitation: A Meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2020;101(4):690–699. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.10.184>

References:

1. Kokozheva MA, Mardanov BU, Mamedov MN. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus: features of pathogenesis, course and therapy. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(2):89–96. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed20212402189>
2. Lyamina NP, Spirina GK, Glazachev OS. Hypoxic Conditioning in Rehabilitation and Secondary Prevention Programs in Cardiac Patients with Multimorbidity: a Review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022;21(5):78–86. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-5-78-86>
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG, Badin YuV, Bakulina EV, Vinogradova NG, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Koziolova NA, Malenkova VYu, Malchikova SV, Mareev YuV, Smirnova EA, Tarlovskaya EI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4–14. (In Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
4. Begrambekova YuL, Efremushkina AYu, Kozhedub YaA, Smirnova EA, Terekhovskaya YuV, Adonina EV, Petchina IV, Malenkova VYu, Fendrikova SV, Skibitsky VV, Lelyavina TA, Kuular IA, Khromov-Borisov NN, Karanadze NA. Physical training in patients with chronic heart failure: level of involvement, as well as psychosocial, anamnestic and iatrogenic factors that determine the motivation to practice. *Kardiologiia*. 2020;60(4):18–23. (In Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n738>
5. Veliev GO, Weissman YuD, Patchenskaya IV, Poltavskaya MG. C Comparison of Different Intensity Modes of Neuromuscular Electrical Stimulation in the Rehabilitation of Elderly Patients with Decompensated Chronic Heart Failure. *Kardiologiia*. 2021;61(3):23–29. (In Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.3.n1457>
6. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, Allen JD, Levinger I. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure - A meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017;227(15):413–423. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.023>
7. Губич Т, Суджаева С, Казаева Н., Дубовик Н.Ю., Сукало Т.И. Effects of Various Physical Rehabilitation Programs on Exercise Tolerance in Patients with Chronic Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus after Coronary Artery Bypass Surgery. *Cardiology in Belarus*. 2023;1(15):71–79. (In Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.1.005>
8. Sinkova N, Isakov L, Plotnikova E, Sinkov M, et al. The Effect of Controlled Physical Training of the Quality Life of Patients With Chronic Heart Failure on the Diabetes Mellitus 2 Type. *Diary of the Kazan Medical School*. 2018;4(22):6–11. (In Russ.).
9. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. 2020. (In Russian). Available at : https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1. Accessed: 13 August, 2024.
10. Akopian E. Training Loads in Recreational Programs For Adult People: Permissible Values And Regulations Techniques. *Science and sport: current trends*. 2020;8(1):106–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.36028/2308-8826-2019-8-1-106-115>
11. Justin L., Prince S, Merucci K, Cadenas-Sanchez C, Chaput J, Fraser B, Manyanga T, McGrath R, Ortega F, Singh B, Tomkinson G. Cardiorespiratory fitness is a strong and consistent predictor of morbidity and mortality among adults: an overview of meta-analyses representing over 20.9 million observations from 199 unique cohort studies. *Br J Sports Med.* 2024;58(10):556–566. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2023-107849>
12. Paluch A, Bajpai S, Ballin M, Bassett D, Buford Th, Carnethon M, Chernofsky A, Dooley E, Ekelund U, Evenson K, Galuska D, Jefferis B, Kong L, Kraus W, Larson M, Lee I, Matthews Ch, Newton R, Nordström A, Nordström P, Palta P, Patel A, Gabriel K, Pieper C, Pompeii L, Rees-Punia E, Spartano N, Vasan R, Whincup P, Yang Sh, Fulton J; Steps for Health Collaborative Prospective Association of Daily Steps With Cardiovascular Disease: A Harmonized Meta-Analysis. *Circulation*. 2023;147(2):122–131. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061288>
13. Gerlach St, Mermier Ch, Kravitz L, Degnan J, Dalleck L, Zuhl M. Comparison of Treadmill and Cycle Ergometer Exercise During Cardiac Rehabilitation: A Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(4):690–699. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.10.184>

Сведения об авторах

Синькова Маргарита Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, Ворошилова ул., д. 22а).

Вклад в статью: идея исследования, дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-7604-5481

Исаков Леонид Константинович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, Ворошилова ул., д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи, оценка результатов исследования.

ORCID: 0000-0003-0487-3880

Плотникова Екатерина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, Ворошилова ул., д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи, коррекция статьи.

ORCID: 0000-0002-6150-1808

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, Ворошилова ул., д. 22а).

Вклад в статью: научная гипотеза, интеллектуальное руководство исследованием.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 30.07.2024 г.

Поступила после доработки: 22.08.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Margarita N. Sinkova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Ambulatory Care, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-7604-5481

Dr. Leonid K. Isakov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Ambulatory Care, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0487-3880

Prof. Ekaterina Yu. Plotnikova, MD, DSc, Professor, Department of Ambulatory Care, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6150-1808

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Received: 30.07.2024

Received in revised form: 22.08.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.142-089.843-08

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-57-65>

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АМБУЛАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ЗВЕРЕВА Т. Н.^{1,2}, САМУСЬ И. В.¹, ПРОНИНА А. А.^{1*}, ЛЯПИНА И. Н.¹¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние приверженности к различным программам амбулаторной реабилитации в первые три месяца после КШ на развитие сердечно-сосудистых событий в течение четырех лет.

Материалы и методы. Выполнена оценка влияния приверженности к программам кардиореабилитации на амбулаторном этапе на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов после процедуры открытой реваскуляризации коронарных артерий. Приверженность к кардиореабилитации оценивалась в течение трех месяцев, срок наблюдения сердечно-сосудистых составил 4 года от момента выполнения оперативного лечения.

Результаты. В течение первого года наблюдения значимых различий по эффективности и безопасности различных программ амбулаторной кардиореабилитации выявлено не было. Однако приверженность пациентов к выполнению физических тренировок статистически различалась. В течение четырех лет наблюдения было зарегистрировано большее число сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, не приверженных к физическим тренировкам. Статистически значимые

различия были выявлены по частоте возникновения инфаркта миокарда и смерти, ассоциированной с сердечно-сосудистыми событиями.

Заключение. Вопрос приверженности к рекомендациям после открытых реваскуляризационных вмешательств имеет важное значение в отношении прогноза возникновения инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти в целом. Современные методы оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе кардиореабилитации позволяют пациентам получать эффективные и безопасные физические тренировки, сопоставимые с тренировками в специализированном кардиореабилитационном кабинете под непосредственным контролем медицинского персонала.

Ключевые слова: кардиореабилитация, физические тренировки, коронарное шунтирование, сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, хроническая ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов

Зверева Т. Н., Самусь И. В., Пронина А. А., Ляпина И. Н. заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Зверева Т. Н., Самусь И. В., Пронина А. А., Ляпина И. Н. Долгосрочные результаты амбулаторной реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 57-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-57-65>

*Корреспонденцию адресовать:

Пронина Анастасия Алексеевна, 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6; E-mail: nasta60893@yandex.ru
© Зверева Т. Н. и др

ORIGINAL RESEARCH

LONG-TERM RESULTS OF OUTPATIENT REHABILITATION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

TATIANA N. ZVEREVA^{1,2}, IRINA V. SAMUS¹, ANASTASIA A. PRONINA^{1*}, IRINA N. LYAPINA¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. To assess the impact of adherence to various outpatient rehabilitation programs during the first three months after coronary artery bypass grafting (CABG) on the development of cardiovascular events over four years of follow-up.

Materials and Methods. The study evaluated the influence of adherence to outpatient cardiac rehabilitation programs on the incidence of cardiovascular events in patients following open coronary artery revascularization surgery. Adherence to cardiac rehabilitation was assessed over a three-month period, and the observation period for cardiovascular events extended to four years from the time of the surgery.

Results. During the first year of observation, we did not find significant differences in the effectiveness and safety of outpatient cardiac rehabilitation programs. However, we revealed statistically significant differences in the patient adherence to physical training. Over the four-year observation period, a higher number of cardiovascular events were recorded in the group of patients who were

non-adherent to physical training. Statistically significant differences were observed with regards to the incidence of myocardial infarction and cardiovascular death.

Conclusion. Adherence to recommendations following open revascularization procedures is crucial for the prognosis of myocardial infarction and cardiovascular death. Modern methods of providing medical care in the outpatient phase of cardiac rehabilitation enable patients to engage in effective and safe physical training comparable to those conducted in specialized cardiac rehabilitation facilities under the direct supervision of medical personnel.

Keywords: cardiac rehabilitation, physical training, coronary artery bypass grafting, cardiovascular death, myocardial infarction, ischemic heart disease.

Conflict of Interest

Tatiana N. Zvereva, Irina V. Samus, Anastasia A. Pronina, Irina N. Lyapina declare no conflicts of interests.

Funding

None declared.

For citation:

Tatiana N. Zvereva, Irina V. Samus, Anastasia A. Pronina, Irina N. Lyapina. Long-term results of outpatient rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 57-65. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-57-65>

*Corresponding author:

Dr. Anastasia A. Pronina, 6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: nasta60893@yandex.ru

© Dr. Tatiana N. Zvereva, et al.

Введение

Основной целью коронарного шунтирования (КШ) является профилактика сердечно-сосудистых осложнений и улучшение качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Помимо техники и своевременности оперативного вмешательства, большое значение имеет послеоперационная реабилитация, позволяющая пациентам полноценно вернуться к повседневной жизни и трудовой дея-

тельности. Физическая реабилитация не только способствует восстановлению мышечной силы и скорейшему восстановлению пациентов после КШ [2], но и выступает механизмом вторичной профилактики, нивелируя неблагоприятные эффекты гиподинамии, способствуя снижению веса и улучшая метаболизм жизненно важных органов [3].

Вопрос эффективности амбулаторного этапа кардиореабилитации широко изучается у

пациентов зарубежных стран [4], перенесших инфаркт миокарда или подвергшихся процедурам реваскуляризации. В Российской Федерации амбулаторная кардиореабилитация долгое время была наиболее проблемным этапом лечебного процесса ввиду отсутствия специализированных подразделений в медицинских организациях, дефицита кадров и низкой осведомленности специалистов поликлиник об эффективности и безопасности физических тренировок [5]. Однако последние годы ознаменовались активным внедрением в медицинскую среду цифровых технологий, позволяющих осуществлять консультации и дистанционно контролировать состояние здоровья. Наряду с изменением системы последипломного медицинского образования и общего повышения уровня знания кардиологов и терапевтов в вопросах кардиореабилитации телемедицинские технологии позволили обеспечить качественный амбулаторный этап кардиореабилитации пациентам после КШ [6].

В нашем исследовании представлены результаты четырехлетнего этапа наблюдения пациентов после коронарного шунтирования, получивших трехмесячный этап амбулаторной реабилитации в специализированном центре или с применением дистанционных технологий. Эффективность и безопасность применяемых технологий описаны в ранее представленных работах [7].

Цель исследования

Оценить влияние приверженности пациентов к различным программам амбулаторной реабилитации в первые три месяца после КШ на развитие сердечно-сосудистых событий в течение четырех лет.

Материалы и методы

В исследование было включено 240 пациентов, 143 из которых мужчины, подвергнутых коронарному шунтированию (КШ) в 2019–2020 годах в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и получивших в полном объеме стационарный этап реабилитации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие, одобренное комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол №22 от

24.12.2019 г.). После выписки из отделения кардиореабилитации на 30–35-й день после КШ методом случайно рандомизации пациенты были распределены на 4 группы, каждой группе была предложена соответствующая программа реабилитации.

Первая группа ($n = 51$) получала регулярные физические тренировки (ФТ) на велотренажере в кабинете реабилитации в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Тренировки включали подготовительный, основной и заключительный периоды. В подготовительный и заключительный периоды проводилось педалирование без включения нагрузки по 5 мин. Мощность основного периода определялась по данным велоэргометрической пробы как 50% от мощности пороговой нагрузки. При отсутствии изменений в состоянии пациента тренирующая нагрузка повышалась на 10 Вт до достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в диапазоне 50–75% от максимально достигнутой во время исходной нагрузочной велоэргометрии (ВЭМ). Исходная ВЭМ проводилась в день выписки из отделения кардиореабилитации. Тренировки проводились 3 раза в неделю в течение трех месяцев, продолжительностью 30 минут. Пациенты второй группы ($n = 52$) занимались 3 раза в неделю по 30 минут дозированной ходьбой самостоятельно, используя шагомер. Тренирующий темп ходьбы определялся на основании нагрузочной ВЭМ, выполненной при выписке из отделения кардиореабилитации, по формуле $P = 0,029X + 0,124Y + 72,212$, где X – пороговая мощность нагрузки (кгм/мин); Y – ЧСС на высоте нагрузки. За величину X принимали мощность последней ступени нагрузки. Пациентам рекомендовалось первые 100 м – ходьба в темпе медленнее тренирующего, затем – тренирующий темп в течение 20 минут и завершение тренировки в темпе более медленном в течение 5 минут. По результату тренировки пациенту рекомендовалось заполнить дневник тренировок и еженедельно созваниваться с сотрудниками кабинета реабилитации для обсуждения достигнутых результатов реабилитационной программы. Третья группа пациентов ($n = 57$), аналогичным образом, самостоятельно выполняла физические тренировки 3 раза в неделю с использованием шагомера, дополнительно используя монитор ЭКГ во время тренировки с последующим консультированием сотрудника

кабинета реабилитации по телефону об интенсивности и безопасности выполняемых нагрузок. Пациенты четвертой группы ($n = 59$) получили рекомендации, основанные на результатах нагрузочной ВЭМ при выписке из отделения кардиореабилитации, о необходимости выполнения физических тренировок 3 раза в неделю, не менее 30 минут, аналогично второй и третьей группам.

На этапе старта амбулаторной реабилитации (в течение 1–2 недель) часть пациентов отказались от участия в исследовании. Так, 9 человек, распределенных в группу тренировок в кабинете кардиореабилитации, сообщили о невозможности посещать занятия; 8 человек из группы самостоятельных ФТ с использованием шагомеров и заполнением дневников отказались по различным причинам (отсутствие интереса, нежелание выполнять тренировки из-за достаточной бытовой активности и пр.); 3 человека группы самостоятельных физических тренировок с использованием шагомера и контроля безопасности посредством ЭКГ-мониторинга отказались от участия в исследовании по причинам высокой технической сложности работы с ЭКГ-монитором и нежелания выполнять тренировки из-за достаточной бытовой активности. В группе, получившей лишь рекомендации по выполнению физических тренировок при выписке из стационара, только 1 пациент отказался от участия в исследовании ввиду отъезда в другой регион. Таким образом, в окончательный анализ исследования вошли 219 пациентов. В течение трех месяцев пациенты выполняли ФТ в соответствии с требованиями группы распределения, специалисты кабинета реабилитации осуществляли контроль за регулярностью, эффективностью и безопасностью программ реабилитации первой, второй и третьей групп в режиме динамического наблюдения. Контроль четвертой группы был выполнен ретроспективно со слов пациентов на очном визите в клинику через 3 месяца. По завершении трехмесячного этапа амбулаторной реабилитации пациенты, получавшие контролируемые ФТ в первой, второй и третьей группах, продемонстрировали большую приверженность к программе реабилитации: большинство пациентов из этих групп выполнили 50% и более от запланированного числа тренировок, что позволило считать их приверженными к ФТ,

в сравнении с пациентами контрольной группы, тренировавшимися самостоятельно, где большая часть пациентов выполнили менее 50% тренировочного плана и могут считаться не приверженными.

Через 3 месяца и через 1 год все пациенты были приглашены в клинику НИИ КПССЗ для выполнения рутинных осмотров кардиологом. Через 4 года выполнен телефонный контакт с пациентами или их родственниками, удалось связаться с 212 пациентами, был уточнен текущий статус здоровья, принимаемой терапии и возникновение таких состояний, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), прогрессирование стенокардии, потребовавшей чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), смерть по причине сердечно-сосудистой патологии; смерть от любой причины. Сравнение проводилось между группами контролируемых ФТ, продемонстрировавших большую приверженность, и группой контроля, выполняющих ФТ самостоятельно, руководствуясь рекомендациям, полученным при выписке из кардиохирургического отделения.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного языка R.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t -критерия Стьюдента с поправкой Холма. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Ка-

тегориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные показатели клинико-анамнестического статуса пациентов до оперативного вмешательства представлены в **таблице 1**.

Статистических различий между пациентами 1–4-й групп выявлено не было.

Показатель / Indicator	Группа тренировок на велоэргометрах / Cycle ergometer training (n = 51)	Группа домашних тренировок с шагомерами / Home workout with pedometers (n = 52)	Группа домашних тренировок с шагомерами и ЭКГ мониторингом / Home workout with pedometers and ECG monitoring (n = 57)	Группа контроля / Control group (n = 59)	P
Пол, n (%): Gender, n (%)					
Мужской / Male	28 (54,9)	31(59,6)	32 (56,1)	31 (52,5)	0,902
Женский / Female	23 (45,1)	21(40,4)	25 (43,9)	28 (47,5)	
Возраст, лет / Age, years					
Me [Q ₁ ; Q ₃]	60 [55; 65]	56 [53; 63]	61 [56; 64]	58 [54; 63]	0,201
ОТ, см / Waist size, cm					
Me [Q ₁ ; Q ₃]	95 [92; 101]	96 [89,5; 104]	94 [84; 105]	96 [94; 107]	0,592
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²					
Me [Q ₁ ; Q ₃]	27,1 [25,7; 28,7]	28 [26,4; 31,0]	27 [25; 31]	27 [24; 30,4]	0,391
Курение / Smoking, n (%)	31 (60,8)	30 (57,7)	37 (64,9)	31 (52,5)	0,585
АГ / Arterial hypertension n (%)	40 (78,4)	43 (82,7)	51 (89,5)	54 (91,5)	0,179
Наличие СД / Diabetes mellitus n (%)	10 (19,6)	15 (28,8)	16 (28,1)	10 (16,9)	0,342
Дислипидемия / Dyslipidemia n (%)	48 (94,1)	49 (94,2)	52 (91,2)	55 (93,2)	0,895
ОНМК/ТИА в анамнезе / Past medical history of acute cerebrovascular accident or transient ischemic attack, n (%)	4 (7,8)	4 (7,7)	4 (7,0)	6 (10,2)	0,933
Длительность ИБС (лет) / Duration of coronary artery disease, (years)					
Me [Q ₁ ; Q ₃]	4 [3,5]	4 [3,5]	4 [3,5]	4 [3,5]	0,996
ИМ в анамнезе / Myocardial infarction, n (%)	20 (39,2)	22 (42,3)	24(42,1)	23(38,9)	0,975
Средний ФК ХСН (по NYHA) / New York Heart Association functional class, n (%)					
0–I	27 (52,9)	28 (53,8)	27(47,4)	31(52,5)	0,903
II	23 (45,1)	20(38,5)	28(49,1)	25(42,4)	0,720
III	1 (1,9)	4 (3,5)	2(3,5)	3(5,1)	0,544
ФК стенокардии / Functional class of angina pectoris, n (%)					
I	5 (9,8)	6 (11,5)	7 (12,3)	7 (11,9)	0,980
II	34 (66,7)	31 (59,6)	33 (57,9)	32 (54,5)	0,611
III	12 (23,5)	15 (28,8)	17 (29,8)	20 (33,9)	0,549
Аневризма левого желудочка / Left ventricular aneurysm, n (%)	2 (3,9)	2(3,8)	3(5,3)	4(6,8)	0,977

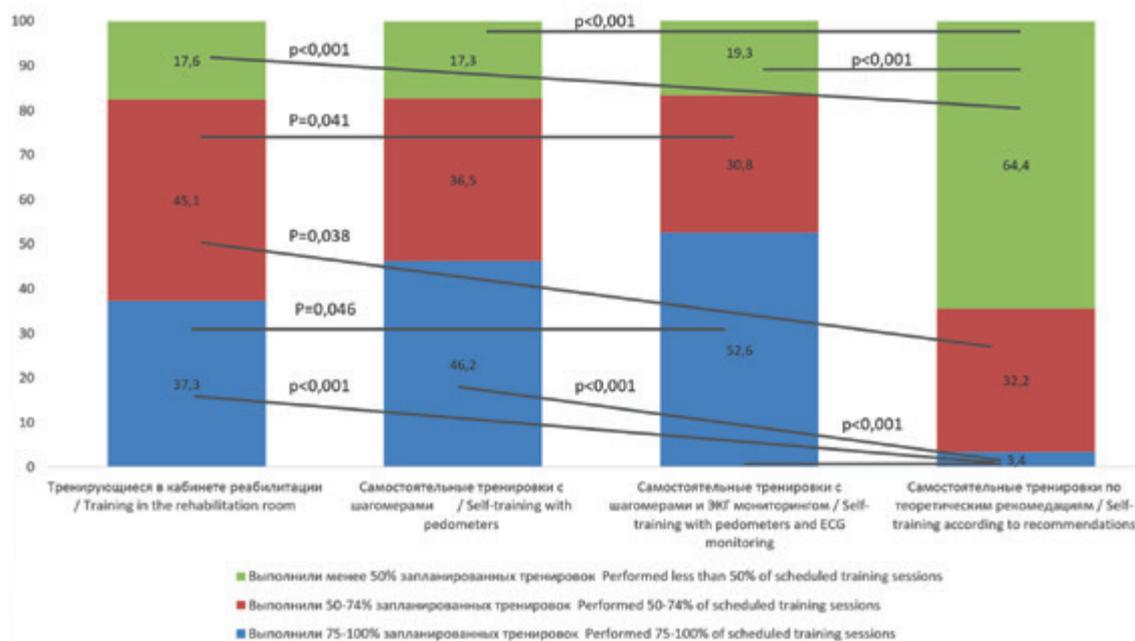
Таблица 1. Результаты обследования пациентов с использованием шкал для оценки качества жизни (прочие шкалы).

Table 1. The results of the examination of patients using scales to assess the quality of life (other scales).

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – тромбоэмболическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

Рисунок 1. Приверженность к выполнению физических тренировок в течение трех месяцев на амбулаторном этапе реабилитации.

Figure 1. Compliance to perform physical training during three months of outpatient rehabilitation.



Через 3 месяца после выписки из кардиохирургического стационара все пациенты сохраняли хорошее самочувствие, каких-либо клинически значимых событий выявлено не было. Однако обращала на себя внимание различная степень приверженности к физическим тренировкам в группах. Так, большую приверженность продемонстрировали пациенты, реабилитировавшиеся на амбулаторном этапе самостоятельно с использованием шагомеров и контролем ЭКГ, имевшие возможность регулярных телефонных контактов с сотрудниками кабинета реабилитации. Статистически сопоставимые результаты продемонстрировали и пациенты, тренирующиеся в кабинете реабилитации и выполняющие физические тренировки самостоятельно с использованием шагомеров (**рисунок 1**). Статистически значимо отличалась группа, выполнявшая физические тренировки самостоятельно, руководствуясь теоретическими рекомендациями, полученными при выписке из стационара.

Через год после КШ статистически значимых различий по произошедшим событиям выявлено не было. Всего было зарегистрировано шесть случаев прогрессирования ИБС, потребовавших госпитализации, и один случай ИМ. В группе, тренирующейся в кабинете реабилитации и в домашних условиях с шагомерами и контролем ЭКГ, было зарегистрировано по два случая прогрессирования стенокардии, потребовавших госпитали-

зации и выполнения ЧКВ, по одному случаю прогрессирования стенокардии было зарегистрировано в группе домашних тренировок с шагомерами, без ЭКГ-мониторинга и в группе контрольного наблюдения. В группе контрольного наблюдения был зарегистрирован один случай ИМ с госпитализацией на третьи сутки.

Через четыре года после завершения трехмесячного этапа тренировок всем пациентам или их родственникам был выполнен телефонный звонок, удалось получить информацию о 212 пациентах. В группах, продемонстрировавших высокую приверженность к физическим тренировкам на амбулаторном этапе первые 3 месяца после КШ ($n = 157$), за четыре года зарегистрировано 4 случая инфаркта миокарда против 6 ($p = 0,025$) в группе самостоятельных тренировок по теоретическим рекомендациям, полученным при выписке из отделения кардиореабилитации ($n = 55$). Статистически значимых различий по количеству зарегистрированных ОНМК выявлено не было: в группе комплаентных к физическим тренировкам 1 vs 2 ($p = 0,177$), в группе некомплаентных, как и по количеству случаев прогрессирующей стенокардии, потребовавшей чрескожного коронарного вмешательства, – 7 vs 5 ($p = 0,313$) соответственно. Статистически значимые различия были выявлены по количеству смертей как от сердечно-сосудистых причин – 4, так и от других событий – 6 в группе

пациентов, комплаентных к физическим тренировкам в первые 3 месяца после КШ, против 7 ($p = 0,010$) и 7 ($p = 0,046$) – в группе некомплаентных соответственно.

Обсуждение

Физическая реабилитация пациентов после КШ имеет несколько точек приложения: как необходимое условие для возврата к бытовой и профессиональной деятельности и как элемент вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на организационные сложности обеспечения амбулаторного этапа реабилитации, накоплен немалый опыт применения ФТ после ИМ, ЧКВ и КШ. Так Кокрейновский мета-анализ опубликованный Anderson L, et al. в 2016 году и включавший 14486 пациентов, продемонстрировал достоверное снижение сердечно-сосудистых событий и частоты повторных госпитализаций у пациентов, выполняющих регулярные ФТ от 1 до 12 месяцев, но не показал влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность [8], в то время как крупномасштабное исследование GOSPEL, проводимое в Италии в 2008 г., отметило достоверно меньшее число общей и сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов, получавших регулярные контролируемые ФТ после ИМ. Однако различий по частоте возникновения комбинированных конечных точек, включавших нефатальный ИМ, ОНМК, острые формы ИБС, потребовавшие ЧКВ, выявлено не было [9]. Исследование, выполненное в НИИ КПССЗ, демонстрирует эффективность различных программ контролируемых ФТ после КШ, наглядно подтверждая важность фактора приверженности в выполнении ФТ, которая может быть достигнута применением современных технологий дистанционного наблюдения за состоянием пациентов. Группа контроля, не имевшая возможности регулярного контакта с медицинскими работниками, продемонстрировала низкую приверженность к выполнению ФТ и, впоследствии, большее количество сердечно-сосудистых событий в течение четырех лет наблюдения.

Группы, тренировавшиеся в кабинете реабилитации под непосредственным контролем медицинского персонала и выполнявшие ФТ с применением шагомеров, а также с регистрацией ЭКГ в период тренировок, и контактиру-

ющие с сотрудниками кабинета реабилитации на регулярной основе, продемонстрировали значимо большую приверженность к выполнению плана программы реабилитации. Стоит отметить, что максимальная приверженность была зарегистрирована в группе, тренировавшейся с применением шагомеров в качестве контроля выполнения физической нагрузки и регистрацией ЭКГ, как элемента контроля безопасности, и имевшей возможность регулярных, после каждой выполненной тренировки, телефонных контактов с сотрудниками кабинета реабилитации. Можно предположить, что возможность непосредственного общения с врачом является дополнительным стимулом к выполнению ФТ. Однако возможность посещения кабинета кардиореабилитации в установленное время не показала такой же приверженности пациентов, как программы контролируемых дистанционных тренировок, вероятно из-за фактора расписания и необходимости приезжать в медицинскую организацию.

Удобство, эффективность и безопасность амбулаторных программ дистанционных контролируемых тренировок открывает новые горизонты решения проблемы третьего этапа кардиореабилитации, давая возможность получить полноценное восстановление после открытой реваскуляризации пациентам, проживающим на удаленных территориях или, в силу других причин, не имеющих возможности регулярного посещения медицинских организаций, выполняющих реабилитацию кардиологических пациентов.

Заключение

Вопрос приверженности к рекомендациям после открытых реваскуляризационных вмешательств имеет важное значение в отношении прогноза возникновения инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти в целом. Современные методы оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе кардиореабилитации позволяют пациентам получать эффективные и безопасные физические тренировки, сопоставимые с тренировками в специализированном кардиореабилитационном кабинете под непосредственным контролем медицинского персонала.

Литература:

1. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчури Р.С., Алекаян Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Габинский Я.Л., Галаявич А.С., Глезер М.Г., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Гринштейн Ю.И., Давидович И.М., Ежов М.В., Карпов Р.С., Кореннова О.Ю., Космачева Е.Д., Кошельская О.А., Кухарчук В.В., Лопатин Ю.М., Миронов В.М., Марцевич С.Ю., Миролюбова О.А., Михин В.П., Недошивин А.О., Олейников В.Э., Панов А.В., Панченко Е.П., Перепеч Н.Б., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Протасов К.В., Савенков М.П., Самко А.Н., Скибицкий В.В., Соболева Г.Н., Шалаев С.В., Шапошник И.И., Шевченко А.О., Шевченко О.П., Ширяев А.А., Шляхто Е.В., Чумакова Г.А., Якушин С.С. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11:201–250. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
2. McGee S.L., Hargreaves M. Exercise adaptations: molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16(9):495–505. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0377-1>
3. Valenzuela P.L., Ruilope L.M., Santos-Lozano A., Wilhelm M., Kränkel N., Fiuza-Luces C., Lucia A. Exercise benefits in cardiovascular diseases: from mechanisms to clinical implementation. *Eur. Heart J.* 2023;44(21):1874–1889. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad170>
4. Goel K., Lennon R.J., Tilbury R.T., Squires R.W., Thomas R.J. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 2011;123(21):2344–52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983536>
5. Барбараш О.Л., Помешкина С.А., Артамонова Г.В. Реалии и перспективы развития реабилитации пациентов после коронарного шунтирования в России. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(4):5–15. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-5-15>
6. Зверева Т.Н., Пронина А.А., Бабичук А.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Факторы, определяющие готовность пациента с ишемической болезнью сердца к использованию телемедицинских технологий для реабилитации: проспективное когортное исследование. *CardioСomатика*. 2023;14(4):223–232. <https://doi.org/10.17816/CS326139>
7. Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Каспаров Э.В., Беззубова В.А., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ эффективности контролируемых и домашних физических тренировок амбулаторного этапа реабилитации после коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(2):40–49. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-40-49>
8. Anderson L., Oldridge N., Thompson D.R., Zwisler A.D., Rees K., Martin N., Taylor R.S. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.044>
9. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Marchioli R., Maggioni A.P., Balestroni G., Ceci V., Chieffo C., Gattone M., Griffo R., Schweiger C., Tavazzi L., Urbinati S., Valagussa F., Vanuzzo D.; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch. Intern. Med.* 2008;168(20):2194–204. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.20.2194>

References:

1. Barbarash OL, Karpov YUA, Kashtalap VV, Boschenko AA, Ruda MM, Akchurin RS, Alekyan BG, Aronov DM, Belenkov YUN, Boytsov SA, Boldueva SA, Bubnova MG, Vasjuk YUA, Gabinsky YAL, Galyavich AS, Glezer MG, Golubev EP, Golukhova EZ, Grinshtein YUL, Davidovich IM, Ezhov MV, Karpov RS, Korennova OYU, Kosmacheva ED, Koshelskaya OA, Kukharchuk VV, Lopatin YUM, Mironov VM, Martsevich SYU, Mirolyubova OA, Mikhin VP, Nedoshivin AO, Oleinikov VE, Panov AV, Panchenko EP, Perepetch NB, Petrova MM, Pozdnyakov YUM, Protasov KV, Savenkov MP, Samko AN, Skibitsky VV, Soboleva GN, Shalaev SV, Shaposhnik II, Shevchenko AO, Shevchenko OP, Shiryayev AA, Shlyakhto EV, Chumakova GA, Yakushin SS. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian journal of cardiology*. 2020;11:201-250. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
2. McGee SL, Hargreaves M. Exercise adaptations: molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(9):495–505. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0377-1>
3. Valenzuela PL, Ruilope LM, Santos-Lozano A, Wilhelm M, Kränkel N, Fiuza-Luces C, Lucia A. Exercise benefits in cardiovascular diseases: from mechanisms to clinical implementation. *Eur Heart J*. 2023;44(21):1874–1889. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad170>
4. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 2011;123(21):2344–2352. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983536>
5. Barbarash OL, Pomeshkina SA, Artamonova GV. Actual and promising development aspects in rehabilitation of patients after coronary bypass grafting in Russia. *Siberian Medical Review*. 2019;(4):5–15. (In Russian). <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-5-15>
6. Zvereva TN, Pronina AA, Babichuk AV, Pomeshkina SA, Barbarash OL. Factors determining the readiness of a patient with coronary artery disease to use telemedicine technologies for rehabilitation: prospective cohort study. *Cardiosomatics*. 2023;14(4):223–232. (In Russian). <https://doi.org/https://doi.org/10.17816/CS326139>
7. Pomeshkina SA, Loktionova EB, Kasparov EV, Bezzubova VA, Shibanova IA, Barbarash OL. Comparative analysis of efficiency of supervised and home-based physical trainings in the outpatient cardiac rehabilitation program in patients after coronary artery bypass grafting. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(2):40–49. (In Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-40-49>
8. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.044>
9. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2194–204. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.20.2194>

Сведения об авторах

Зверева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, начальник научно-образовательного отдела ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6); доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (650056, Россия, г. Кемерово, улица Ворошилова, д. 22а)

Authors

Dr. Tatiana N. Zvereva, MD, PhD, Head of the Research and Educational Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation); Associate Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2233-2095

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-2233-2095

Самусь Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих 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: статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0002-3293-5746

Пронина (Потапенко) Анастасия Анатольевна, аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: набор материала, ведение первичной базы данных.

ORCID: 0000-0003-1135-7673

Ляпина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6).

Вклад в статью: поиск и анализ литературы, редакция статьи.

ORCID: 0000-0002-4649-5921.

Статья поступила: 03.05.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Dr. Irina V. Samus, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Modeling of Management Technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-3293-5746

Dr. Anastasia A. Pronina, MD, PhD Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-1135-7673

Dr. Irina N. Lyapina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cardiovascular Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, 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: 0000-0002-4649-5921

Received: 03.05.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.3-06:618.14-002

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-66-73>

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

ТИЩЕНКО Е. Н.^{1*}, АРТЫМУК Н. В.², ЗОТОВА О. А.¹, ДАНИЛОВА Л. Н.²¹ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева», г. Кемерово, Россия²ФБГОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить особенности течения беременности и родов у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (ЭАБ).

Материалы и методы. Дизайн исследования: ретроспективное, «случай-контроль». В исследование включено 115 женщин с гистологически верифицированным эндометриозом (I группа) и 250 женщин без этого заболевания (II группа). Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 20. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1 – Q3) с использованием критерия Манна – Уитни. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты. У пациенток с ЭАБ беременность статистически значимо чаще осложнялась предлежанием плаценты относительно пациенток группы сравнения – у 6 (5,2%) и 3 (1,2%) ($p = 0,031$). Пациентки с ЭАБ родоразрешены путем операции кесарева сечения в 49,6%, без ЭАБ – в 13,2% ($p < 0,001$). Роды у рожениц с ЭАБ статистически значимо чаще, чем у пациенток без ЭАБ, осложнялись слабостью родовой деятельности – в 7,0% и 6 (2,4%) ($p = 0,043$); задержкой частей после-

да/плодных оболочек – в 4,3% и 1 (0,4%) ($p = 0,013$), гипотоническим кровотечением – в 3,5% и 1 (0,4%) ($p = 0,036$). Исходы беременности и родов (состояние новорожденных) у женщин в I и II группах: вес новорожденного, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте, срок выписки из стационара, статистически значимо между группами не различались.

Заключение. Для пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием характерно осложненное течение беременности и родов с более высокой частотой предлежания плаценты, аномалий родовой деятельности, гипотонического кровотечения, задержки частей плаценты и плодных оболочек, родоразрешения путем операции кесарева сечения, что требует разработки лечебно-профилактических мероприятий для предупреждения этих осложнений. Необходимы дальнейшие расширенные исследования в этом направлении.

Ключевые слова: эндометриоз-ассоциированное бесплодие, осложнения беременности и родов, предлежание плаценты, задержка частей плаценты, гипотоническое кровотечение.

Конфликт интересов

Тищенко Е.Н., Зотова О.А., Данилова Л.Н. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи; Артымук Н.В. – член редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина».

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Тищенко Е. Н., Артымук Н. В., Зотова О. А., Данилова Л. Н. Исходы беременностей и родов у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 66-73. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-66-73>

*Корреспонденцию адресовать:

Тищенко Екатерина Николаевна, 650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 22, E-mail: Vaulina.en@mail.ru,

© Тищенко Е. Н. и др.

ORIGINAL RESEARCH

MATERNAL AND NEWBORN OUTCOMES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

EKATERINA N. TISHCHENKO^{1*}, NATALIA V. ARTYMU², OLGA A. ZOTOVA¹, LARISA N. DANILOVA²¹Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To identify the characteristics of pregnancy and childbirth in women with endometriosis-associated infertility (EAI).

Materials and Methods. Here we performed retrospective case-control study which included 115 women with histologically verified endometriosis and 250 women without this condition. Statistical analysis was conducted using the IBM SPSS Statistics 20 software package. The data distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative data are presented as median (Me) and interquartile range (Q1 – Q3) using the Mann-Whitney test. The level of statistical significance for testing the null hypothesis was set at $p < 0.05$.

Results. Pregnancy in patients with EAI was statistically significantly more often complicated by placenta previa compared to the control group: 6 (5.2%) versus 3 (1.2%) ($p = 0.031$). Patients with EAI were delivered via cesarean section in 49.6% of cases, compared to 13.2% in those without EAI ($p < 0.001$). Labor in women with EAI was statistically significantly more often complicated by uterine inertia (hypotonic labor, 7.0% versus 2.4% in those

without EAI, $p = 0.043$), retained placenta (4.3% vs 0.4%, $p = 0.013$); and hypotonic bleeding (3.5% vs 0.4%, $p = 0.036$). Maternal and neonatal outcomes including birth weight, Apgar scores at 1 and 5 minutes, and the duration of hospital stay did not differ significantly between the groups.

Conclusions. Patients with EAI are characterized by a complicated course of pregnancy and childbirth with a higher incidence of placenta previa, abnormal labor, hypotonic bleeding, retained placenta, and cesarean delivery. Hence, the development of respective therapeutic and preventive measures is required to prevent these complications.

Keywords: endometriosis-associated infertility, maternal and newborn outcomes, placenta previa, retained placenta, hypotonic bleeding.

Conflict of Interest

Ekaterina N. Tishchenko, Olga A. Zotova, Larisa N. Danilova declare no conflict of interests for this article; Natalia V. Artymuk is an Editorial Board Member of the journal «Fundamental and Clinical Medicine».

Funding

None declared.

[◀ English](#)

For citation:

Ekaterina N. Tishchenko, Natalia V. Artymuk, Olga A. Zotova, Larisa N. Danilova. Maternal and newborn outcomes with endometriosis-associated infertility. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 66-73. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-66-73>

*Corresponding author:

Dr. Ekaterina N. Tishchenko, 22, Oktyabrsky Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation, E-mail: Vaulina.en@mail.ru

© Ekaterina N. Tishchenko, et al.

Введение

Эндометриоз – многофакторное пролиферативное доброкачественное заболевание, характерное для женщин фертильного возраста с частотой встречаемости 6–10% [1–4]. Согласно литературным данным, каждая четвертая женщина (23,6%) с эндометриозом страдает привычным невынашиванием, а у большинства из них (97,2%) беременность прерывается

в I триместре. Также показано, что привычное невынашивание у восьми женщин из десяти (79%) бывает следствием именно эндометриозной болезни [2].

Наиболее распространенными симптомами эндометриоза являются: бесплодие, дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния и болезненная дефекация [3–6].

Патофизиология эндометриоза остается малоизученной. Все больше данных появляется в

подтверждение значимого влияния эндометриоза как на снижение фертильности, так и на исход беременности [2, 5–7].

Нормальное течение беременности, обусловлено успешным прохождением определенных этапов: имплантация, плацентация, ремоделирование маточных сосудов. У женщин, страдающих эндометриозом, течение беременности может протекать с осложнениями, что может быть связано с резистентностью эндометрия к действию прогестерона, воспалительными процессами на эндометриальном и системном уровнях, недостаточной сократимостью матки, дисрегуляцией иммунных процессов [1, 7–9].

Согласно ранее проведенным исследовательским работам, у пациенток с эндометриозом повышен риск формирования предлежания плаценты [3, 7–10], развития преэклампсии [5, 6, 9–10], гестационного сахарного диабета [3, 6, 9, 12], выкидыша [4, 6, 9, 10] и преждевременных родов [3, 8–12], а также родоразрешения путем операции кесарева сечения [3; 4; 9; 10; 12]. Кроме того, новорожденные у женщин с эндометриозом имеют повышенный риск недоношенности и маловесности к сроку гестации [4–6, 8, 10, 12]. Тем не менее, сведения об исходах беременности и родов у женщин с гистологически подтвержденным эндометриоз-ассоциированным бесплодием ограничены.

Цель исследования

Выявить особенности течения беременности и родов у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное, «случай-контроль». В исследование включено 115 женщин с гистологически верифицированным эндометриозом (I группа) и 250 женщин без этого заболевания (II группа). Критерии включения в I группу: бесплодие в анамнезе; гистологически подтвержденный диагноз эндометриоза; послеродовый период; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в I группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет; бесплодие в анамнезе, обусловленное мужским или иммунологическим фактором, хронической ановуляцией, непроходимостью маточных труб; идиопатическое бесплодие; послеродовый период > 42 дней; отказ пациентки от участия в исследовании.

Критерии включения во II группу: послеро-

довый период; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения во II группу: эндометриоз-ассоциированное бесплодие в анамнезе, возраст моложе 18 и старше 45 лет; послеродовый период > 42 дней; отказ пациентки от участия в исследовании.

Средний возраст пациенток I группы составил 32,0 [26,0; 33,0] лет, II группы – 30,0 [29,0; 35,0] лет ($p < 0,001$). В I и II группах преобладали пациентки с высшим образованием 83,3% и 57,6% ($p < 0,001$) соответственно. В структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток I группы статистически значимо чаще относительно II группы регистрировались заболевания эндокринной системы – у 29 (25,2%) и 41 (16,4%) ($p = 0,047$) и болезни органов пищеварения – у 50 (20,0%) и 9 (7,8%) ($p = 0,003$). Возраст менархе в I группе был 13,0 [12; 14] лет, во II группе – 13,0 [12,0; 14,0] ($p = 0,555$). Возраст начала половой жизни также статистически не различался между группами: в I группе – 18,0 [17,0; 19,0] лет, во II группе – 18,0 [17,0; 19,0] лет ($p = 0,833$). Менструальный цикл был регулярным в I группе – у 88,7%, во II группе – у 94,0% ($p = 0,722$); дисменорея в I группе зарегистрирована у 38,3%, во II группе – у 0,4% женщин ($p < 0,001$).

Бесплодие в анамнезе было у всех женщин I группы со средней продолжительностью 3,0 года \pm 2,0 года. Первичное бесплодие преобладало и было зарегистрировано у 53,9%, вторичное – у 46,1% исследуемых.

Всем пациенткам I группы проводилось оперативное лечение по поводу эндометриоз-ассоциированного бесплодия (ЭАБ). Для оценки тяжести наружного генитального эндометриоза была использована пересмотренная классификация американского общества фертильности R-AFS (1996г). I стадия эндометриоза выявлена у 17,4 % женщин, II – 15,7%, III – 37,4%, IV – у 16,5 % женщин. Минимальная сохраненная функция (Least function score, LF) у пациенток с ЭАБ составила в среднем $12,8 \pm 5,6$ баллов. Индекс фертильности (EFI) в среднем составил $6,7 \pm 2,6$ баллов.

Данные об особенностях течения беременности и родов были получены путем выкопировки из истории родов пациенток. Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 20. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные дан-

ные представлены медианой (Me) и межквартильным размахом ($Q_1 - Q_3$), т.к. распределение величин в группах отличается от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким количественным признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равен-

стве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$.

Результаты

Структура осложненного течения беременности у пациенток I и II группы представлена в **таблице 1**.

Осложнение / Complication	I группа / Patients with endometriosis (n = 115), n (%)	II группа / Patients without endometriosis (n = 250), n (%)	p
Гестационный СД / Gestational diabetes mellitus	6 (5,2%)	32 (12,8%)	0,666
Преэклампсия / Pre-eclampsia	6 (5,2%)	18 (7,2%)	0,536
Предлежание плаценты / Placenta previa	6 (5,2%)	3 (1,2%)	0,031
Холестаз / Cholestasis	2 (1,7%)	2 (0,8%)	0,593
Задержка роста плода / Fetal growth restriction	13 (11,3%)	18 (7,2%)	0,225
Угрожающие преждевременные роды / Threatened premature birth	51 (44,3%)	90 (36,0%)	0,128
ОРЗ / Acute respiratory diseases	11 (9,6%)	75 (30,0%)	< 0,001
Герпес / Herpes	8 (7,0%)	6 (2,4%)	0,043
Вагинит неспецифический / Nonspecific vaginitis	24 (20,9%)	81 (32,4%)	0,024

Таблица 1.

Структура осложненного течения беременности у пациенток I и II группы.

Table 1.

Causes behind the complicated course of pregnancy in patients with and without endometriosis.

У пациенток с эндометриозом беременность статистически значимо чаще осложнялась предлежанием плаценты относительно пациенток группы сравнения – у 6 (5,2%) и 3 (1,2%) ($p = 0,031$), а также рецидива герпетической инфекции (ВПГ) – у 8 (7,0%) и 6 (2,4%) ($p = 0,043$).

Кроме того, у пациенток I группы имела тенденция к более высокой частоте задержки роста плода (ЗРП) и угрожающим преждевременным родам. При этом пациентки с ЭАБ имели меньшую частоту ОРВИ – 11 (9,6%) и 75 (30,0%) ($p < 0,001$), вульвовагинита – 24

(20,9%) и 81 (32,4%) ($p = 0,024$) при беременности.

Согласно полученным данным, у пациенток с эндометриозом роды по структуре: своевременные – 90,6%, преждевременные – 7,8%, запоздалые – 1,6%, в группе контроля: 63,3% и 36,4% соответственно ($p < 0,001$). Средний срок родоразрешения не различался между группами и составил в I и II группах – 39,0 [38,0; 40,0] и 39,0 [38,0; 40,0] недель соответственно ($p = 0,812$).

Особенности течения родов у пациенток I и II группы представлены в **таблице 2**.

Осложнение / Complication	I группа / Patients with endometriosis (n = 115), n (%)	II группа / Patients without endometriosis (n = 250), n (%)	p
Кесарево сечение / Cesarean section	57 (49,6%)	33 (13,2%)	< 0,001
Осложненное течение родов			
ПРПО / Premature rupture of membranes	46 (40,0%)	101 (40,4%)	0,336
Слабость родовой деятельности / Weakness of labor	8 (7,0%)	6 (2,4%)	0,043
Дистоция плечиков / Shoulder dystocia	0	1 (0,4%)	1,00
Дистресс плода / Fetal distress	2 (1,7%)	0	0,099
Дискоординация родовой деятельности / Abnormal uterine action	6 (5,2%)	10 (4,0%)	0,591
Задержка частей последа / Retained placenta	5 (4,3%)	1 (0,4%)	0,013
Гипотоническое кровотечение / hypotensive bleeding	4 (3,5%)	1 (0,4%)	0,036
Травматизм / Maternal birth injury	2 (1,7%)	0	0,099
Вакуум-экстракция / Vacuum extraction	3 (2,6%)	1 (0,4%)	0,094
Эпизио/перинеотомия / Episiotomy	15 (13,0%)	96 (38,0%)	< 0,001
Пособие при тазовом предлежании / Breech presentation	2 (1,7%)	0	0,099

Таблица 2.

Особенности течения родов и послеродового периода у пациенток I и II группы.

Table 2.

Complications of delivery and postpartum period in patients with and without endometriosis.

Пациентки с ЭАБ родоразрешены путем операции кесарева сечения в 49,6%, без ЭАБ – в 13,2% ($p < 0,001$).

Роды у рожениц с ЭАБ статистически значимо чаще, чем у пациенток без ЭАБ осложнялись слабостью родовой деятельности – в 7,0% и 6 (2,4%) ($p = 0,043$); задержкой частей

последа/плодных оболочек – в 4,3% и 1 (0,4%) ($p = 0,013$), гипотоническим кровотечением – в 3,5% и 1 (0,4%) ($p = 0,036$).

Исходы беременности и родов (состояние новорожденных) у женщин в I и II группах представлены в **таблице 3**.

Таблица 3.

Исходы беременности и родов (состояние новорожденных) у женщин в I и II группах.

Table 3.

Maternal and newborn outcomes in patients with and without endometriosis.

Показатель / Index	I группа / Patients with endometriosis (n = 115), n (%)		II группа / Patients without endometriosis (n = 250), n (%)		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
Вес новорожденного, г / Newborn weight, grams	3310	3000; 3590	3370	3120; 3670	0,110
Оценка по Апгар на 1 мин, баллы / Apgar score at 1 minute, score	8,0	7,0; 8,5	8,0	8,0; 9,0	0,149
Оценка по Апгар на 5 мин, баллы / Apgar score at 5 minute, score	9,0	8,5; 9,0	9,0	9,0; 10,0	0,088
Выписка новорождённого, сутки / Hospital discharge, day	5,0	5,0; 7,0	5,0	5,0; 7,0	0,732

Исходы беременности и родов (состояние новорожденных) у женщин в I и II группах: вес новорожденного, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, срок выписки из стационара статистически значимо между группами не различались. У женщин с эндометриозом новорожденные, маловесные к сроку гестации, родились в 11,3% случаев, во II группе – в 7,2% ($p = 0,225$).

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что для пациенток, подвергшихся оперативному лечению и имеющих гистологическое подтверждение ЭАБ при наступлении беременности, характерны следующие акушерские осложнения: предлежание плаценты, аномалии родовой деятельности, гипотоническое кровотечение, задержка частей плаценты и плодных оболочек. Практически половина этих женщин родоразрешается путем операции кесарева сечения. При этом состояние новорожденных детей статистически значимо не отличается от состояния здоровья новорожденных, рожденных женщинами без ЭАБ.

Мы сопоставили полученные нами результаты с данными других исследователей.

Так, на высокий риск предлежания плаценты у женщин с эндометриозом указывали ранее большое количество авторов [4, 5, 10, 11], в связи с чем данное осложнение можно считать характерным для пациенток с этим заболеванием. Однако риски предлежания плаценты являются в настоящее время доказанными не для всех форм эндометриоза, а только для глубокого инфильтративного эндометриоза [12].

В обзоре, посвященном взаимосвязи с предлежанием плаценты, Matsuzaki S. и соавт. (2021) [13], сообщали о трехкратном повышении риска предлежания плаценты у женщин с эндометриозом (скорректированное ОШ 3,17; 95% ДИ 2,58–3,89). Эта связь, по-видимому, еще более выражена у женщин с тяжелыми стадиями заболевания. Фактически те же авторы сообщили о значительно повышенном риске предлежания плаценты у женщин с тяжелым эндометриозом, по сравнению с таковым у женщин с нетяжелым эндометриозом (ОШ, 5,22; 95% ДИ, 2,51–10,85), а также у женщин без этого заболевания (ОШ 11,86; 95% ДИ 4,32–32,57). Риск существенно не увеличивался у женщин с нетяжелым эндометриозом (ОШ, 2,16; 95% ДИ, 0,95–4,89), неглубокими инфильтративными формами (ОШ, 2,07; 95% ДИ, 0,87–4,94) и у пациенток с I–II стадиями заболевания (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,08–14,49) [14].

По результатам метаанализа Gasparri M.L. и соавт., эндометриоз является независимым фактором риска предлежания плаценты в дополнение к риску, связанному с ЭКО [15]. Действительно, риск предлежания плаценты у женщин, перенесших ЭКО, был в 3 раза выше, когда бесплодие было связано с эндометриозом, чем при бесплодии, ассоциированном с другими причинами (ОШ 2,96; 95% ДИ 1,25–7,03). Эти результаты были подтверждены в двух дальнейших метаанализах, проведенных Matsuzaki et al. (2022) [16] (ОШ, 4,09; 95% ДИ, 1,93–8,69) и Jeon et al. (ОШ, 5,54; 95% ДИ, 1,66–18,52) [7].

Кроме того, по данным Matsuzaki S. и соавт. (2022), у женщин с эндометриозом был повышен риск вставания плаценты (скорректиро-

ванное ОШ 3,39; 95% ДИ 1,96–5,87) [16]. Это ожидаемо, поскольку трофобласт может легче проникнуть в миометрий, когда плацента имплантируется в нижний сегмент матки, по сравнению с плацентой в проксимальных участках.

Примечательно, что независимое влияние глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ) на риск предлежания плаценты первоначально наблюдалось у большой группы женщин с определенными типами поражений, у которых беременность наступила естественным путем [17].

Учитывая тесную связь между ГИЭ и предлежанием плаценты, патогенная роль этих инфильтративных форм эндометриоза кажется правдоподобной. Является ли причиной аномальной локализации плаценты эндометриоз сам по себе или часто сопутствующий аденомиоз (Charpon C. 2017., Marcellin L, 2020) [18, 19] в настоящее время неизвестно, однако последняя гипотеза подтверждается результатами недавнего многоцентрового итальянского исследования, проведенного в 11 экспертных центрах, включая женщин с точно определенными подтипами эндометриоза и аденомиоза у женщин с беременностью в естественном цикле [20]. Риск предлежания плаценты значительно увеличился у участниц с эндометриозом и сопутствующим тяжелым аденомиозом, по сравнению с участницами с малыми формами эндометриоза (скорректированное ОШ 16,68; 95% ДИ 3,48–79,71).

Принимая за основу 5 уровней доказательств Всемирного фонда исследований рака (убедительные доказательства; вероятные убедительные доказательства; ограниченные, наводящие на размышления доказательства; ограниченные без выводов; существенное влияние на риск маловероятно) (<https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/global-cancer-update-programme/judging-the-evidence/>; по состоянию на 16 января 2023 г.), гипотезу о причинно-следственной связи между ГИЭ и предлежанием плаценты можно определить как «вероятно-сильные доказательства» [12].

В результате проведенного исследования нами не установлено статистически значимого увеличения частоты преждевременных родов у пациенток с ЭАБ, в отличие от данных многих других авторов, что, возможно, было обусловлено особенностью пациенток, включенных в исследование [3, 4, 6, 21, 22]. В подтверждение наших данных, исследования, проведенные Benaglia L и соавт. (2016), а также Miura M. и соавт. (2019), также не подтвердили увеличе-

ние риска преждевременных родов у женщин с эндометриозом [5, 10].

Частота таких осложнений беременности, как гипертензивные расстройства и гестационный сахарный диабет, у пациенток с ЭАБ и здоровых женщин не различалась, как по результатам нашего исследования, так и согласно результатам работ некоторых других авторов [4]. Однако в исследованиях, проведенных Lalani S. и соавт. (2018) и Maggiore U.L.R. (2016), Farland L.V. и соавт. (2019), Berlac J.F. и соавт. (2017), продемонстрирован более высокий риск преэклампсии у женщин с эндометриозом [1, 6, 22, 23].

Полученные нами данные показали, что частота родоразрешения пациенток с ЭАБ путем операции кесарева сечения выше, чем в группе женщин без данной патологии, и составляет 49,6%. На более высокую частоту оперативных родов указывали ранее и другие авторы [21, 23]. Кроме того, высокая частота кесарева сечения подтверждена также в публикациях Lin H. и соавт. (2015) [3]. В систематическом обзоре, проведенном Vercellini P. и соавт. (2023), показано значительное увеличение риска кесарева сечения у пациенток как с эндометриозом, так и с аденомиозом [12].

Частота рождения маловесных для гестационного возраста детей статистически значимо не различалась в исследуемых группах, как в нашей работе, так и в исследованиях Glavind M. T. и соавт. (2017) и Lin H. и соавт. (2015) [3, 21]. Но, по данным Conti N. и соавт. (2014) и Farland L.V. и соавт. (2019), женщины с эндометриозом показали значительно более высокий риск рождения маловесных для гестационного возраста новорожденных [6, 24].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что для пациенток с эндометриозом-ассоциированным бесплодием характерно осложненное течение беременности и родов с более высокой частотой предлежания плаценты, аномалий родовой деятельности, гипотонического кровотечения, задержки частей плаценты и плодных оболочек, родоразрешения путем операции кесарева сечения, в связи с чем актуальной становится разработка комплексной программы профилактики акушерских осложнений у этой категории пациенток. Необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении.

Литература:

- Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, Viganò P, Candiani M. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum. Reprod. Update.* 2016;22(1):70–103. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv045>
- Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., Берлим Ю.Д., Вовкочина М.А., Воронова О.В., Гымбут В.С., Дубровина С.О., Калугина А.С., Киревнина Л.В., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., Левкович М.А., Маколкин А.А. *Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение.* Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020.
- Li H, Zhu H.L., Chang X.H., Li Y, Wang Y, Guan J, Cui H. Effects of Previous Laparoscopic Surgical Diagnosis of Endometriosis on Pregnancy Outcomes. *Chin. Med. J. (Engl).* 2017;130(4):428–433. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.199840>
- Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Berghella V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2017;108(4):667–672.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.019>
- Miura M, Ushida T, Imai K, Wang J, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, Osuka S, Kikkawa F, Kotani T. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):373. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2514-1>
- Farland L.V., Prescott J., Sasamoto N., Tobias D.K., Gaskins A.J., Stuart J.J., Carusi D.A., Chavarro J.E., Home A.W., Rich-Edwards J.W., Missmer S.A. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2019;134(3):527–536. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003410>
- Jeon H, Min J, Kim D.K., Seo H, Kim S, Kim Y.S. Women with Endometriosis, Especially Those Who Conceived with Assisted Reproductive Technology, Have Increased Risk of Placenta Previa: Meta-analyses. *J. Korean Med. Sci.* 2018;33(34):e234. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e234>
- Yi K.W., Cho G.J., Park K., Han S.W., Shin J.H., Kim T, Hur J.Y. Endometriosis Is Associated with Adverse Pregnancy Outcomes: a National Population-Based Study. *Repro Sci.* 2020;27(5):1175–1180. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00109-1> PMID:31953772
- Kolanska K., Alijotas-Reig J., Cohen J. Cheloufi M., Selleret L., d'Argent E., Kayem G., Valverde E.E., Fain O., Bornes M., Darai E., Mekinian A. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2021;85(3):e13384. <https://doi.org/10.1111/aji.13384>
- Benaglia L., Candotti G., Papaleo E., Pagliardini L., Leonardi M., Reschini M., Quaranta L., Munaretto M., Viganò P., Candiani M., Vercellini P., Somigliana E. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum. Reprod.* 2016;31(12):2730–2736. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew210>
- Porpora M.G., Tomao F., Ticino A., Piacenti I., Scaramuzzino S., Simonetti S., Imperiale L., Sangiuliano C., Masciullo L., Manganaro L., Benedetti Panici P. Endometriosis and Pregnancy: A Single Institution Experience. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(2):401. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020401>
- Vercellini P., Viganò P., Bandini V., Buggio L., Berlanda N., Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil. Steril.* 2023;119(5):727–740. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018>
- Matsuzaki S., Nagase Y., Ueda Y., Lee M., Matsuzaki S., Maeda M., Takiuchi T., Kakigano A., Mimura K., Endo M., Tomimatsu T., Kimura T. The association of endometriosis with placenta previa and postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2021;3(5):100417. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100417>
- Matsuzaki S., Nagase Y., Ueda Y., Kakuda M., Maeda M., Matsuzaki S., Kamiura S. Placenta Previa Complicated with Endometriosis: Contemporary Clinical Management, Molecular Mechanisms, and Future Research Opportunities. *Biomedicines.* 2021;9(11):1536. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111536>
- Gasparri M.L., Nirgianakis K., Taghavi K., Papadia A., Mueller M.D. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018;298(1):27–34. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4765-x>
- Matsuzaki S., Ueda Y., Nagase Y., Matsuzaki S., Kakuda M., Kakuda S., Sakaguchi H., Hisa T., Kamiura S. Placenta Accreta Spectrum Disorder Complicated with Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2022;10(2):390. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020390>
- Vercellini P., Parazzini F., Pietropaolo G., Cipriani S., Frattaruolo M.P., Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2012;119(12):1538–43. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03466.x>
- Chapron C., Tosti C., Marcellin L., Bourdon M., Mattei A., Ottolina J., Millischer A.E., Streuli I., Borghese B., Petraglia F., Santulli P. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum. Reprod.* 2017;32(7):1393–1401. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex088>
- Marcellin L., Santulli P., Bourdon M., Maignien C., Campin L., Lafay-Pillet M.C., Millischer A.E., Bordonne C., Borghese B., Dousset B., Chapron C. Focal adenomyosis of the outer myometrium and deep infiltrating endometriosis severity. *Fertil. Steril.* 2020;114(4):818–827. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.003>
- Berlanda N., Alio W., Angioni S., Bergamini V., Bonin C., Boracchi P., Candiani M., Centini G., D'Alterio M.N., Del Forno S., Donati A., Dridi D., Incandela D., Lazzeri L., Maiorana A., Mattei A., Ottolina J., Orenti A., Perandini A., Perelli F., Piacenti I., Pino I., Porpora M.G., Scaramuzzino S., Seracchioli R., Solima E., Somigliana E., Venturella R., Vercellini P., Viganò P., Vignali M., Zullo F., Zupi E.; Endometriosis Treatment Italian Club (ETIC). Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022;305(1):149–157. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06243-z>
- Glavind M.T., Forman A., Arendt L.H., Nielsen K., Henriksen T.B. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertil. Steril.* 2017;107(1):160–166. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.020>
- Berlac J.F., Hartwell D., Skovlund C.W., Langhoff-Roos J., Lidgaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017;96(6):751–760. <https://doi.org/10.1111/aogs.13111>
- Lalani S., Choudhry A.J., Firth B., Bacal V., Walker M., Wen S.W., Singh S., Amath A., Hodge M., Chen I. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2018;33(10):1854–1865. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey269>
- Conti N., Cevenini G., Vannuccini S., Orlandini C., Valensise H., Gervasi M.T., Ghezzi F., Di Tommaso M., Severi F.M., Petraglia F. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015;28(15):1795–8. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.968843>

References:

- Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, Viganò P, Candiani M. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):70–103. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv045>
- Arтымук NV, Bezhenar VF, Berlim YuD, Vovkochina MA, Voronova OV, Gimbut VS, Dubrovina SO, Kalugina AS, Kirevna LVV, Kруглов SYU, Kuzmina NS, Levkovich MA, Makolkina AA. *Jendometrioz. Patogenez, diagnostika, lechenie.* Moscow : GEOTAR-Media, 2020. (In Russian).
- Li H, Zhu HL, Chang XH, Li Y, Wang Y, Guan J, Cui H. Effects of Previous Laparoscopic Surgical Diagnosis of Endometriosis on Pregnancy Outcomes. *Chin. Med. J. (Engl).* 2017;130(4):428–433. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.199840>
- Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Berghella V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2017;108(4):667–672.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.019>
- Miura M, Ushida T, Imai K, Wang J, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, Osuka S, Kikkawa F, Kotani T. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):373. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2514-1>
- Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, Carusi DA, Chavarro JE, Home AW, Rich-Edwards JW, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2019;134(3):527–536. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003410>
- Jeon H, Min J, Kim DK, Seo H, Kim S, Kim YS. Women with Endometriosis, Especially Those Who Conceived with Assisted Reproductive Technology, Have Increased Risk of Placenta Previa: Meta-analyses. *J Korean*

8. Yi KW, Cho GJ, Park K, Han SW, Shin JH, Kim T, Hur JY. Endometriosis Is Associated with Adverse Pregnancy Outcomes: a National Population-Based Study. *Repro Sci*. 2020;27(5):1175–1180. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00109-1> PMID:31953772
9. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, Kayem G, Valverde EE, Fain O, Bornes M, Darai E, Mekinian A. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(3):e13384. doi: 10.1111/aji.13384
10. Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, Pagliardini L, Leonardi M, Reschini M, Quaranta L, Munaretto M, Viganò P, Candiani M, Vercellini P, Somigliana E. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2730–2736. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew210>
11. Porpora MG, Tomao F, Ticino A, Piacenti I, Scaramuzzino S, Simonetti S, Imperiale L, Sanguiliano C, Masciullo L, Manganaro L, Benedetti Panici P. Endometriosis and Pregnancy: A Single Institution Experience. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2):401. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020401>
12. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril*. 2023;119(5):727–740. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018>
13. Matsuzaki S, Nagase Y, Ueda Y, Lee M, Matsuzaki S, Maeda M, Takiuchi T, Kakigano A, Mimura K, Endo M, Tomimatsu T, Kimura T. The association of endometriosis with placenta previa and postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(5):100417. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100417>
14. Matsuzaki S, Nagase Y, Ueda Y, Kakuda M, Maeda M, Matsuzaki S, Kamiura S. Placenta Previa Complicated with Endometriosis: Contemporary Clinical Management, Molecular Mechanisms, and Future Research Opportunities. *Biomedicine*. 2021;9(11):1536. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9111536>
15. Gasparri ML, Nirgianakis K, Taghavi K, Papadia A, Mueller MD. Placenta previa and placental abruption after assisted reproductive technology in patients with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):27–34. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4765-x>
16. Matsuzaki S, Ueda Y, Nagase Y, Matsuzaki S, Kakuda M, Kakuda S, Sakaguchi H, Hisa T, Kamiura S. Placenta Accreta Spectrum Disorder Complicated with Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicine*. 2022;10(2):390. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10020390>
17. Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S, Frattaruolo MP, Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2012;119(12):1538–43. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03466.x>
18. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet MC, Millischer AE, Streuli I, Borghese B, Petraglia F, Santulli P. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1393–1401. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex088>
19. Marcellin L, Santulli P, Bourdon M, Maignien C, Campin L, Lafay-Pillet MC, Millischer AE, Bordonne C, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Focal adenomyosis of the outer myometrium and deep infiltrating endometriosis severity. *Fertil Steril*. 2020;114(4):818–827. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.003>
20. Berlanda N, Alio W, Angioni S, Bergamini V, Bonin C, Boracchi P, Candiani M, Centini G, D'Alterio MN, Del Forno S, Donati A, Dridi D, Incandela D, Lazzeri L, Maiorana A, Mattei A, Ottolina J, Orenti A, Perandini A, Perelli F, Piacenti I, Pino I, Porpora MG, Scaramuzzino S, Seracchioli R, Solima E, Somigliana E, Venturella R, Vercellini P, Viganò P, Vignali M, Zullo F, Zupi E; Endometriosis Treatment Italian Club (ETIC). Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(1):149–157. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06243-z>
21. Glavind MT, Forman A, Arendt LH, Nielsen K, Henriksen TB. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertil Steril*. 2017;107(1):160–166. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.020>
22. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):751–760. <https://doi.org/10.1111/aogs.13111>
23. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, Singh S, Amath A, Hodge M, Chen I. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1854–1865. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey269>
24. Conti N, Cevenini G, Vannuccini S, Orlandini C, Valensise H, Gervasi MT, Ghezzi F, Di Tommaso M, Severi FM, Petraglia F. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(15):1795–8. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.968843>

Сведения об авторах

Тищенко Екатерина Николаевна, врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: сбор материала, статистическая обработка полученных данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-7816-9197

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

Вклад в статью: идеология исследования разработка дизайн исследования, редактирование статьи.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Зотова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог Центра охраны здоровья семьи и репродукции ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: идеология исследования, сбор материала исследования. **ORCID:** 0000-0002-4991-5354

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

Вклад в статью: сбор материала исследования, редактирование статьи.
ORCID: 0000-0002-1272-401X

Authors

Dr. Ekaterina N. Tishchenko, MD, Obstetrician-Gynecologist, Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrsky Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7816-9197

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

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Olga A. Zotova, MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Kuzbass Clinical Hospital (22, Oktyabrsky Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data.
ORCID: 0000-0002-4991-5354

Dr. Larisa N. Danilova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-1272-401X

Статья поступила: 21.02.2024 г. Received: 21.02.2024

Принята в печать: 30.08.2024 г. Accepted: 30.08.2024

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 615.277.3:615.015.11

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-74-85>

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМОМ ПРОТИВО-ОПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ В ХОДЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ОТ ТЕОРИИ К РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

ДОДОХОВА М.А.^{1*}, АКИМЕНКО М.А.¹, ВОРОНОВА О.В.², АЛХУСЕЙН-КУЛЯГИНОВА М.С.¹, КОРНИЕНКО Н.А.¹, ГУЛЯН М.В.¹, ГЮЛЬМАМЕДОВ Д.Н.¹, АЛАШЕВА М.-М. Х.¹, КАЗИМАГОМЕДОВА Э.Ш.¹, ШПАКОВСКИЙ Д.Б.³, МИЛАЕВА Е.Р.³, КОТИЕВА И.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Выявить наиболее целесообразные для углубленного изучения патогенетические механизмы реализации противоопухолевого и антиметастатического действия тестируемых гибридных оловоорганических соединений с помощью иммуногистохимического метода.

Материалы и методы. В качестве тестируемого соединения было исследована субстанция бис(3,5-ди-трет-бутил-4- гидроксифенилтиолат) диметилолова (лабораторный шифр Ме-3), относящаяся к классу гибридных оловоорганических соединений. Экспериментальная часть выполнена на 30 мышах линии С57В1/6 (самки) с использованием универсальной модели перевиваемых опухолей со спонтанным метастазированием – меланомы В16. Через 48 часов после перевивки опухолевых клеток мышам-самкам линии С57В1/6 Ме-3 вводили внутривентриально 1 раз в сутки в течение 10 дней в суммарной дозе (СД) 375 мг/кг. Для морфологического анализа был использован первичный опухолевый узел меланомы В16, подготовка тканей была проведена по стандартной схеме. Иммунофенотипирова-

ние образцов ткани меланомы В16 мышей, полученных в эксперименте, проводили с использованием первичных антител: Polyclonal Antibody to Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFβ1) (Elabscience, dilution of 1:100), Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA) (Elabscience, dilution of 1:200), Polyclonal Antibody to Bcl2 Associated X Protein (Bcl2) (Elabscience, dilution of 1:100), Polyclonal Antibody to Cluster Of Differentiation 34 (CD34) Elabscience, dilution of 1:200).

Результаты. В нашем исследовании под действием гибридного оловоорганического соединения (Ме-3) в опухолевой ткани активность иммуногистохимической реакции с антителами к TGF-β1 и Bcl-2 снижалась, модификация процесса образования патологических новых кровеносных сосудов и сосудоподобных структур из опухолевых клеток отмечалась только в метрорном режиме введения Ме-3 (десятикратно, в низкой дозировке).

Заключение. По результатам поискового иммуногистохимического исследования ткани меланомы В16 мышей при введении гибридных оловоорганических соединений наиболее

Для цитирования:

Додохова М. А., Акименко М. А., Воронова О. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Корниенко Н. А., Гулян М. В., Гюльмамедов Д. Н., Алашева М.-М. Х., Казимагомедова Э. Ш., Шпаковский Д. Б., Милаева Е. Р., Котиева И. М. Возможности иммуногистохимических методов для оценки токсичности и механизма действия соединений с предполагаемым противоопухолевым действием в ходе доклинического исследования. От теории к реальной практике. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 74-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-74-85>

*Корреспонденцию адресовать:

Додохова Маргарита Авдеевна, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, E-mail: dodokhova@mail.ru
© Додохова М. А. и др.

целесообразными для углубленного изучения были выбраны два патогенетических механизма реализации противоопухолевого и антиметастатического действия тестируемых соединений: апоптотический и антинеоангиогенетический. Для наиболее эффективного доклинического отбора новых перспективных соединений с предполагаемым противоопухолевым действием необходимо расширять границы применения специфических морфологических методов, в том числе и иммуногистохимических.

Ключевые слова: доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные средства, иммуногистохимия, морфологический метод, гибридные оловоорганические соединения.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Грант РФФ 22-63-00016.

ORIGINAL RESEARCH

IMMUNOHISTOCHEMISTRY FOR ASSESSING TOXICITY AND MECHANISM OF ACTION OF ANTICANCER DRUGS DURING PRECLINICAL TRIALS. FROM THEORY TO PRACTICE

MARGARITA A. DODOKHOVA^{1*}, MARINA A. AKIMENKO¹, OLGA V. VORONOVA²,
MARGARITA S. ALKHUSEIN-KULYAGINOVA¹, NATALIA A. KORNIENKO¹, MARINA V. GULYAN¹,
DAVID N. GYULMAMEDOV¹, MILANA-MARIAT KH. ALASHEVA¹, ESMIRA SH. KAZIMAGOMEDOVA¹,
DMITRY B. SHPAKOVSKY³, ELENA R. MILAEVA³, INGA M. KOTIEVA¹

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

²Regional Department of Pathology, Rostov-on-Don, Russian Federation

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To identify the most suitable pathogenetic mechanisms for in-depth study of the antitumor and antimetastatic effects of tested hybrid organotin compounds using the immunohistochemical approach.

Materials and Methods. Here, we tested bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethyltin (laboratory code Me-3), belonging to the class of hybrid organotin compounds, on 30 female C57Bl/6 mice using a universal model of transplantable tumors with spontaneous metastasis (B16 melanoma). 48 hours after tumor cell transplantation, we intraperitoneally administered Me-3 once daily to female C57Bl/6 mice for 10 days at a total dose (TD) of 375 mg/kg. For histological analysis, we used the primary tumor node of B16 melanoma. Immunophenotyping of B16 melanoma tissue samples was carried

out using the polyclonal antibodies to transforming growth factor beta 1 (TGFβ-1), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), Bcl2-associated X Protein (Bcl-2), cluster of differentiation 34 (CD34).

Results. After the exposure to Me-3, we found a reduced immunohistochemical signal to TGF-β1 and Bcl-2 3 in the tumor tissue. Low doses of Me-3 have also impacted angiogenesis.

Conclusion. Me-3 has a pro-apoptotic and anti-angiogenic effects on B16 melanoma cells in C57Bl/6 mice.

Keywords: preclinical studies, antitumor drugs, immunohistochemistry, angiogenesis, hybrid organotin compounds.

Conflict of Interest. None declared.

Funding. Russian Science Foundation grant #22-63-00016.

◀ English

For citation:

Margarita A. Dodokhova, Marina A. Akimenko, Olga V. Voronova, Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, Natalia A. Kornienko, Marina V. Gulyan, David N. Gyulmamedov, Milana-Mariat Kh. Alasheva, Esmira Sh. Kazimagomedova, Dmitry B. Shpakovsky, Elena R. Milaeva, Inga M. Kotieva. Immunohistochemistry for assessing toxicity and mechanism of action of anticancer drugs during preclinical trials. From theory to practice. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 74-85. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-74-85>

***Corresponding author:**

Dr. Margarita A. Dodokhova, 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation, E-mail: dodokhova@mail.ru
© Margarita A. Dodokhova, et al.

Введение

Разработка новых отечественных противоопухолевых лекарственных средств является приоритетной задачей в области доклинических исследований для междисциплинарных научных коллективов. В настоящее время активно ведется изучение лекарственных субстанций с противоопухолевым действием на основе органических производных металлов [1]. Многочисленные переменные, доступные для модификации (металл, лиганд и взаимодействие металл-лиганд), открывают уникальные возможности для разработки лекарств и привели к созданию обширного портфеля металлопрепаратов, которые могут демонстрировать большее разнообразие функций и механизмов действия, по сравнению с чистыми органическими веществами структуры [2]. Металлоорганические соединения на основе олова являются перспективными кандидатами и широко изучаются в России и за рубежом [3,4]. Многочисленные исследования оловоорганических соединений на моделях опухолевых клеточных линий *in vitro* убедительно доказывают реализацию антипролиферативного действия через многофакторный механизм [5]. Доклинические исследования *in vivo* ограничены высокой системной токсичностью и не отличаются комплексным характером [6].

Тестируемые нами оловоорганические соединения являются гибридными, то есть содержат протекторный фенольный фрагмент. Путем введения в молекулу защитной антиоксидантной фенольной группы при направленном синтезе успешно решена проблема избыточной системной токсичности [7, 8].

При проведении скринингового доклинического исследования линейки аналоговых гибридных оловоорганических соединений по результатам изучения противоопухолевой и антиметастатической фармакологической активности на двух экспериментальных моделях солидных опухолей мышей были выбраны соединения-лидеры [9, 10].

Выявление предполагаемого механизма действия для выбранных соединений носило поисковый характер и включало различные методики обнаружения, в том числе и расширенное морфологическое исследование.

На протяжении долгого времени традиционная визуализация тканей с использованием окрашивания гематоксилином и эозином была ключом к диагностике злокачественных новообразований, а также основной рабочей плат-

формой, используемой для выяснения биологии опухоли [11, 12].

Иммуногистохимический анализ на современном этапе развития медицины является неотъемлемым методом тканевой диагностики и обнаружения биомаркеров, получившим широкое распространение во всем мире. Иммуногистохимическая визуализация в клинической практике играет важную роль в характеристике ткани опухоли и ее микроокружения, включая сосудистую архитектуру и гипоксию, клеточную пролиферацию, гибель клеток [13, 14], а также для подтверждения типа опухолевых клеток и возможного происхождения метастатического очага неизвестной первичной локализации [15]. Именно правильно подобранные прогностические биомаркеры играют важную роль при диагностической иммуногистохимии опухолей [16].

В данной работе нами описывается использование иммуногистохимических маркеров в доклиническом изучении соединений с предполагаемым противоопухолевым действием (лабораторный шифр Me-3, бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)тиолат диметилолова) для поисковых исследований возможных патогенетических механизмов реализации противоопухолевой и антиметастатической фармакологической активности.

В качестве молекулярно-биологического маркера для оценки активности злокачественного процесса в эксперименте определена экспрессия трансформирующего фактора роста бета 1 (Transforming Growth Factor beta 1, TGF- β 1); для исследования процесса образования патологических новых кровеносных сосудов, играющих важную роль в молекулярном патогенезе опухолевого роста, – экспрессия фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A); для оценки образования сосудоподобных структур при васкулогенной мимикрии использовался эндотелиальный белок CD34; для изменения апоптотических процессов в клетке опухоли была изучена экспрессия регулятора апоптоза (Apoptosis regulator Bcl-2).

Цель исследования

Выявить наиболее целесообразные для углубленного изучения патогенетические механизмы реализации противоопухолевого и антиметастатического действия тестируемых гибридных оловоорганических соединений с помощью иммуногистохимического метода.

Материалы и методы

В качестве тестируемого соединения была исследована субстанция бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4- гидроксифенилтиолат) диметиллова (лабораторный шифр Me-3), относящаяся к классу гибридных оловоорганических соединений. Экспериментальная часть выполнена на 30 мышах линии C57Bl/6 (самки) с использованием универсальной модели перевиваемых опухолей со спонтанным метастазированием – меланомы B16. Через 48 часов после перевивки опухолевых клеток мышам-самкам линии C57Bl/6 Me-3 вводили внутривентриально 1 раз в сутки в течение 10 дней в суммарной дозе (СД) 375 мг/кг (моделирование метронормального режима химиотерапии). Морфологическое исследование выполнено на базе клинической больницы «Клиническая больница «РЖД-Медицина»». Образцы опухолевой ткани меланомы B16 мышей для световой микроскопии и иммуногистохимического исследования фиксировали 10% забуференным нейтральным формалином. Гистологическая проводка образцов ткани осуществлялась в автоматическом вакуумном гистологическом процессоре ASP6025 (Leica, Germany). После проводки образцы ткани заливались в парафин с использованием модульной заливочной станции EG1150H (Leica, Germany). На ротационном микротоме RM2245 (Leica, Germany) из парафиновых блоков с образцами ткани изготавливали серийные срезы. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по классическому протоколу. Иммунофенотипирование образцов опухолевой ткани проводили с использованием автоматической платформы для проведения ИНС и ISH исследований BOND-MAX (Leica, Germany).

Из парафиновых блоков с образцами ткани изготавливали срезы толщиной 2–3 мкм и наносили на предметные стекла с поли-L-лизинным покрытием. Предподготовка стекол для иммуногистохимического окрашивания включает в себя депарафинизацию и демаскировку антигенов. Буфер для температурной демаскировки брался с pH 6,0 или pH 9,0 в соответствии с аннотацией к первичным антителам. Микроскопическое исследование и фотофиксацию полученных иммуногистохимических препаратов осуществляли с помощью светового микроскопа «Leica DM4000B». Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров оценивался полуквантитативным способом в

баллах: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – выраженная реакция маркер-позитивных элементов.

Иммунофенотипирование образцов ткани меланомы B16 мышей, полученных в эксперименте, проводили с использованием первичных антител: Polyclonal Antibody to Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFb1) (Elabscience, dilution of 1:100), Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA) (Elabscience, dilution of 1:200), Polyclonal Antibody to Bcl2 Associated X Protein (Bcl2) (Elabscience, dilution of 1:100), Polyclonal Antibody to Cluster Of Differentiation 34 (CD34) (Elabscience, dilution of 1:200).

Результаты

При поисковом иммуногистохимическом исследовании для оценки токсичности и механизма действия соединений (Me-3) с предполагаемым противоопухолевым действием нами были выявлены следующие изменения в исследуемых образцах.

При анализе эффекта TGFb1 выявлено, что почти все клетки окружающих тканей и большинство опухолевых клеток активно экспрессируют данный фактор (**рисунок 1**). При воздействии соединения с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3) на опухолевую ткань наблюдается слабая неравномерная экспрессия TGFb1 (**рисунок 2**).

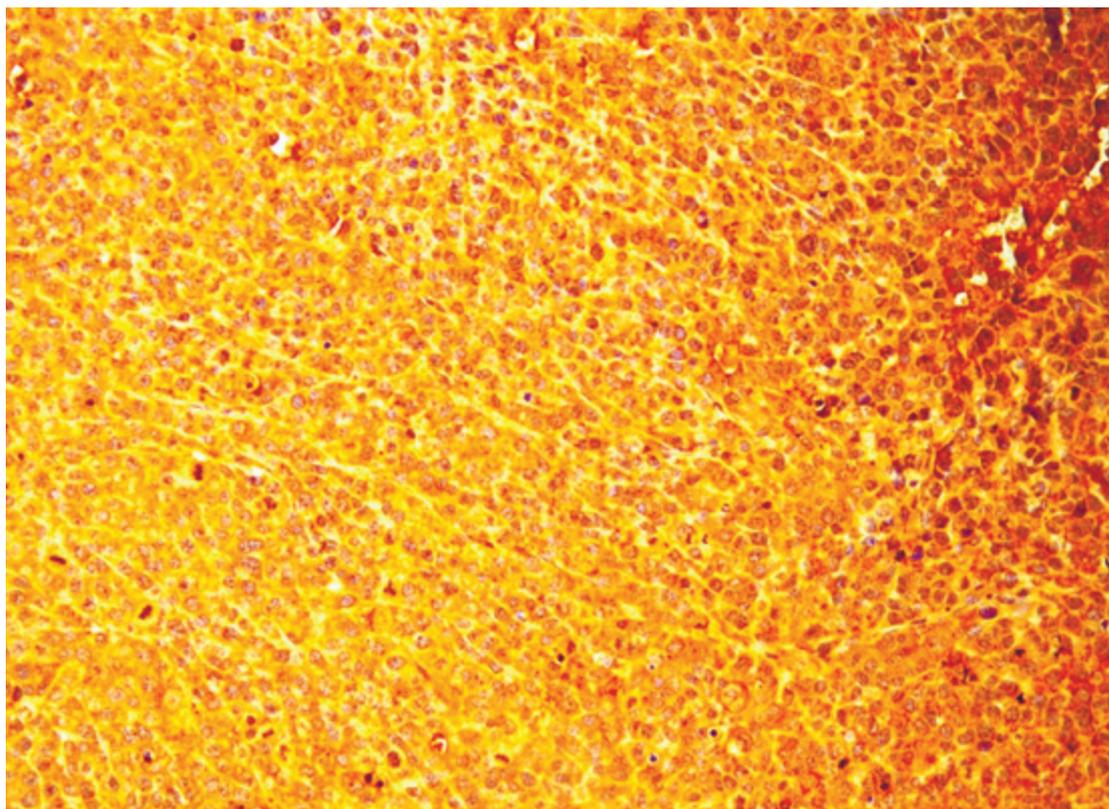
При анализе антитела Bcl2, отвечающего за регуляцию апоптоза в организме, отмечено снижение его экспрессии при использовании соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3) (**рисунок 3**), в сравнении с группой без применения данных соединений, где сверхэкспрессия белков Bcl2 свидетельствует об уклонении клеток от гибели и прогрессировании метастазирования опухолевого процесса (**рисунок 4**).

При анализе экспрессии VEGF-A, важного антитела при оценке васкуло- и ангиогенеза, регистрировалось снижение экспрессии маркера при использовании соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3) (**рисунок 5**) относительно группы сравнения (**рисунок 6**).

При переходе от эндотелий-зависимых сосудов к имитированным сосудам мозаичные сосуды встречаются как переходный тип между эндотелий-зависимыми сосудами и каналами васкулогенной мимикрии, при этом в васкуляризации опухоли участвуют как эндотелий, так

Рисунок 1. Иммуновизуализация антитела TGFβ-1, выраженная экспрессия в опухолевых клетках меланомы B16 мышей без применения соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3), ×200.

Figure 1. Detection of anti-TGFβ-1 antibody: significant expression in melanoma B16 cells in mice which were not treated with an anti-tumor compound (Me-3), ×200 magnification.



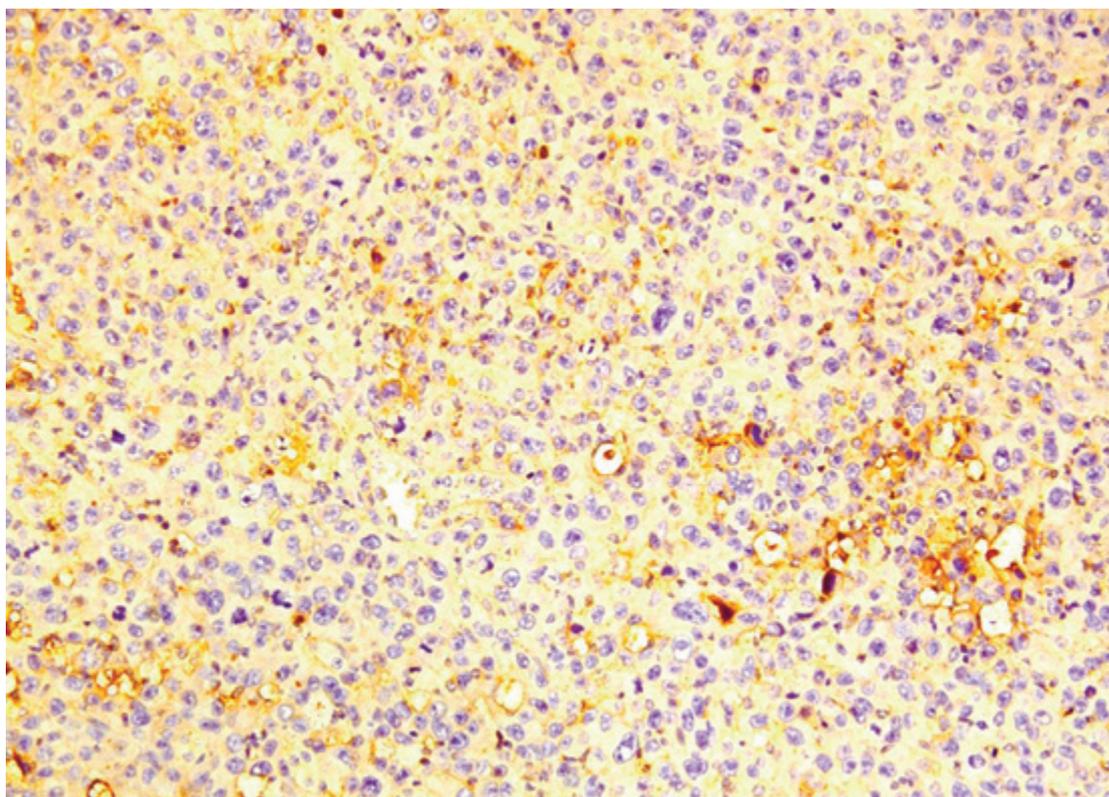
и опухолевые клетки. Именно иммуногистохимическое окрашивание с использованием CD34 является золотым стандартом диагностики васкулогенной мимикрии при злокачественных опухолях (рисунок 7, 8).

Обсуждение

Более чем десятилетний опыт клинической практики подчеркивает быструю эволюцию тестирования биомаркеров и подтверждает терапевтическую значимость такого исследования

Рисунок 2. Иммуновизуализация антитела TGFβ-1, слабая неравномерная экспрессия в опухолевых клетках меланомы B16 мышей с применением соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3), ×200.

Figure 2. Detection of anti-TGFβ-1 antibody: weak, uneven expression in melanoma B16 cells in mice which were treated with an anti-tumor compound (Me-3), ×200 magnification.



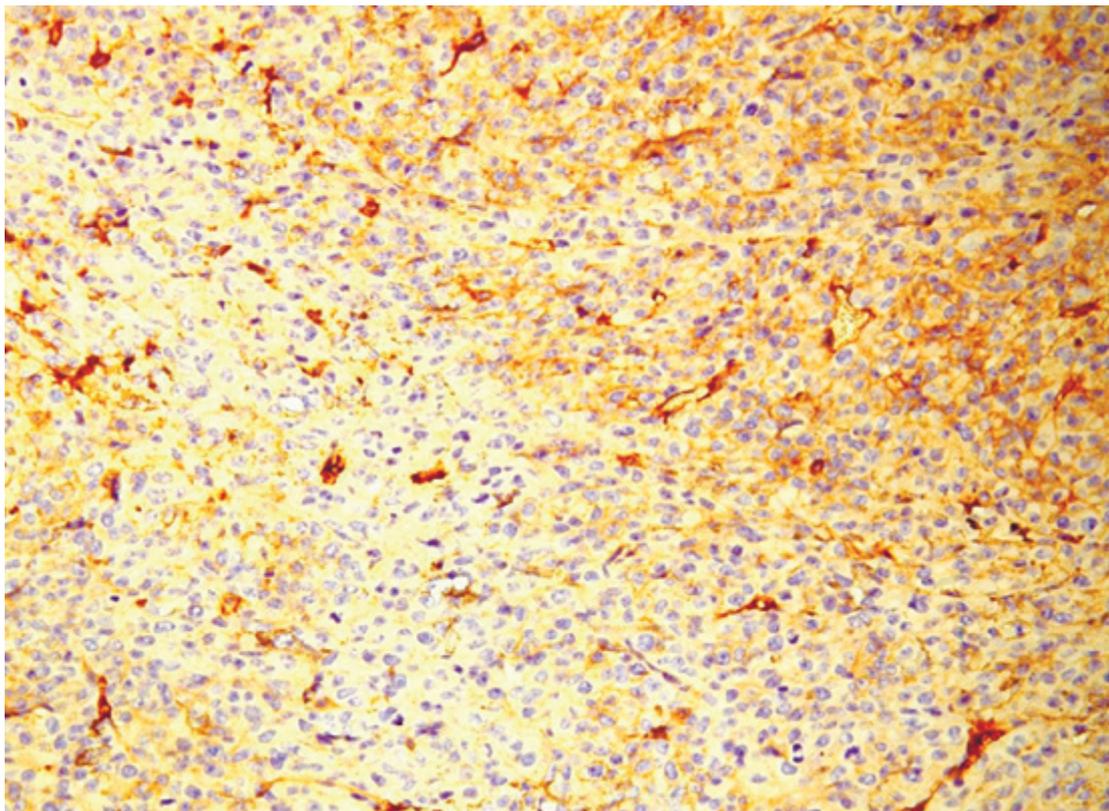


Рисунок 3. Иммуновизуализация антитела Bcl-2, снижение экспрессии в опухолевых клетках меланомы B16 мышей с применением соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3), ×200.

Figure 3. Detection of anti-Bcl2 antibody: decreased expression in melanoma B16 cells in mice which were treated with an anti-tumor compound (Me-3), ×200 magnification.

для всех пациентов [17]. Иммуногистохимические методы обладают высокой воспроизводимостью и относительно эффективны с точки зрения затрат, что делает их ценными новыми инструментами в онкологической практике [18].

Иммуногистохимические маркеры в поисковых доклинических исследованиях соединений с предполагаемым противоопухолевым действием, на наш взгляд, используются недостаточно.

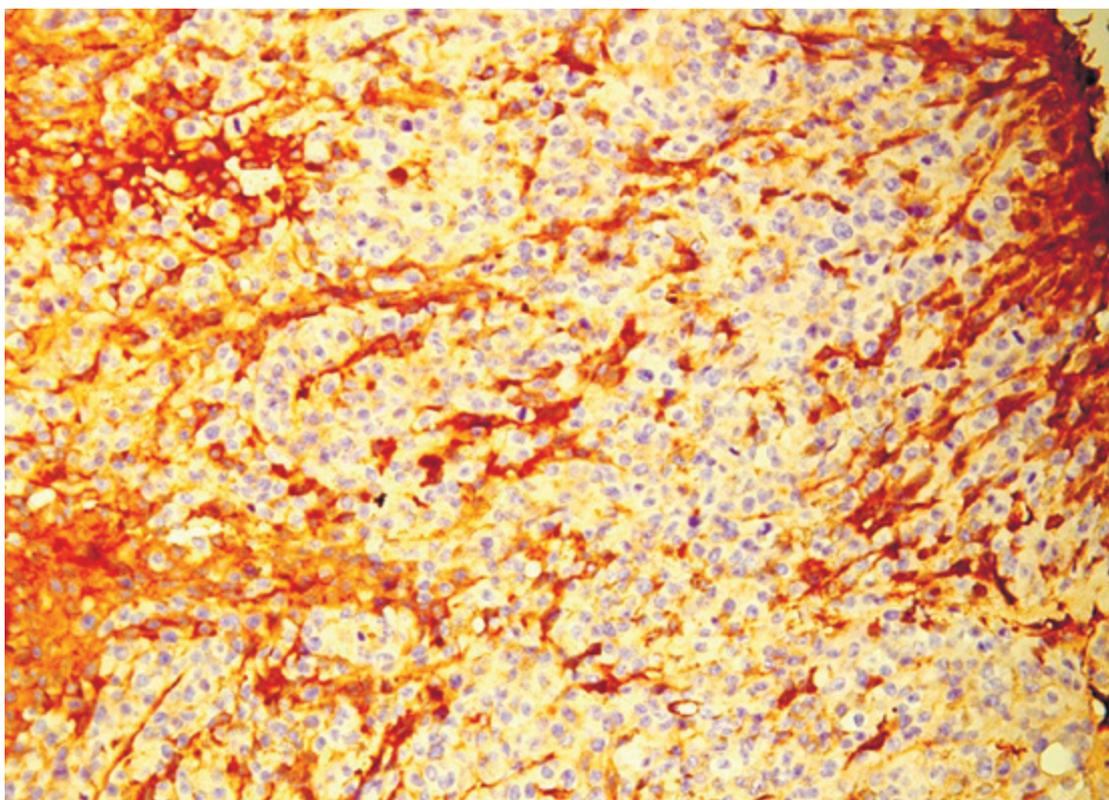
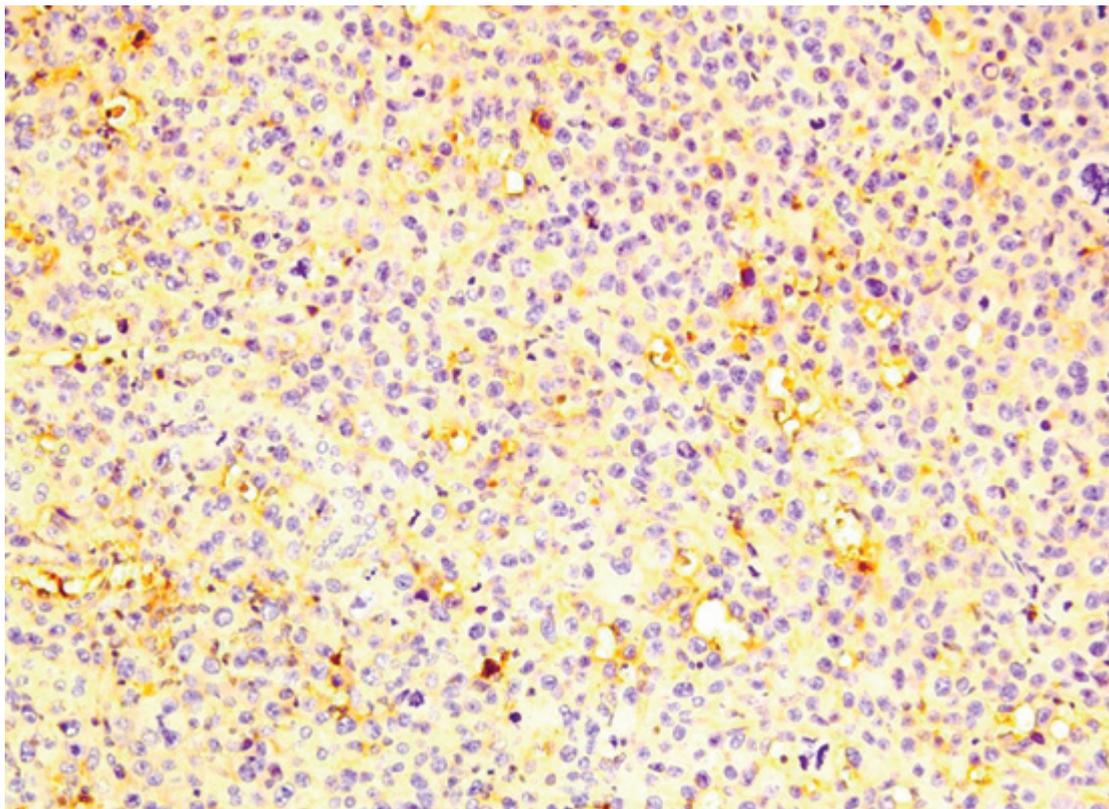


Рисунок 4. Иммуновизуализация антитела Bcl-2, выраженная экспрессия в опухолевых клетках меланомы B16 мышей без применения соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3), ×200.

Figure 4. Detection of anti-Bcl2 antibody: significant expression in melanoma B16 cells in mice which were not treated with an anti-tumor compound (Me-3), ×200 magnification.

Рисунок 5. Иммуновизуализация антитела VEGFA, снижение экспрессии в опухолевых клетках меланомы B16 мышей с применением соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3), $\times 200$.

Figure 5. Detection of anti-VEGFA antibody: decreased expression in melanoma B16 cells in mice which were treated with an anti-tumor compound (Me-3), $\times 200$ magnification.

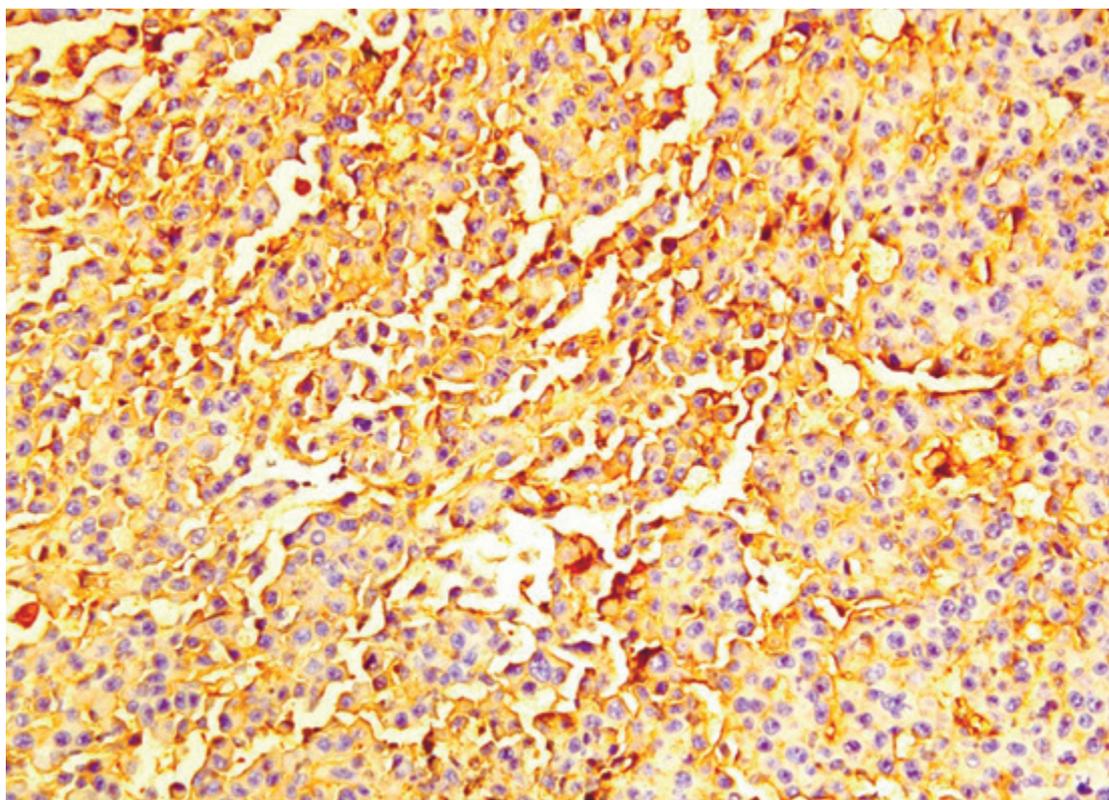


Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) регулирует множество внутренних клеточных процессов в опухолевой клетке [19, 20]. Экспрессия данного белка может быть определена в качестве молекулярно-биологи-

ческого маркера для оценки активности злокачественного процесса в эксперименте. В нашем исследовании при действии гибридного оловоорганического соединения Me-3 в опухолевой ткани активность иммуногистохимической ре-

Рисунок 6. Иммуновизуализация антитела VEGFA, выраженная экспрессия в опухолевых клетках меланомы B16 мышей без применения соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом, $\times 200$.

Figure 6. Detection of anti-VEGFA antibody: significant expression in melanoma B16 cells in mice which were not treated with an anti-tumor compound (Me-3), $\times 200$ magnification.



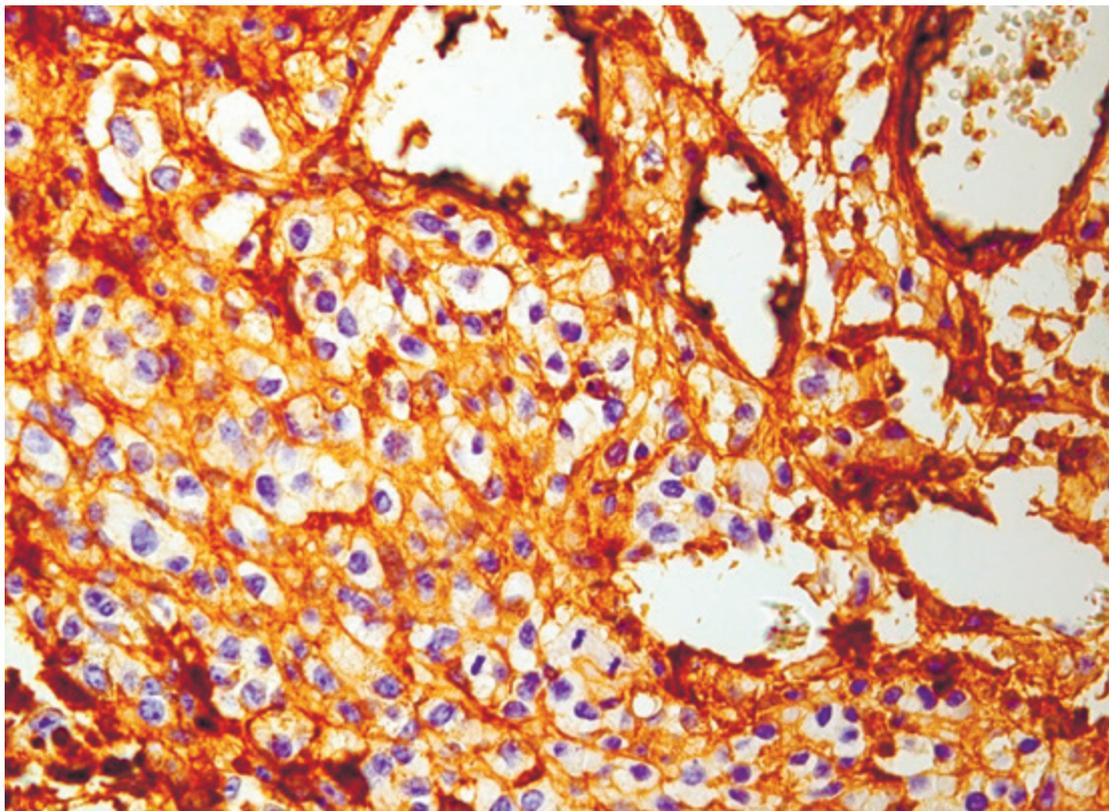


Рисунок 7. Иммуноvisualизация антитела CD34, выраженная экспрессия в микроциркуляторном русле опухоли меланомы B16 мышей без применения соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом, $\times 200$.

Figure 7. Detection of anti-CD34 antibody: significant expression in melanoma B16 cells in mice which were not treated with an anti-tumor compound (Me-3), $\times 200$ magnification.

акции с антителами к TGF- β 1 снижалась, что может свидетельствовать о целесообразности дальнейшей разработки данного класса соединений в качестве перспективных кандидатов в противоопухолевые лекарственные препараты.

При введении Me-3 в опухолевой ткани произошло изменение (усиление) активности апоптотического маркера Bcl-2, который играет ключевую роль в регуляции митохондриального пути апоптоза. Избыточное воздействие

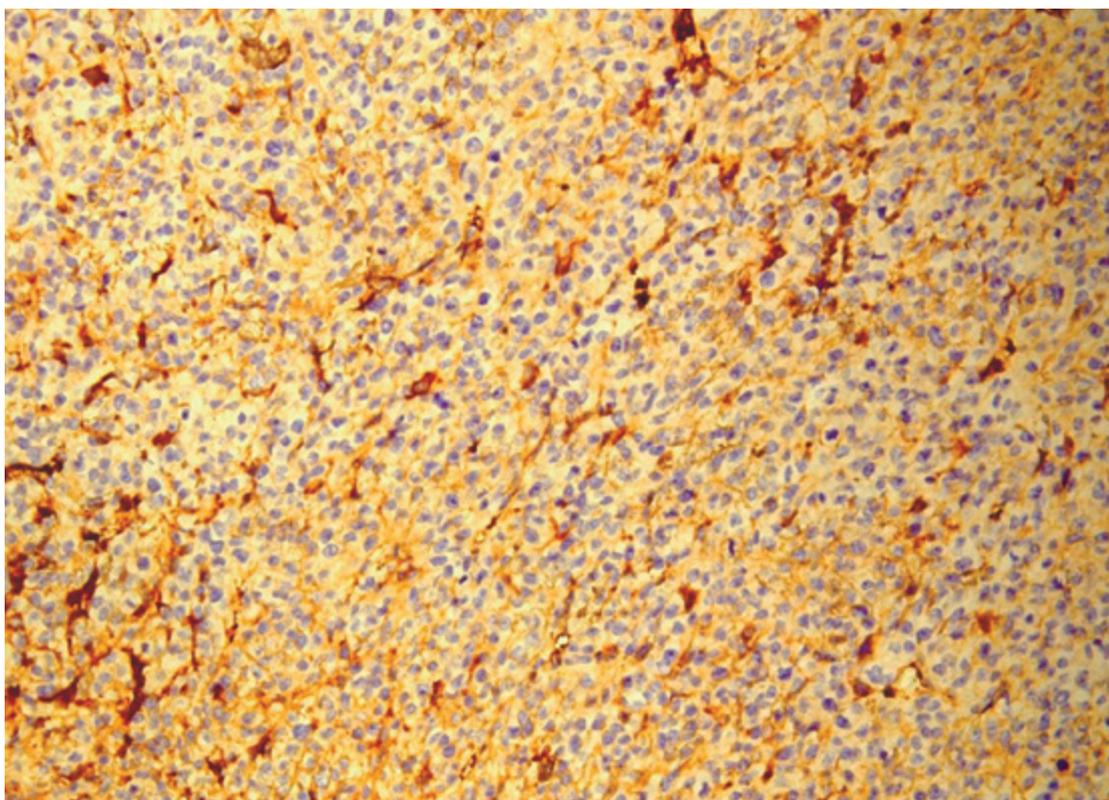


Рисунок 8. Иммуноvisualизация антитела CD34, умеренная экспрессия в микроциркуляторном русле опухоли меланомы B16 мышей с применением соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом (Me-3), $\times 200$.

Figure 8. Detection of anti-CD34 antibody: moderate expression in melanoma B16 cells in mice which were treated with an anti-tumor compound (Me-3), $\times 200$ magnification.

антиапоптотического гена Bcl-2 может ингибировать апоптоз, тогда как дополнительное воздействие проапоптотического гена Вах может обратить биологическую активность Bcl-2 и вызвать апоптоз. Изменение иммуновизуализации антитела Bcl-2 в опухолевой ткани после введения Ме-3 позволяет предположить реализацию противоопухолевого действия по пути активизации апоптоза и изменению митохондриального метаболизма, что требует углубленного исследования.

Модификация процесса образования патологических новых кровеносных сосудов и сосудоподобных структур из опухолевых клеток (феномен васкулогенной мимикрии), играющих важную роль в молекулярном патогенезе опухолевого роста, отмечалась только в метрономном режиме введения Ме-3 (десятикратно, в низкой дозировке). Метрономная химиотерапия гибридными оловоорганическими соединениями может рассматриваться как компонент паллиативной химиотерапии в эксперименте, что согласуется с литературными

данными о перекрестном взаимодействии в опухолевом микроокружении между опухолевыми клетками и эндотелиальными клетками [21].

Заключение

По результатам поискового иммуногистохимического исследования ткани меланомы B16 мышей при введении гибридного оловоорганического соединения в метрономном режиме лечения наиболее целесообразными для углубленного изучения были выбраны два патогенетических механизма реализации противоопухолевого и антиметастатического действия тестируемых соединений: апоптотический и антинеоангиогенный.

Для наиболее эффективного доклинического отбора новых перспективных соединений с предполагаемым противоопухолевым действием необходимо расширять границы применения специфических морфологических методов, в том числе и иммуногистохимических.

Литература:

- González-Ballesteros M.M., Mejía C., Ruiz-Azuara L. Metalloids: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment. *FEBS Open Bio.* 2022;12(5):880–899. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13381>
- Peña Q., Wang A., Zaremba O., Shi Y., Scheeren HW., Metselaar JM., Kiessling F., Pallares RM., Wuttke S., Lammers T. Metalloids in cancer nanomedicine. *Chem. Soc. Rev.* 2022;51(7):2544–2582. <https://doi.org/10.1039/d1cs00468a>
- Syed Anuar S.N., Kamaludin N.F., Awang N., Chan K.M. Cellular basis of organotin(IV) derivatives as anticancer metalloids: A Review. *Fron. Chem.* 2021;9:657599. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.657599>
- Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A., Antonenko T.A., Ksenofontova T.D., Nikitin E.A., Berseneva D.A. Novel selective anticancer agents based on sn and au complexes. Mini-review. *Pure and Applied Chemistry.* 2020;92(8):1201–1216. <https://doi.org/10.1515/pac-2019-1209>
- 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>
- Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорукова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., Комарова Е.Ф., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений in vivo. *Биофармацевтический журнал.* 2021;13(3):30–34. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-3-30-34>
- Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Трпель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. *Уральский медицинский журнал.* 2021;20(3):73–77. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77>
- Додохова М.А., Воронова О.В., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Шлык С.В., Дробота Н.В., Акименко М.А., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Сравнительный анализ морфологических и биохимических изменений при однократном внутривенном введении гибридных оловоорганических соединений. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):167–174. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-167-174>
- Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Lewis carcinoma. *Research Results in Pharmacology.* 2021;7(4):81–88. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.7.71455>
- Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a B16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. *Research Results in Pharmacology.* 2022;8(1):85–94.
- Koh J., Kwak Y., Kim J., Kim W.H. High-Throughput Multiplex Immunohistochemical Imaging of the Tumor and Its Microenvironment. *Cancer Res. Treat.* 2020;52(1):98–108. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.195>
- Workman S., Jabbour S.K., Deek M.P. A narrative review of genetic biomarkers in non-small cell lung cancer: an update and future perspectives. *AME Med. J.* 2023;8:6. <https://doi.org/10.21037/amj-2022-01>
- Kalra J., Baker J. Multiplex Immunohistochemistry for Mapping the Tumor Microenvironment. *Methods Mol. Biol.* 2017;1554:237–251. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6759-9_17
- Koh J., Kwak Y., Kim J., Kim W.H. High-Throughput Multiplex Immunohistochemical Imaging of the Tumor and Its Microenvironment. *Cancer Res. Treat.* 2020;52(1):98–108. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.195>
- Magaki S., Hojat S.A., Wei B., So A., Yong W.H. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods. Mol. Biol.*

- 2019;1897:289–298. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_25
16. Schildhaus H.U. Immunohistochemistry-based predictive biomarkers for lung cancer. *Pathologie*. 2020;41(1):21–31. <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00750-7>
 17. VanderLaan P.A., Rangachari D., Majid A., Parikh M.S., Gangadharan S.P., Kent M.S., McDonald D.C., Huberman M.S., Kobayashi S.S., Costa D.B. Tumor biomarker testing in non-small-cell lung cancer: A decade of change. *Lung Cancer*. 2018;116:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.002>
 18. Sukswai N., Khoury J.D. Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-Based Biomarker Detection. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2019;14(5):368–375. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00533-9>
 19. Villar V.H., Subotički T., Đikić D., Mitrović-Ajtić O., Simon F., Santibanez J.F. Transforming Growth Factor-β1 in Cancer Immunology: Opportunities for Immunotherapy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2023;1408:309–328. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26163-3_17
 20. Xue V.W., Chung J.Y., Córdoba C.A.G., Cheung A.H., Kang W., Lam E.W., Leung K.T., To K.F., Lan H.Y., Tang P.M. Transforming Growth Factor-β: A Multifunctional Regulator of Cancer Immunity. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3099. <https://doi.org/10.3390/cancers12113099>
 21. Xiong H., Liu X., Xie Z., Zhu L., Lu H., Wang C., Yao J. Metabolic Symbiosis-Blocking Nano-Combination for Tumor Vascular Normalization Treatment. *Adv. Healthc. Mater.* 2022;11(17):e2102724. <https://doi.org/10.1002/adhm.202102724>

References:

1. González-Ballesteros MM, Mejía C, Ruiz-Azuara L. Metallo-drugs: an approach against invasion and metastasis in cancer treatment. *FEBS Open Bio*. 2022;12(5):880–899. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13381>
2. Peña Q, Wang A, Zaremba O, Shi Y, Scheeren HW, Metselaar JM, Kiessling F, Pallares RM, Wuttke S, Lammers T. Metallo-drugs in cancer nanomedicine. *Chem Soc Rev*. 2022;51(7):2544–2582. <https://doi.org/10.1039/d1cs00468a>
3. Syed Annuar SN, Kamaludin NF, Awang N, Chan KM. Cellular basis of organotin(IV) derivatives as anticancer metallo-drugs: A Review. *Fron Chem*. 2021;9:657599. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.657599>
4. Milaeva ER, Shpakovsky DB, Gracheva YA, Antonenko TA, Ksenofontova TD, Nikitin EA, Berseneva DA. Novel selective anticancer agents based on sn and au complexes. Mini-review. *Pure and Applied Chemistry*. 2020;92(8):1201–1216. <https://doi.org/10.1515/pac-2019-1209>
5. Milaeva ER, Dodokhova MA, Shpakovsky DB, Antonenko TA, Safronenko A, Kotieva I.M, Komarova EF, Gantsgorn EV, Alkhuseyn-Kulyaginova MS. Mechanisms of the Cytotoxic Action of Organotin Compounds. *Journal Biomed*. 2021;17(2):88–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-88-99>
6. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Sukhorukova NV, Gantsgorn EV, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Komarova EF, Shpakovsky DB, Milaeva ER. Pharmacotherapeutic potential's evaluation of organotin compounds in vivo. *Russian Journal of Biopharmaceuticals*. 2021;13(3)30–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-3-30-34>
7. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Komarova EF, Trepel VG, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovskiy DB, Milaeva ER. Study of acute oral toxicity of organotin compounds containing a 2,6-di-tert-butylphenol fragment. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2021;20(3):73–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77>
8. Dodokhova MA, Voronova OV, Kotieva IM, Safronenko AV, Shlyk SV, Droboty NV, Akimenko MA, Shpakovsky DB, Milaeva ER. Comparative analysis of morphological and biochemical changes after a single intragastric administration of hybrid organotin compounds. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):167–174 (In Russian.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-167-174>
9. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovsky DB, Milaeva ER. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Lewis carcinoma. *Research Results in Pharmacology*. 2021;7(4):81–88. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.7.71455>
10. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM, Alkhuseyn-Kulyaginova MS, Shpakovsky DB, Milaeva ER. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a B16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. *Research Results in Pharmacology*. 2022;8(1):85–94.
11. Koh J, Kwak Y, Kim J, Kim WH. High-Throughput Multiplex Immunohistochemical Imaging of the Tumor and Its Microenvironment. *Cancer Res. Treat.* 2020;52(1):98–108. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.195>
12. Workman S, Jabbour SK, Deek MP. A narrative review of genetic biomarkers in non-small cell lung cancer: an update and future perspectives. *AME Med. J.* 2023;8:6. <https://doi.org/10.21037/amj-2022-01>
13. Kalra J, Baker J. Multiplex Immunohistochemistry for Mapping the Tumor Microenvironment. *Methods Mol Biol*. 2017;1554:237–251. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6759-9_17
14. Koh J, Kwak Y, Kim J, Kim WH. High-Throughput Multiplex Immunohistochemical Imaging of the Tumor and Its Microenvironment. *Cancer Res Treat.* 2020;52(1):98–108. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.195>
15. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:289–298. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_25
16. Schildhaus HU. Immunohistochemistry-based predictive biomarkers for lung cancer. *Pathologie*. 2020;41(1):21–31. <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00750-7>
17. VanderLaan PA, Rangachari D, Majid A, Parikh MS, Gangadharan SP, Kent MS, McDonald DC, Huberman MS, Kobayashi SS, Costa DB. Tumor biomarker testing in non-small-cell lung cancer: A decade of change. *Lung Cancer*. 2018;116:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.002>
18. Sukswai N, Khoury JD. Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-Based Biomarker Detection. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(5):368–375. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00533-9>
19. Villar VH, Subotički T, Đikić D, Mitrović-Ajtić O, Simon F, Santibanez JF. Transforming Growth Factor-β1 in Cancer Immunology: Opportunities for Immunotherapy. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1408:309–328. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26163-3_17
20. Xue VW, Chung JY, Córdoba CAG, Cheung AH, Kang W, Lam EW, Leung KT, To KF, Lan HY, Tang PM. Transforming Growth Factor-β: A Multifunctional Regulator of Cancer Immunity. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3099. <https://doi.org/10.3390/cancers12113099>
21. Xiong H, Liu X, Xie Z, Zhu L, Lu H, Wang C, Yao J. Metabolic Symbiosis-Blocking Nano-Combination for Tumor Vascular Normalization Treatment. *Adv Healthc Mater*. 2022;11(17):e2102724. <https://doi.org/10.1002/adhm.202102724>

Сведения об авторах

Додохова Маргарита Авдеевна, доктор медицинских наук, 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, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров.

ORCID: 0000-0003-3104-827X,

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).

Вклад в статью: анализ литературных источников, постановка иммуногистохимических реакций.

ORCID: 0000-0001-8792-6911

Воронова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро» (344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170А).

Вклад в статью: анализ литературных источников, идея написания статьи, оценка маркеров с практической точки зрения.

ORCID: 0000-0003-2976-0794

Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна, ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29).

Вклад в статью: анализ литературных источников, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров.

ORCID: 0000-0001-5123-5289

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, практические поисковые исследования с помощью перечисленных маркеров.

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

Гюльмамедов Давид Натигович, лаборант 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: 0009-0000-9237-6512

Алашева Милана-Мариат Хайдаровна, лаборант 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: 0000-0002-1493-5581

Authors

Prof. Margarita A. Dodokhova, MD, DSc, Professor, Department of Pathological Physiology, Head of the Central Research Laboratory, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-3104-827X

Dr. Marina A. Akimenko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-8792-6911

Dr. Olga V. Voronova, MD, PhD, Chief Medical Officer, Regional Department of Pathology (170A, Blagodatnaya Street, Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0003-2976-0794

Dr. Margarita S. Alkhusein-Kulyaginova, MD, Assistant Professor, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments.

ORCID: 0000-0001-5123-5289

Dr. Natalia A. Kornienko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Normal Anatomy, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments.

ORCID: 0000-0003-0485-5869

Dr. Marina V. Gulyan, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0001-6023-8916

Mr. David N. Gylmamedov, Laboratory Assistant, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments.

ORCID: 0009-0000-9237-6512

Mrs. Milana-Mariat Kh. Alasheva, Laboratory Assistant, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments.

ORCID: 0000-0002-1493-5581

Mrs. Esmira Sh. Kazimagomedova, Laboratory Assistant, Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments.

ORCID: 0009-0003-3731-6746

Dr. Dmitry B. Shpakovsky, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of the Bioelementoorganic Chemistry, Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry (1, b. 3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: performed the chemical synthesis of tested compounds.

ORCID: 0000-0002-7824-3382

Dr. Elena R. Milaeva, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry (1, b. 3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation).

Казимагомедова Эсмירה Шихмагомедовна, лаборант 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: 0009-0003-3731-6746

Шпаковский Дмитрий Борисович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3).

Вклад в статью: синтез тестируемых соединений.

ORCID 0000-0002-7824-3382

Милаева Елена Рудольфовна, доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3).

Вклад в статью: синтез тестируемых соединений.

ORCID: 0000-0002-5489-3866

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой 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, идея написания статьи.

ORCID: 0000-0002-2796-9466

Contribution: performed the chemical synthesis of tested compounds.

ORCID: 0000-0002-5489-3866

Prof. Inga M. Kotieva, MD, DSc, Professor, Chief Scientific Officer, Chief of the Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University (29, Nahichevansky Prospekt, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-2796-9466

Статья поступила: 16.09.2023 г.

Поступила после доработки: 01.07.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 16.09.2023

Received in revised form: 01.07.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.24-006-06:613.84
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-86-97>



РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗВИТИИ РАКА ЛЁГКОГО У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА КУРЕНИЯ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

БУСЛАЕВ В. Ю.^{1*}, МИНИН А. В.^{1,2}, КАТАНАХОВА М. В.^{1,2}, ШАБАЛДИН А. В.^{2,3}

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

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

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Выполнен анализ роли факторов иммунного ответа в развитии рака лёгкого у пациентов в зависимости от статуса курения. В результате анализа данных литературы были обобщены сведения о роли врождённого и приобретённого иммунитета в развитии рака лёгкого, охарактеризована их роль на разных стадиях развития болезни. Были описаны основные свойства компонентов иммунного ответа в зависимости от статуса курения у пациентов. Активность Т-клеточного звена и экспрессия провоспалительных цитокинов были повышены у курильщиков. В результате курение было представлено как значимый фактор риска, который, инициируя воспалительные реакции, может влиять на канцерогенез в легких. Проведение последующих экспериментальных исследований в

данном направлении позволит сформулировать новые диагностические подходы. Целесообразным является изучение характеристик генетических факторов иммунитета в качестве биологических маркеров.

Ключевые слова: обзор, курение, факторы иммунитета, рак лёгкого.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках соглашения о создании молодёжной лаборатории (лаборатория онкогеномики) ФИЦ УУХ СО РАН в связи с постановлением Правительства Кемеровской области-Кузбасса от 19.09.2022 №623.

Для цитирования:

Буслаев В. Ю., Минин А. В., Катаныхова М. В., Шабалдин А. В. Роль факторов иммунного ответа в развитии рака лёгкого у пациентов в зависимости от статуса курения (систематический обзор). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 86-97. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-86-97>

*Корреспонденцию адресовать:

Буслаев Владислав Юрьевич, 650056, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр-т., д. 10, E-mail: Vladislavbus2358@yandex.ru
© Буслаев В. Ю. и др

REVIEW ARTICLE

IMMUNE RESPONSE, SMOKING, AND LUNG CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

VLADISLAV YU. BUSLAEV^{1*}, ARTEM V. MININ^{1,2}, MARGARITA V. KATANAKHOVA^{1,2}, ANDREY V. SHABALDIN^{2,3}

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

²Kemerovo State University, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University, Russian Federation

Abstract

Here we review the role of innate and adaptive immunity at ascending lung cancer stages in smoking and non-smoking patients. T cell activity and the expression of pro-inflammatory cytokines were found to be elevated in smokers. As a consequence, smoking has been identified as a significant risk factor promoting lung carcinogenesis. Further experimental research in this area will allow the development of novel diagnostic

approaches, including circulating biomarkers and personalised medicine.

Keywords: review, smoking, immunity factors, lung cancer.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of Kemerovo Region – Kuzbass (decree #623 from 19.09.2022).

◀ English

For citation:

Vladislav Yu. Buslaev, Artem V. Minin, Margarita V. Katanakhova, Andrey V. Shabaldin. Immune response, smoking, and lung cancer: a systematic review. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 86-97. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-86-97>

*Corresponding author:

Mr. Vladislav Yu. Buslaev, 10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: Vladislavbus2358@yandex.ru
© Vladislav Yu. Buslaev, et al.

Введение

Рак лёгкого (РЛ) относится к наиболее распространённым и тяжёлым онкологическим патологиям. Разнообразие гистологических форм, а также их морфологических особенностей создаёт определённые сложности как для диагностики, так и для выбора стратегии лечения. Немелкоклеточная форма составляет примерно 85% всех случаев РЛ, наименее распространённой является мелкоклеточная форма [1]. Немелкоклеточная форма подразделяется на три основных подтипа: аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак. Кроме того, данная форма характеризуется наибольшей молекулярной и гистологической гетерогенностью. Изучение особенностей развития РЛ в современных исследованиях связано с детекцией изменений в нуклеотидной последовательности ДНК, уровня метилирования ДНК, а также показателей экспрессии разных типов молекул РНК и белков.

Самые высокие показатели заболеваемости и смертности характерны для курильщиков, проживающих в промышленно-развитых регионах [2]. Высокая концентрация полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) обуславливает образование широкого спектра дыхательных патологий, включая РЛ [3]. Опасность также может представлять действие инертного газа радона в помещениях [4]. Описаны канцерогенные эффекты действия асбеста [5]. Курение, которое характеризуется наиболее мощным канцерогенным потенциалом, способно в несколько раз (примерно в

10–20) повышать риск развития РЛ. Изучение влияния курения предполагает учёт таких показателей, как длительность и интенсивность употребления табачных изделий. Бывшие курильщики, пассивные курильщики также входят в группу риска.

Детальное изучение особенностей разных пациентов с РЛ позволило сделать вывод о существовании риска и в группе некурящих. По оценкам, это около 10–25% случаев РЛ, причины данного явления до конца не исследованы [6]. В качестве основной гипотезы развивается представление о молекулярных особенностях и специфике микроокружения опухолей у разных когорт пациентов. Главным образом, различия в молекулярном профиле обусловлены активностью онкогенов в связи с генетическими особенностями пациентов. Значимые патологические эффекты связывают с генами *KRAS*, *BRAF*, *EGFR*, *ALK* и *RET* [7]. На примере немелкоклеточной формы РЛ было отмечено наличие большого количества мутаций в области *EGFR*. В то же время активно исследуется роль факторов иммунного ответа в развитии РЛ, в том числе на примере некурящих пациентов. Вклад в развитие патологии могут вносить компоненты врождённого, а также приобретённого иммунитета. Оценка их активности осуществляется главным образом с участием новых высокопроизводительных методов секвенирования и изучения экспрессии генов. Новые результаты подобных исследований позволяют вырабатывать более эффективные стратегии лечения РЛ, однако на настоящий момент необходим больший объём сведений.

Цель исследования

Анализ роли факторов иммунного ответа в развитии рака лёгкого у пациентов в зависимости от статуса курения.

Для выполнения поставленной цели был проведен литературный поиск с использованием платформ Medline, e-library, Web of Science. В поиск включались научные работы, опубликованные за последние десять лет (с 2013 года), в открытом доступе на английском и русском языках. Стратегия поиска научных статей была основана на использовании соответствующих ключевых слов (рак лёгкого, курение, курящие, некурящие, иммунитет, врождённый и приобретённый иммунитет), в конечном итоге в обзор было включено 42 научных статьи. В разделе «Результаты» были описаны механизмы активности компонентов врождённого и приобретённого иммунитета при развитии рака лёгкого в зависимости от статуса курения [8–36]. В главе «Обсуждение» были освещены вопросы потенциального вклада факторов иммунного ответа в развитие РЛ, а также дальнейших перспектив их использования в качестве молекулярных маркеров [37–42].

Общая характеристика компонентов иммунной системы при раке лёгкого

Развитие представлений об онкогенезе на примере РЛ способствовало накоплению сведений о роли хронического воспаления, клеток иммунитета, а также провоспалительных факторов. Фундаментальные механизмы онкогенеза при участии факторов иммунитета раскрываются при проведении характеристики микроокружения опухолей. Проводится подсчёт соотношения различных клеточных популяций, вовлечённых в патогенез опухолей. В данном случае учитывается количество стромальных клеток (клеток иммунитета) и возможности их инфильтрации. Проведение иммуногистологических исследований легочной ткани позволило оценить уровень инфильтрации Т-клеточного звена (CD3+, CD4+, CD8+), В-клеток (CD20+), а также макрофагов, тучных клеток [8]. В ходе данной работы было обнаружено, что количество клеток CD3+ не зависело от гистологического типа РЛ, однако было связано с размером опухоли. В этом же исследовании повышение CD4+ Т-клеток было наиболее значимо при развитии РЛ, наибольшее количество Т-хэлперов было зарегистрировано при развитии 3-й стадии. Схожие характеристики были получены для цитотоксических Т-кле-

ток, а взаимосвязи с размером опухолей не было выявлено. Повышение количества компонентов В-клеточного звена было ассоциировано с развитием наиболее поздних стадий РЛ.

С помощью методов проточной цитометрии был описан состав компонентов иммунитета, характерный для немелкоклеточной формы РЛ [9]. Анализ указал на значимое превалирование численности компонентов Т-клеточного звена (носители маркера CD 45+). Количество CD4+ Т-лимфоцитов превышало фракцию цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов. Макрофаги, а также натуральные киллеры также были в составе клеточного инфильтрата, однако имели меньшие показатели процентного содержания, чем в здоровых тканях. Отмечено повышение численности макрофагов с экспрессией поверхностных молекул HLA-DR.

Развитие опухолей РЛ связано с инициацией реакций системного воспаления. Провоспалительные факторы являются важными и активными регуляторами микроокружения опухоли. В частности, рассматривается роль активации (например, ИЛ-2 и гамма-ИНФ), а также Т-клеточного звена. Они способствуют повышению выживаемости опухоли, её пролиферации и метастазированию [10]. В начальных реакциях воспаления активно принимают участие клетки легочного эпителия вместе с другими клетками иммунитета, а также клетками эндотелия. Клетки эпителия представляют собой линию защиты против антигенов и обеспечивают их деактивацию и удаление. Их функциональное значение обусловлено наличием различных типов рецепторов, распознающих антигены и запускающих синтез провоспалительных факторов. К ним относятся распознающие патогенные паттерны (PRR), Toll-подобные, NOD-подобные, а также рецепторы, специфичные к ретиноидной кислоте. С их участием клетки легочного эпителия могут реагировать на презентацию антигенов и иницировать NF-Кб-зависимый каскад реакций для синтеза хемокинов и цитокинов [11].

Активация специфических рецепторов приводит к высвобождению ИНФ-бэта, колоние-стимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов, ИЛ-6 и ИЛ-8, а также хемокинов, ассоциированных с нейтрофилами [12]. Важным видом взаимодействия также является влияние одноцепочечной микробной РНК на экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR-3, TLR-7, TLR-9) через взаимодействие с метилированными CpG-островками. Гиперчувствительность

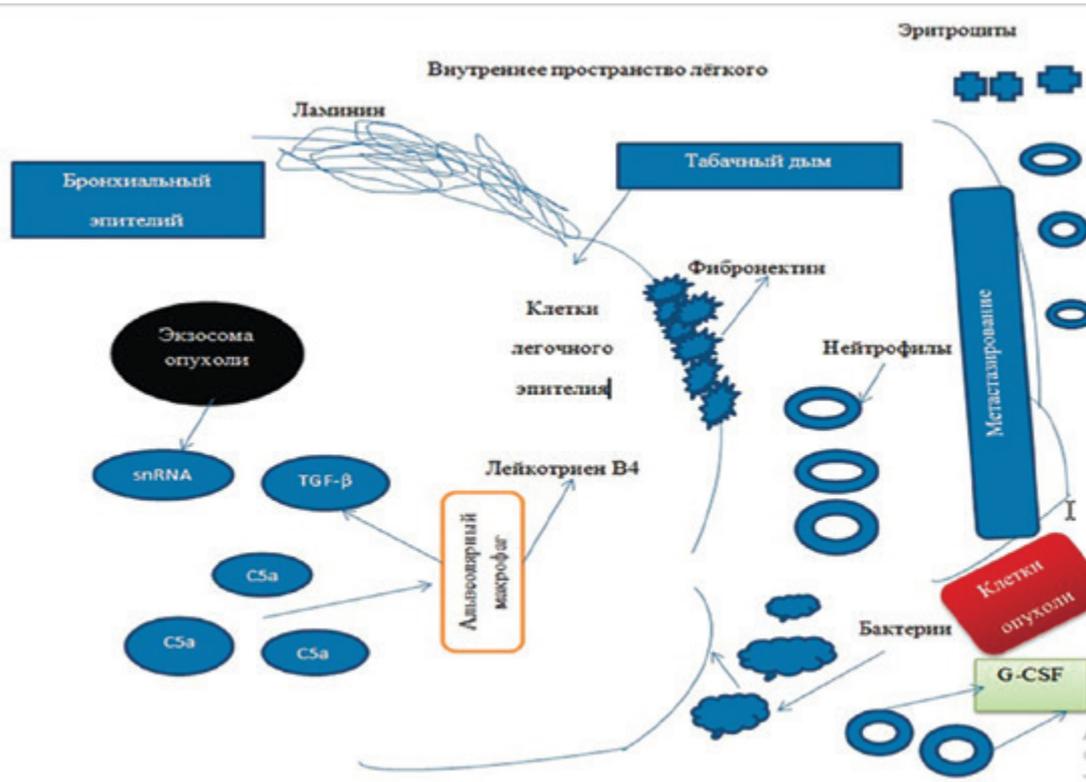


Рисунок 1. Формирование метастатической ниши в лёгких.

Figure 1. Formation of a metastatic niche in the lung.

рецепторов, распознающих патогены (PRR's) у клеток легочного эпителия, приводит к развитию аутоиммунных реакций. На модели лабораторных мышей данное явление было продемонстрировано при развитии аллергической астмы, когда рецептор TLR4 способствует активной продукции ИЛ-25, ИЛ-33, а также колониестимулирующего фактора GM-CSF. Данные цитокины, в свою очередь, обеспечивают инфильтрацию важных клеток иммунитета: дендритных клеток, лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов. Данные механизмы описывают роль клеток легочного эпителия в регулировании врождённого иммунного ответа, а также формировании микроокружения, характерного для патологических состояний легочной ткани.

Ключевые этапы формирования и последующего прогрессирования легочной опухоли сопряжено с активностью компонентов микроокружения опухоли (**рисунок 1**).

Развитие определенных стадий опухоли, а также возможности её метастазирования задаются сложным взаимодействием между раковыми клетками, клетками легочного эпителия, а также факторами иммунитета [13]. Формирование первичных опухолей представляет собой сложный процесс с вовлечением клеток иммунной системы, а также провоспалительных факторов (**рисунок 2**).

Легочные опухоли могут развиваться из клеток бронхиального или альвеолярного эпителия

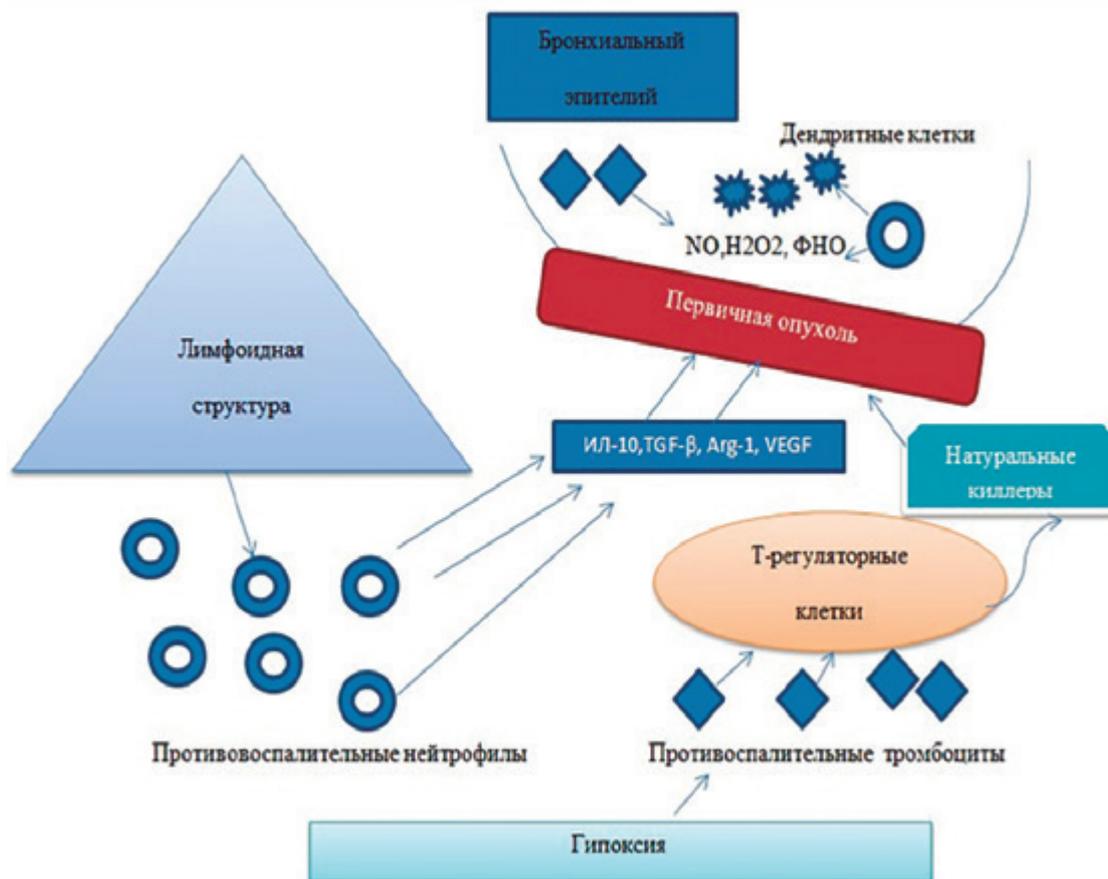
под действием активных форм кислорода, продуцируемых в миелоидных клетках. Распространение раковых клеток в области легочной паренхимы запускает активацию иммунной системы и последующих реакций апоптоза. Нейтрофилы, задействованные в провоспалительных реакциях, начинают секретировать активные формы кислорода, а также фактор некроза опухоли (ФНО). В случае работы в качестве антиген-презентирующих клеток нейтрофилы могут участвовать в активации лимфоцитов, инфильтрующихся в опухоль. Т-лимфоциты далее активируют макрофаги, синтезирующие ИЛ-6 и ФНО- α , для инициации цитотоксических реакций. Клетки опухоли могут избегать цитотоксических реакций через активацию Т-регуляторных клеток, обеспечивающих иммунологическую толерантность [14]. Продукция провоспалительных факторов ИЛ-10, TGF- β , Arg1, VEGF также способствует росту опухоли, так как они контролируют ангиогенез. Наиболее благоприятные условия для иммунологической толерантности создаются при развитии гипоксических состояний [15].

Участие компонентов врождённого иммунитета в формировании рака лёгкого в зависимости от статуса курения

Табачный дым при формировании первичных опухолей в области лёгкого выступает в

Рисунок 2.
Межклеточные взаимодействия в микроокружении первичных опухолей.

Figure 2.
Cell-cell interactions in the microenvironment of primary tumors.



качестве существенного дестабилизирующего фактора. Его действие в качестве триггера активации провоспалительных факторов указывает на важность его изучения в контексте развития РЛ. Эффекты табачного дыма относительно экспрессии интерлейкинов были изучены на примере хронических воспалительных заболеваний (астмы и хронического риносинусита). Отмечена возможность повышения экспрессии ИЛ-17А у курильщиков в назальных тканях [16]. Уровень содержания ИЛ-18 в тканях отражает развитие аномальных иммунологических реакций и может также находиться под влиянием табачного дыма. В то же время в одном из недавних исследований не было выявлено значимых эффектов пассивного курения на экспрессию ИЛ-18 у некурящих [17]. На примере развития хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) была показана возможность индуцирования синтеза ИЛ-8 макрофагами при действии табачного дыма [18]. Данный вид взаимодействия происходит по причине активной продукции АФК в период развития патологии. Экстракт табачного дыма способствовал усилению экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в сердечных стволовых клетках [19]. Экспрессия ИЛ-6

под действием экстрактов табачного дыма дополнительно контролируется фосфолипазой D1 [20]. Влияние экстрактов на экспрессию цитокинов было также изучено с использованием лабораторных животных. Была продемонстрирована положительная корреляция между повышением концентрации табачного дыма и усилением синтеза ИЛ-6 и повышением частоты микроядер [21]. Курение влияет на уменьшение способности факторов врождённого иммунитета включаться в ответ на развитие инфекции, но также способствует усилению воспалительных реакций через экспрессию цитокина ИЛ-33 [22].

Развитие аномальных воспалительных реакций при РЛ определяется генетической предрасположенностью провоспалительных факторов. У гена ИЛ-1 β исследуются полиморфные варианты в области регуляторных участков. Ранее было установлено, что среди курильщиков риск формирования патологии определяет вариант rs1143634. При исследовании некурящих женщин азиатской популяции были найдены маркеры воспалительных реакций, ассоциированные с риском РЛ [23]. Среди них рецептор к ИЛ-6, а также С-С мотив хемокина были определены как повышающие риск патологии, в то время

как ИЛ-21, С-ХЗ-С-мотив хемокина, рецептор к фактору некроза опухоли, С-реактивный белок и эндотелиальный фактор роста были ассоциированы с пониженным риском. ИЛ-6 как важный регулятор воспалительных процессов в области лёгких исследуется не только как важное звено патологических процессов при РЛ, но и как терапевтическая мишень для лечения [24]. В этой связи необходимо учитывать наличие полиморфного варианта 634 (rs1800796), который может модифицировать риск РЛ у некурящих женщин. При изучении экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-17 у относительно здоровых индивидов (являющихся преимущественно некурящими) и пациентов с РЛ (с наличием аденокарциномы и плоскоклеточного рака) были найдены различия [25]. Отмечено повышение экспрессии ИЛ-6 у пациентов с РЛ, при снижении уровня ИЛ-17 относительно здоровых доноров. Особенности синтеза ИЛ-6 в зависимости от статуса курения также могут определять показатели последующей выживаемости у пациентов с мелкоклеточной формой РЛ [26]. Некурящие пациенты с повышенным синтезом ИЛ-6 в тканях показали сокращённый на 6 месяцев уровень выживаемости. Для пациентов с РЛ, которые употребляли табачные изделия, наиболее значимый риск был отмечен относительно показателей концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 [27].

Фактор некроза опухоли (ФНО) играет важную роль в поддержании иммунологического окружения легочных опухолей. Повышение экспрессии данного фактора напрямую связано с усиленным действием табачного дыма. Важность ФНО для роста опухоли заключается в индукции ангиогенеза посредством активации NF- κ B-зависимого механизма. Взаимодействие ФНО и NF- κ B-зависимого сигнального пути находится под влиянием табачного дыма и важно для реализации эпителиально-мезенхимального перехода [28]. Терапевтической мишенью для иммунотерапии РЛ также является фактор TGF- β [29]. TGF- β обеспечивает рост опухоли, миграцию клеток, развитие метастазов. Ключевым событием для РЛ является иницирование легочного фиброза под действием фактора роста. Сигаретный дым обеспечивает запуск TGF- β -ассоциированного сигнального пути, который стабилизирует длительные воспалительные процессы в лёгких [30]. Наряду с другими важными провоспалительными факторами его генетический полиморфизм также активно рассматривается в контексте формирования повышенного риска образования легочного фиброза [31].

Макрофаги относятся к наиболее важным и активно функционирующим факторам врождённого иммунитета. Данная группа клеток дифференцируется как M1 макрофаги, которые выполняют противоопухолевые функции и индуцируют воспаление, а также M2-противовоспалительные макрофаги. Другая классификация включает в себя макрофаги, ассоциированные с опухолью, альвеолярные макрофаги, а также интерстициальные макрофаги. Эти типы макрофагов могут в равной степени вносить вклад в развитие канцерогенеза. На примере многих респираторных заболеваний были продемонстрированы механизмы активности макрофагов и их значение. Альвеолярные макрофаги обеспечивают стабильные защитные реакции врождённого иммунитета в составе респираторного тракта [32]. Однако поскольку данная активность сопровождается синтезом АФК, создаются условия для новых повреждений молекулы ДНК и неконтролируемого клеточного деления. Кроме того, альвеолярные макрофаги представляют собой ресурс для продукции важных цитокинов к которым относятся ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , γ ИНФ. Действие сигаретного дыма направлено на изменение экспрессии ключевых генов в составе макрофагов [33].

Компоненты специфического иммунитета у пациентов с разным статусом курения в контексте развития РЛ

Вовлеченность факторов специфического иммунного ответа обусловлена развитием ответных реакций на экспрессию антигенов раковых клеток. Эти явления приводят к активной инфльтрации Т-лимфоцитов в легочную опухоль. Геномные мутации при РЛ могут приводить к экспрессии белков, которые относятся к фетальным антигенам [34]. Карциноэмбрионные антигены образуются в течение внутриутробного развития организма, в дальнейшем они определяют степень реактивности факторов иммунитета в случае онкологических патологий. Отмечено, что наибольшая вероятность формирования данных антигенов наиболее характерна для курильщиков. В то же время раковые эмбриональные антигены способствуют более эффективно включению механизмов противоопухолевого иммунитета. В ходе развития немелкоклеточной формы РЛ на начальных этапах активная инфльтрация в опухоль CD8⁺ лимфоцитов происходит в ответ на экспрессию неонатальных клональных антигенов опухоли. Работа Т-клеточно-

го звена определяет выживаемость пациентов.

Особенности иммунологических реакций при РЛ с участием фракции эффекторных Т-лимфоцитов определяются статусом курения у пациентов [35]. Наибольшую активность Т-киллеры проявляют у людей, подверженных действию табачного дыма. Иммунологическое окружение курильщиков характеризуется высоким содержанием хемокинов и активированных Т-клеток (главным образом CD4⁺ фолликулярных лимфоцитов). Также у курящих пациентов наблюдается повышенная активация CD8⁺-лимфоцитов, $\gamma\delta$ CD4⁺-лимфоцитов, а также дендритных клеток. Иммунологическое окружение опухолей некурящих пациентов отражало преобладание иммуносупрессивных факторов, которые включали фракции Т-регуляторных клеток и M2 макрофагов. Высокое содержание CD45RA^{high} CD4⁺Т-лимфоцитов и CD45RA^{high} CD8⁺-лимфоцитов наряду с субпопуляциями наивных Т-клеток было характерно для группы некурящих [36]. Иммунологический профиль аденокарциномы РЛ был построен из потенциальных иммунорегуляторов: CD8-FOXP3 и CD8-GATA3⁺ Т-лимфоцитов. В особенности для некурящих пациентов было характерно присутствие CD8-FOXP3⁺лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CCR4, вместе с аккумулирующимися наряду с ними M2-подобными макрофагами с экспрессией маркеров CD163. Иммунорегуляторные реакции, действующие в микроокружении опухоли, могут способствовать развитию онкологических патологий по причине замедления или полной блокировке защитных механизмов иммунитета, направленных на элиминацию раковых клеток.

Обсуждение

РЛ представляет собой многофакторное заболевание, при оценке которого необходимо рассматривать как индивидуальные особенности организма, так и многие конфаундеры. Наличие профессиональных заболеваний респираторного тракта (ХОБЛ, пневмокониоз, хронический пылевой бронхит) сопряжены с развитием стабильного воспаления, что потенциально может создавать благоприятные условия для канцерогенеза. Также существенный вклад в него вносят бактериальные и вирусные инфекции. Несмотря на то, что курение рассматривается как наиболее сильный фактор риска, следует также учитывать возможности взаимодействия организма с другими поллютантами. Асбест, радон, частицы угольной пыли негативным образом влияют на ста-

бильность респираторного тракта. Факторы иммунитета, как врождённого, так и приобретённого определяют возможности риска развития РЛ. Поскольку раковые клетки продуцируют антигены, активация механизмов противоопухолевого иммунитета будет зависеть от эффективности работы Т-клеток. В то же время необходимо учитывать активность сигнальных цитокинов и продукцию активных форм кислорода. Употребление табачного дыма оказывает прямые и значимые эффекты относительно активности факторов иммунитета, в том числе и при развитии РЛ. Как правило, курение характеризуется стимулирующими эффектами, приводящими к повышенному синтезу определённых цитокинов, в то время как отсутствие действия данного фактора приводит к усилению регуляторных иммуносупрессивных механизмов.

Растения табака в течение своего развития поглощают различные вещества из почвы и воздуха, в том числе те, которые содержатся в химикатах и удобрениях. Однако табачный дым имеет гораздо более сложный и изменчивый состав, чем листья табака. Химический состав очищенных табачных листьев представлен никотином, углеводами, органическими кислотами, белками и эфирными маслами. Токсичные вещества образуются из окружающего воздуха, протягиваемого во время курения через горящую сигарету. В составе табачного дыма наибольшими концентрациями среди них характеризуются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), в частности бензо[а]пирен. Активность ПАУ связана с проявлением канцерогенных и флогогенных эффектов. Развитие злокачественной трансформации происходит по причине воздействия на генетический аппарат вторичных метаболитов ПАУ. Флогогенные эффекты табачного дыма связаны с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов.

С использованием идиотипических антител проводится активное исследование иммунологических предикторов развития онкологических заболеваний. С использованием материала пациентов с раком молочной железы был определён проканцерогенный иммунологический фенотип [37]. Иммунологический дисбаланс при РЛ у женщин в состоянии постменопаузы выражался в превышении уровня антител к бензо[а]пирену (IgA-Вр) а также к эстрадиолу (IgA-Еs). По результатам проведённых исследований было отмечено, что для оценки риска развития РЛ у

мужчин целесообразным является определение уровня антител к прогестерону, бензо[а]пирену, а также эстрадиолу [38].

Использование технологий высокопроизводительного секвенирования вносит большой вклад в развитие представлений о механизмах формирования РЛ. Недавно было проведено исследование транскриптома периферической крови у больных раком лёгкого (с наличием диагноза аденокарцинома) [39]. После анализа белок-белковых взаимодействий была получена информация о функциональных кластерах с разным уровнем экспрессии. Для факторов иммунологического ответа был установлен как повышенный, так и пониженный уровень экспрессии. Генные кластеры компонентов специфического и врождённого иммунитета (FCGR2A, FCGR2C, FCGR2B, C5AR, IL6R, CXCL8), вместе с факторами резистентности к туберкулёзной инфекции (ATP6VOB, MAPK14, ITGAX, CORO1A), характеризовались пониженными показателями экспрессии. Также понижение экспрессии было установлено для факторов инициации трансляции белка (EIF4A2, EIF4A1, RPL23). Факторы Т-клеточного сигнального пути (RASGRP1, PDCD1, CD3G, PIK3R1, CD8A) и апоптоза (PDCD1, CCR7, CCR5, IL1A) имели повышенные показатели синтеза.

Характеристика особенностей иммунологи-

ческих реакций позволяет выявить основные различия процессов формирования РЛ у разных категорий пациентов (в зависимости от статуса курения) (рисунок 3).

Курильщики имеют достаточно широкий мутационный профиль, обусловленный действием вторичных продуктов табачного дыма, а также более реактивным иммунологическим окружением в области опухоли. Вследствие высокого уровня экспрессии неоантигенных молекул опухоли происходит активная инфильтрация лимфоцитов и высокий уровень продукции цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-17. Также у курящих наблюдается цитолитическая активность и активация сигнальных путей, опосредованных γИНФ. С другой стороны, у некурящих пациентов наблюдаются иммуносупрессивные механизмы, обусловленные работой Т-регуляторного звена лимфоцитов, M2 макрофагов, а также супрессоров CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Важным событием является активация макрофагального синтеза АФК вследствие действия неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе табачного дыма. Продукция активных форм кислорода в данном случае приводит к повышению уровня повреждений в ДНК, в том числе и в раковых клетках. Макрофаги, в свою очередь, представляют собой важную фракцию клеток врождённого иммунитета, участвующих в под-

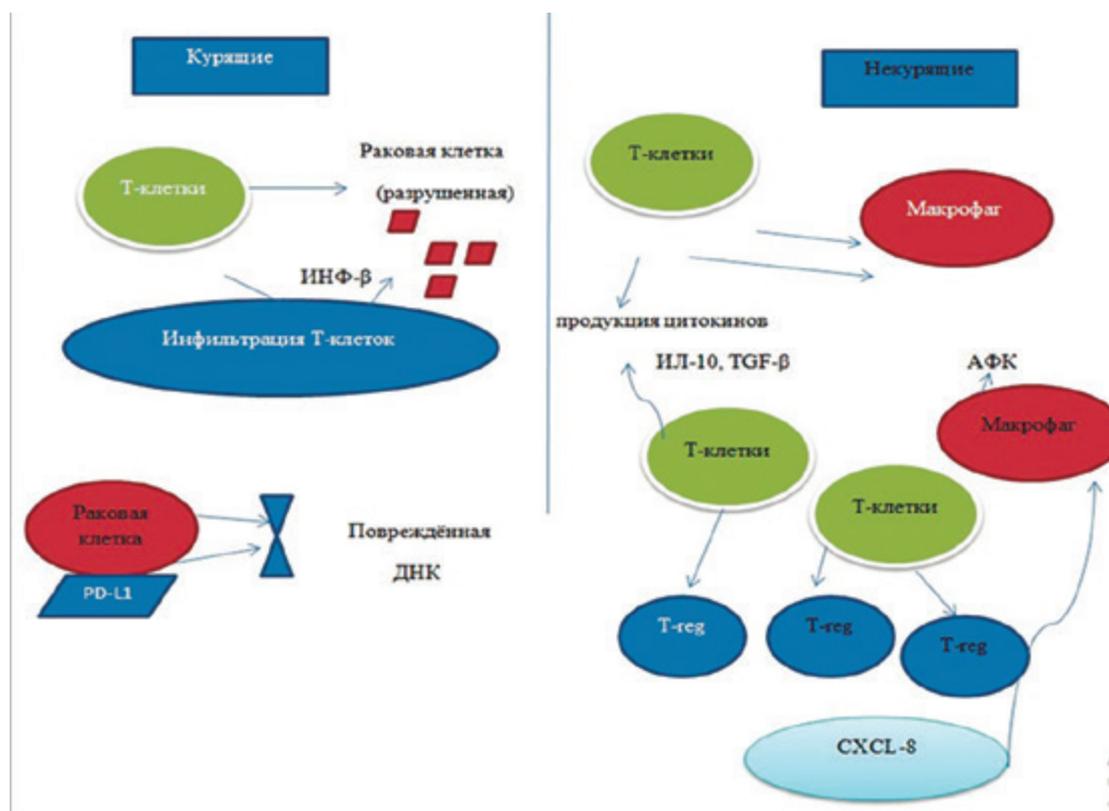


Рисунок 3. Иммунологический ландшафт в легочной ткани в зависимости от статуса курения.

Figure 3. Immune landscape in lung tissue as a function of smoking status.

держании перманентного состояния воспаления.

Развитие определённых физиологических состояний в области лёгких находится под контролем факторов иммунитета. К подобным состояниям относится легочной фиброз, который имеет ассоциацию с РЛ [40]. Вовлеченность компонентов иммунной системы в развитие легочного фиброза наиболее чётко отражена при исследовании коронавирусной инфекции [41]. В качестве потенциальных эффекторов были определены CD47, pJUN, также среди них повышенной экспрессией характеризовался ИЛ-6. Данные факторы коррелировали с такими параметрами, как тяжесть течения болезни и концентрация фибробластов, ассоциированных с патологией. Активно исследовалось влияние сигаретного дыма на развитие идиопатического легочного фиброза [42]. Табачный дым способствует повышенной продукции муцина и обуславливает возникновение множественных патологий, повышающих риск РЛ.

Развитие технологии секвенирования единичных клеток привело к расширению представлений о разнообразии клеточного состава опухоли и ее микроокружения. Были составлены атласы, характеризующие пространственное распределение В-клеток, присутствующих в различных участках аденокарциномы легкого и прилегающих к ним областях нормальной ткани [43,44]. Установлено, что различные факторы микроокружения опухоли могут способствовать изменению клеточного ландшафта. Например, увеличение экспрессии TGFB1 соответствует повышению представленности IgA⁺ плазматических клеток. Значительные изменения ландшафта у курильщиков (обогащение класса полностью дифференцированных, долгоживущих плазматических клеток, продуцирующих IgA и снижение клоальности В-клеток) указывает на связь с воздействием сигаретного дыма. Полагают, что сигнатура плазматических клеток может стать потенциальным биомаркером эффективности блокады PD-1/PD-L1 у курильщиков с аденокарциномой легкого.

Рак легких у никогда не куривших имеет клинико-патологические и молекулярные особенности, отличные от таковых у курильщиков. Ми-

кроокружение опухоли играет важную роль в прогрессировании рака и терапевтическом ответе. Секвенирование РНК 165 753 клеток от 22 пациентов с аденокарциномой легких, ранее не получавших лечения, показало, что дисфункция альвеолярных клеток, вызванная курением сигарет, в большей степени способствует агрессивности аденокарциномы у курильщиков, в то время как иммуносупрессивная микросреда оказывает большее влияние на агрессивность аденокарциномы у никогда не куривших. В раковых клетках никогда не куривших была зарегистрирована более высокая экспрессия CD47 и более низкая экспрессия главного комплекса гистосовместимости, что указывает на то, что CD47 может быть лучшей мишенью иммунотерапии именно у некурящих пациентов [44].

Заключение

В попытках понять иммунологию рака легких в центре внимания многие годы были курильщики и Т-клеточное звено иммунитета. Установлено, что табачный дым, действуя как флоготенный фактор, обуславливает повышение активности компонентов Т-клеточного звена и провоспалительных цитокинов у курильщиков и тем самым модулирует риск развития патологии. У некурящих, напротив, наблюдается проявление иммуносупрессивных механизмов с участием Т-регуляторных клеток. Другие типы клеток иммунной системы, в частности инфильтрирующие опухоль В-клетки и плазматические клетки, начали активно изучаться с развитием технологии секвенирования единичных клеток. Недавно был составлен атлас пространственного распределения таких клеток для микроокружения аденокарциномы легкого и показана значимость сигнатуры плазматических клеток опухоли для оценки эффективности новых методов терапии. Таким образом, фундаментальные данные о роли иммунной системы в развитии опухолей легкого представляют собой ценный ресурс для разработки новых стратегий иммунотерапии этой патологии.

Литература:

1. Relli V., Trerotola M., Guerra E., Alberti S. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends Mol. Med.* 2019;25(7):585-594. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.012>
2. Hosseini B., Olsson A., Bouaoun L., Hall A., Hadji M., Rashidian H., Naghibzadeh-Tahami A., Marzban M., Najafi F., Haghboost A.A., Bofetta P., Kamangar F., Pukkala E., Etemadi A., Weiderpass E., Schuz J., Zendejdel K. Lung cancer risk in relation to jobs held in a nationwide case-control study in Iran. *Occup. Environ. Med.* 2022;79(12):831-838. <https://doi.org/10.1136/oemed-2022-108463>
3. Singh A., Kamal R., Ahamed I., Wagh M., Bihari V., Sathian B., Kesavachandran C.N. PAN exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis. *Occup. Med.* 2018;68(4):255-261. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqy049>
4. Ларионов А.В., Волобаев В.П., Сердюкова Е.С. Исследование анеурических эффектов с помощью панцентромерных зондов в условиях резидентного воздействия радона. *Известия Самарского научного*

- центра Российской академии наук. 2018;20(5-4):614-620.
5. Бабанов С.А., Будащ Д.С., Байкова А.Г., Рыжова Н.С. Профессиональные злокачественные новообразования лёгких и других локализаций и потенциально опасные канцерогенные продукты. *CON-SILIUM MEDICUM*. 2017;19(11):39-46. https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.11.39-46
 6. Subramanian J., Govindan R. Molecular profile of lung cancer in never smokers. *EJC Suppl*. 2013;11(2):248-253. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.004>
 7. Dong Y., Ren W., Qi J., Jin B.O., Li Y., Tao H., Xu R., Li Y., Zhang Q., Han B. EGFR, ALK, RET, KRAS and BRAF alterations in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Oncol. Lett*. 2016;11(4):2371-2378. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4235>
 8. Banat G.A., Tretyn A., Pullamsetti S.S., Wilhelm J., Weigert A., Olesch C., Ebel K., Stiewe T., Grimminger F., Seeger W., Fink L., Savai R. Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0139073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139073>
 9. Stankovic B., Bjørhovde H.A.K., Skarshaug R., Aamodt H., Frafjord A., Muller E., Hammastrom C., Beraki K., Bakkevold E.S., Woldbak P.R., Helland A., Brustugun O.T., Oynebraten I., Corthay A. Immune Cell Composition in Human Non-small Cell Lung Cancer. *Front. Immunol*. 2019;9:3101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03101>
 10. Saab S., Zalzal H., Rahal Z., Khalifeh Y., Sinjab A., Kadara H. Insights Into Lung Cancer Immune-Based Biology, Prevention, and Treatment. *Front. Immunol*. 2020;11:159. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00159>
 11. Whitsett J.A., Wert S.E., Weaver T.E. Diseases of Pulmonary Surfactant Homeostasis. *Annu. Rev. Pathol*. 2015;10(1):371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104644>
 12. Tengroth L., Millrud C.R., Kvarnhammar A.M., Kumlien Georén S., Latif L., Cardell L.O. Functional Effects of Toll-Like Receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 Stimulation in Nasal Epithelial Cells. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098239>
 13. Milette S., Fiset P.O., Walsh L.A., Spicer J.D., Quail D.F. The innate immune architecture of lung tumors and its implication in disease progression. *J. Pathol*. 2019;247(5):589-605. <https://doi.org/10.1002/path.5241>
 14. Ohue Y., Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci*. 2019;110(7):2080-2089. <https://doi.org/10.1111/cas.14069>
 15. Chen P., Li Z., Liang Y., Wei M., Jiang H., Chen S., Zhao Z. Identification of Hypoxia-Associated Signature in Colon Cancer to Assess Tumor Immune Microenvironment and Predict Prognosis Based on 14 Hypoxia-Associated Genes. *Int. J. Gen. Med*. 2023;16:2503-2518. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S407005>
 16. Huang C.C., Wang C.H., Fu C.H., Huang C.C., Chang P.H., Chen Y.W., Wu C.C., Wu P.W., Lee T.J. Association between cigarette smoking and interleukin-17A expression in nasal tissues of patients with chronic rhinosinusitis and asthma. *Medicine*. 2016;95(47):e5432. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005432>
 17. Azargoon A., Kharazmkia A., Kordalivand N., Birjandi M., Mir S. Evaluation of exposure to secondhand smoke and serum level of interleukin 18 in non-smokers. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;73:103328-103242. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021>
 18. Zhu X., Zhan Y., Gu Y., Huang Q., Wang T., Deng Z., Xie J. Cigarette Smoke Promotes Interleukin-8 Production in Alveolar Macrophages Through the Reactive Oxygen Species/Stromal Interaction Molecule 1/Ca2+ Axis. *Front. Physiol*. 2021;12:733650-73362. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021>
 19. Sumanasekera Wasana, Wainge Br. Does Cigarette Smoke Cause Interleukin 1 - Beta (IL-1β) Production in Cardiac Stem Cells? *J. Cell Biol. Cell Metab*. 2016;3(1):1-6. <https://doi.org/10.24966/CBCM-1943/100012>
 20. Koo J.B., Han J.S. Cigarette smoke extract-induced interleukin-6 expression is regulated by phospholipase D1 in human bronchial epithelial cells. *J. Toxicol. Sci*. 2016;41(1):77-89. <https://doi.org/10.2131/jts.41.77>
 21. Jamil A., Rashid A., Majeed A. Correlation between Genotoxicity and Interleukin-6 in Smokers: A Rodent Model. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2018;28(11):821-823. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.11.821>
 22. Kearley J., Silver J.S., Sanden C., Liu Z., Berlin A.A., White N., Mori M., Pham T.-H., Ward C.K., Criner G.J., Marchetti N., Mustelin T., Erjefalt J.S., Kolbeck R., Humbles A.A. Cigarette Smoke Silences Innate Lymphoid Cell Function and Facilitates an Exacerbated Type I Interleukin-33-Dependent Response to Infection. *Immunity*. 2015;42(3):566-579. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.011>
 23. Shiels M.S., Shu X.O., Chaturvedi A.K., Gao Y.T., Xiang Y.B., Cai Q., Hu W., Shelton G., Ji B.T., Pinto L.A., Kemp T.J., Rothman N., Zheng W., Hildesheim A., Lan Q. A prospective study of immune and inflammation markers and risk of lung cancer among female never smokers in Shanghai. *Carcinogenesis*. 2017;38(10):1004-1010. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx075>
 24. Ke W., Zhang L., Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs). *Thorax Cancer*. 2020;11(4):835-839. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13341>
 25. Shill M.C., Biswas B., Islam M., Rima S.S., Ferdausi F.A., Chowdhury Q., Reza H.M., Bepari A.K. Screening of Plasma IL-6 and IL-17 in Bangladeshi Lung Cancer Patients. *Heliyon*. 2023;9(10):e20471. <https://doi.org/10.1101/2022.03.27.22272998>
 26. Ding X., Zhang J., Liu D., Xu W., Lu D.Y., Zhang L.P., Su B. Serum expression level of IL-6 at the diagnosis time contributes to the long-term prognosis of SCLC patients. *J. Cancer*. 2018;9(5):792-796. <https://doi.org/10.7150/jca.22656>
 27. Brenner D.R., Fanidi A., Grankvist K., Muller D.C., Brennan P., Manjer J., Byrnes G., Hodge A., Severi G., Giles G.G., Johansson M., Johansson M. Inflammatory Cytokines and Lung Cancer Risk in 3 Prospective Studies. *Am. J. Epidemiol*. 2017;185(2):86-95. <https://doi.org/10.1093/aje/kww159>
 28. Wang V., Heffer A., Roztocil E., Feldon S.E., Libby R.T., Woeller C.F., Kuriyan A.E. TNF-α and NF-κB signaling play a critical role in cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *PLoS ONE*. 2022;17(9):e0271950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271950>
 29. Ramundo V., Palazzo M.L., Aldieri E. TGF-β as Predictive Marker and Pharmacological Target in Lung Cancer Approach. *Cancers*. 2023;15(8):2295. <https://doi.org/10.3390/cancers15082295>
 30. Dutta R.K., Chinnapaiyan S., Rasmussen L., Raju S.V., Unwalla H.J. A Neutralizing Aptamer to TGFβR2 and miR-145 Antagonism Rescue Cigarette Smoke- and TGF-β-Mediated CFTR Expression. *Mol. Ther*. 2019;27(2):442-455. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.11.017>
 31. Schupp J.C., Binder H., Jäger B., Cillis G., Zissel G., Muller-Quernheim J., Prasse A. Macrophage Activation in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS ONE*. 2015;10(1):e0116775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116775>
 32. Lugg S.T., Scott A., Parekh D., Naidu B., Thickett D.R. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax*. 2022;77(1):94-101. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216296>
 33. Wang Y.D., Li Z., Li F.S. Differences in key genes in human alveolar macrophages between phenotypically normal smokers and nonsmokers: diagnostic and prognostic value in lung cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2020;13(11):2788-2805.
 34. Pirlog R., Chiroi P., Rusu I., Jurj A.M., Budisan L., Pop-Bica C., Braicu C., Crisan D., Sabourin J.C., Berindan-Neagoe I. Cellular and Molecular Profiling of Tumor Microenvironment and Early-Stage Lung Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(10):5346. <https://doi.org/10.3390/ijms23105346>
 35. De Alencar V.T.L., Figueiredo A.B., Corassa M., Gollob K.J., Cordeiro De Lima V.C. Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. *Front. Immunol*. 2022;13:984349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984349>
 36. Sun Y., Yang Q., Shen J., Zhang N., Luo P., Zhang J. The Effect of Smoking on the Immune Microenvironment and Immunogenicity and Its Relationship With the Prognosis of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer. *Front. Cell Dev. Biol*. 2021;9:745859. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.745859>
 37. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянюк М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Воронина Е.Н., Колпинский Г.И. Иммунологический дисбаланс, генетический полиморфизм ферментов биотрансформации и рецепторы стероидных гормонов в опухоли у больных раком молочной железы. *Медицинская иммунология*. 2022;24(4):765-778. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIG-2493>
 38. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянюк М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Вафин И.А. Индивидуальный иммунологический фенотип и риск рака молочной железы у женщин в постменопаузе. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(1):44-52. <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
 39. Минина В.И., Дружинин В.Г., Ларионов А.В., Баранова Е.Д., Буслав В.Ю., Мацкова Л.В., Баканова М.Л. Микроматричный анализ транскриптома мононуклеаров периферической крови у пациентов с наличием рака лёгкого. *Генетика*. 2022;7:814-822. <https://doi.org/10.31857/S0016675822070128>
 40. Jeganathan N., Cleland D., Sathananthan M. The association of lung cancer with pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00505-02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00505-2021>
 41. Cui L., Fang Z., De Souza C.M., Lerbs T., Guan Y., Li I., Charu V., Chen S.Y., Weissman I., Wernig G. Innate immune cell activation causes lung fibrosis in a humanized model of long COVID. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2023;120(10):e2217199120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2217199120>
 42. Kärkkäinen M., Kettunen H.P., Nurmi H., Selander T., Purokivi M.,

- Kaarteenaho R. Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0642-6>
43. Hao D., Han G., Sinjab A., Gomez-Bolanos L.I., Lazcano R., Serrano A., Hernandez S.D., Dai E., Cao X., Hu J., Dang M., Wang R., Chu Y., Song X., Zhang J., Parra E.R., Wargo J.A., Swisher S.G., Cascone T., Sepesi B., Futreal A.P., Li M., Dubinett S.M., Fujimoto J., Solis Soto L.M., Wistuba I.I., Stevenson C.S., Spira A., Shalapur S., Kadara H., Wang L. The Single-Cell Immunogenomic Landscape of B and Plasma Cells in Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2022;12(11):2626-2645. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1658>
44. Luo W., Zeng Z., Jin Y., Yang L., Fan T., Wang Z., Pan Y., Yang Y., Yao M., Li Y., Xiao X., Wang G., Wang C., Chang S., Che G., Zhang L., Li Y., Peng Y., Li W. Distinct immune microenvironment of lung adenocarcinoma in never-smokers from smokers. *Cell. Rep. Med.* 2023;4(6):101078. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101078>

References:

1. Relli V, Trerotola M, Guerra E, Alberti S. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends Mol Med.* 2019;25(7):585-594. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.012>
2. Hosseini B, Olsson A, Bouaou L, Hall A, Hadji M, Rashidian H, Naghibzadeh-Tahami A, Marzban M, Najafi F, Haghboost AA, Bofetta P, Kamangar F, Pukkala E, Etemadi A, Weiderpass E, Schuz J, Zendejdel K. Lung cancer risk in relation to jobs held in a nationwide case-control study in Iran. *Occup Environ Med.* 2022;79(12):831-838. <https://doi.org/10.1136/oemed-2022-108463>
3. Singh A, Kamal R, Ahamed I, Wagh M, Bihari V, Sathian B, Kesavachandran CN. PAH exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis. *Occup Med.* 2018;68(4):255-261. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqy049>
4. Larionov A, Volobaev V, Serdyukova E. Application of the impedance method for comparative research of the chronic chemical stress impact on the development of the gastrointestinal tract pathology of male and female white outbred rats. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk.* 2018;20(5-4):614-620. (In Russian).
5. Babanov SA, Budash DS, Baykova AG, Ryzhova NS. Occupational malignant tumors of the lungs and other organs and potentially dangerous industrial carcinogens. *CONSILIUM MEDICUM.* 2017;19(11):39-46. (In Russian). https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.11.39-46
6. Subramanian J, Govindan R. Molecular profile of lung cancer in never smokers. *EJC Suppl.* 2013;11(2):248-253. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.004>
7. Dong Y, Ren W, Qi J, Jin BO, Li Y, Tao H, Xu R, Li Y, Zhang Q, Han B. EGFR, ALK, RET, KRAS and BRAF alterations in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(4):2371-2378. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4235>
8. Banat GA, Tretyn A, Pullamsetti SS, Wilhelm J, Weigert A, Olesch C, Ebel K, Stiewe T, Grimminger F, Seeger W, Fink L, Savai R. Immune and Inflammatory Cell Composition of Human Lung Cancer Stroma. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0139073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139073>
9. Stankovic B, Bjørhovde HAK, Skarshaug R, Aamodt H, Frafjord A, Muller E, Hammarstrom C, Beraki K, Bakkeowold ES, Woldbak PR, Heland A, Brustugun OT, Oynebraten I, Corthay A. Immune Cell Composition in Human Non-small Cell Lung Cancer. *Front Immunol.* 2019;9:3101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03101>
10. Saab S, Zalzal H, Rahal Z, Khalifeh Y, Sinjab A, Kadara H. Insights Into Lung Cancer Immune-Based Biology, Prevention, and Treatment. *Front Immunol.* 2020;11:159. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00159>
11. Whittsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of Pulmonary Surfactant Homeostasis. *Annu Rev Pathol* 2015;10(1):371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104644>
12. Tengroth L, Millrud CR, Kvarnhammar AM, Kumlien Georén S, Latif L, Cardell LO. Functional Effects of Toll-Like Receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 Stimulation in Nasal Epithelial Cells. *PLoS ONE.* 2014;9(6):e98239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098239>
13. Milette S, Fiset PO, Walsh LA, Spicer JD, Quail DF. The innate immune architecture of lung tumors and its implication in disease progression. *J Pathol.* 2019;247(5):589-605. <https://doi.org/10.1002/path.5241>
14. Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.* 2019;110(7):2080-2089. <https://doi.org/10.1111/cas.14069>
15. Chen P, Li Z, Liang Y, Wei M, Jiang H, Chen S, Zhao Z. Identification of Hypoxia-Associated Signature in Colon Cancer to Assess Tumor Immune Microenvironment and Predict Prognosis Based on 14 Hypoxia-Associated Genes. *Int J Gen Med.* 2023;16:2503-2518. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S407005>
16. Huang CC, Wang CH, Fu CH, Huang CC, Chang PH, Chen YW, Wu CC, Wu PW, Lee TJ. Association between cigarette smoking and interleukin-17A expression in nasal tissues of patients with chronic rhinosinusitis and asthma. *Medicine.* 2016;95(47):e5432. [MD.0000000000005432](https://doi.org/10.1097)
17. Azargoon A, Kharazmkia A, Kordalivand N, Birjandi M, Mir S. Evaluation of exposure to secondhand smoke and serum level of interleukin 18 in non-smokers. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;73:103328-103324. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021>
18. Zhu X, Zhan Y, Gu Y, Huang Q, Wang T, Deng Z, Xie J. Cigarette Smoke Promotes Interleukin-8 Production in Alveolar Macrophages Through the Reactive Oxygen Species/Stromal Interaction Molecule 1/Ca2+ Axis. *Front Physiol.* 2021;12:733650-73362. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021>
19. Sumanasekera Wasana, Waingee Br. Does Cigarette Smoke Cause Interleukin 1 - Beta (IL-1 β) Production in Cardiac Stem Cells? *J. Cell Biol. Cell Metab.* 2016;3(1):1-6. <https://doi.org/10.24966/CBCM-1943/100012>
20. Koo JB, Han JS. Cigarette smoke extract-induced interleukin-6 expression is regulated by phospholipase D1 in human bronchial epithelial cells. *J Toxicol Sci.* 2016;41(1):77-89. <https://doi.org/10.2131/jts.41.77>
21. Jamil A, Rashid A, Majeed A. Correlation between Genotoxicity and Interleukin-6 in Smokers: A Rodent Model. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(11):821-823. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.11.821>
22. Kearley J, Silver JS, Sanden C, Liu Z, Berlin AA, White N, Mori M, Pham T-H, Ward CK, Criner GJ, Marchetti N, Mustelin T, Erjefalt JS, Kolbeck R, Humbles AA. Cigarette Smoke Silences Innate Lymphoid Cell Function and Facilitates an Exacerbated Type I Interleukin-33-Dependent Response to Infection. *Immunity.* 2015;42(3):566-579. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.011>
23. Shiels MS, Shu XO, Chaturvedi AK, Gao YT, Xiang YB, Cai Q, Hu W, Shelton G, Ji BT, Pinto LA, Kemp TJ, Rothman N, Zheng W, Hildesheim A, Lan Q. A prospective study of immune and inflammation markers and risk of lung cancer among female never smokers in Shanghai. *Carcinogenesis.* 2017;38(10):1004-1010. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx075>
24. Ke W, Zhang L, Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs). *Thorac Cancer.* 2020;11(4):835-839. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13341>
25. Shill MC, Biswas B, Islam M, Rima SS, Ferdausi FA, Chowdhury Q, Reza HM, Bepari AK. Screening of Plasma IL-6 and IL-17 in Bangladeshi Lung Cancer Patients. *Heliyon.* 2023;9(10):e20471. <https://doi.org/10.1101/2022.03.27.22272998>
26. Ding X, Zhang J, Liu D, Xu W, Lu DY, Zhang LP, Su B. Serum expression level of IL-6 at the diagnosis time contributes to the long-term prognosis of SCLC patients. *J Cancer.* 2018;9(5):792-796. <https://doi.org/10.7150/jca.22656>
27. Brenner DR, Fanidi A, Grankvist K, Muller DC, Brennan P, Manjer J, Byrnes G, Hodge A, Severi G, Giles GG, Johansson M, Johansson M. Inflammatory Cytokines and Lung Cancer Risk in 3 Prospective Studies. *Am J Epidemiol.* 2017;185(2):86-95. <https://doi.org/10.1093/aje/kww159>
28. Wang Y, Heffer A, Roztocil E, Feldon SE, Libby RT, Woeller CF, Kuriyan AE. TNF- α and NF- κ B signaling play a critical role in cigarette smoke-induced epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *PLoS ONE.* 2022;17(9):e0271950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271950>
29. Ramundo V, Palazzo ML, Aldieri E. TGF- β as Predictive Marker and Pharmacological Target in Lung Cancer Approach. *Cancers.* 2023;15(8):2295. <https://doi.org/10.3390/cancers15082295>
30. Dutta RK, Chinnapaiyan S, Rasmussen L, Raju SV, Unwalla HJ. A Neutralizing Aptamer to TGFBR2 and miR-145 Antagonism Rescue Cigarette Smoke- and TGF- β -Mediated CFTR Expression. *Mol Ther.* 2019;27(2):442-455. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.11.017>
31. Schupp JC, Binder H, Jäger B, Cillis G, Zissel G, Muller-Quernheim J, Prasse A. Macrophage Activation in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS ONE.* 2015;10(1):e0116775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116775>
32. Lugg ST, Scott A, Parekh D, Naidu B, Thickett DR. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax.* 2022;77(1):94-101. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216296>

33. Wang YD, Li Z, Li FS. Differences in key genes in human alveolar macrophages between phenotypically normal smokers and nonsmokers: diagnostic and prognostic value in lung cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2020;13(11):2788-2805
34. Pirlog R, Chiroi P, Rusu I, Jurj AM, Budisan L, Pop-Bica C, Braicu C, Crisan D, Sabourin JC, Berindan-Neagoe I. Cellular and Molecular Profiling of Tumor Microenvironment and Early-Stage Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5346. <https://doi.org/10.3390/ijms23105346>
35. De Alencar VTL, Figueiredo AB, Corassa M, Gollob KJ, Cordeiro De Lima VC. Lung cancer in never smokers: Tumor immunology and challenges for immunotherapy. *Front Immunol.* 2022;13:984349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984349>
36. Sun Y, Yang Q, Shen J, Zhang N, Luo P, Zhang J. The Effect of Smoking on the Immune Microenvironment and Immunogenicity and Its Relationship With the Prognosis of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:745859. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.745859>
37. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Voronina EN, Kolpinskiy GI. Immunological imbalance, gene polymorphism of biotransformation enzymes, and steroid hormone receptors in tumors in breast cancer patients. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya.* 2022;24(4):765-778. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IIG-2493>
38. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Personal immunological phenotype and breast cancer risk in postmenopausal women. *Russian Journal of Immunology.* 2019;13(1):44-52. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S102872210005019-5>
39. Minina VI, Druzhinin VG, Larionov AV, Baranova ED, Buslaev VYU., Matskova L.V., Bakanova M.L. Microarray-based transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells in lung cancer patients. *Russian journal of genetics.* 2022;7:814-822. (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0016675822070128>
40. Jeganathan N, Cleland D, Sathanathan M. The association of lung cancer with pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2022;8(1):00505-02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00505-2021>
41. Cui L, Fang Z, De Souza CM, Lerbs T, Guan Y, Li I, Charu V, Chen SY, Weissman I, Wernig G. Innate immune cell activation causes lung fibrosis in a humanized model of long COVID. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023;120(10):e2217199120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2217199120>
42. Kärkkäinen M, Kettunen HP, Nurmi H, Selander T, Purokivi M, Kaartenaho R. Effect of smoking and comorbidities on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):160. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0642-6>
43. Hao D, Han G, Sinjab A, Gomez-Bolanos LI, Lazcano R, Serrano A, Hernandez SD, Dai E, Cao X, Hu J, Dang M, Wang R, Chu Y, Song X, Zhang J, Parra ER, Wargo JA, Swisher SG, Cascone T, Sepesi B, Futreal AP, Li M, Dubinett SM, Fujimoto J, Solis Soto LM, Wistuba II, Stevenson CS, Spira A, Shalpour S, Kadara H, Wang L. The Single-Cell Immunogenomic Landscape of B and Plasma Cells in Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2022;12(11):2626-2645. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1658>
44. Luo W, Zeng Z, Jin Y, Yang L, Fan T, Wang Z, Pan Y, Yang Y, Yao M, Li Y, Xiao X, Wang G, Wang C, Chang S, Che G, Zhang L, Li Y, Peng Y, Li W. Distinct immune microenvironment of lung adenocarcinoma in never-smokers from smokers. *Cell Rep Med.* 2023;4(6):101078. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101078>

Сведения об авторах

Буслаев Владислав Юрьевич, ведущий инженер лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (650056, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., д. 10).

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

ORCID: 0000-0001-5566-5323

Минин Артем Вячеславович, инженер лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (650056, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., д. 10); аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3871-5450

Катаныхова Маргарита Владиславовна, инженер лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (650056, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр., д. 10); аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0009-0003-9165-2716

Шабалдин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последиplomной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а); профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6).

Вклад в статью: написание статьи. **ORCID:** 0000-0002-8785-7896

Статья поступила: 09.11.2023 г.

Поступила после доработки: 28.02.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Mr. Vladislav Yu. Buslaev, Leading Engineer, Laboratory of Cytogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-5566-5323

Mr. Artem V. Minin, Engineer, Laboratory of Cytogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650056, Russian Federation); PhD Student, Department of Genetics and Basic Medicine, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5839-5194

Mrs. Margarita V. Katanakhova, Engineer, Laboratory of Cytogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650056, Russian Federation); PhD Student, Department of Genetics and Basic Medicine, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed literature search and analysis.

ORCID: 0009-0003-9165-2716

Prof. Andrey V. Shabaldin, MD, PhD, Professor, Department of Polyclinic Pediatrics, Introduction to Pediatrics and Postgraduate Training at Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Professor, Department of Genetics and Basic Medicine, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2832-6638

Received: 09.11.2023

Received in revised form: 28.02.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616-092.19:618.2

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-98-108>

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т. Е.^{1*} ВИТКОВСКИЙ Ю. А.², ФРОЛОВА Н. И.¹¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия²Медицинский центр «Медлюкс», г. Чита, Россия

Резюме

Иммунные клетки, цитокины и интерфероны – ключевые медиаторы, обеспечивающие процесс гестации от имплантации до родов. От скоординированности взаимодействия их сигнальных путей зависит характер коммуникаций между матерью и плодом, физиологическое течение беременности и её успешный исход, в том числе в условиях респираторных вирусных заболеваний у матери. В данном обзоре представлены актуальные сведения о физиологической и патологической роли цитокинов и интерферонов при гестационной перестройке организма матери, при неосложненной и осложненной беременности. Показано, что цитокины и интерфероны являются ключевыми медиаторами, обеспечивающими неосложненное течение процесса гестации благодаря их способности радикально изменять

клеточные функции, межклеточное взаимодействие и экспрессию генов. При нарушении регуляции или неадекватной экспрессии цитокины и интерфероны могут действовать как тератогенные факторы, нарушая процессы развития плода и плаценты и приводя к осложнениям беременности и дефектам развития плода.

Ключевые слова: цитокины, интерфероны, беременность

Конфликт интересов

Витковский Ю. А., Фролова Н. И. 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., Витковский Ю.А., Фролова Н.И. Роль цитокинов и интерферонов при беременности. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 98-108. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-98-108>

*Корреспонденцию адресовать:

Белокриницкая Т.Е., 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, E-mail: tanbell24@mail.ru
© Белокриницкая Т. Е. и др.

REVIEW ARTICLE

THE ROLE OF CYTOKINES AND INTERFERONS DURING PREGNANCY

TATIANA E. BELOKRINITSKAYA^{1*}, YURI A. VITKOVSKY², NATALIA I. FROLOVA¹¹Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation²Medlux Medical Center, Chita, Russian Federation

English ►

Abstract

Immune cells, cytokines, and interferons are key mediators that ensure the gestational process from implantation to childbirth. The coordination

of their signaling pathways determines molecular interactions between the mother and the fetus, the physiological course of pregnancy and its outcomes, particularly in the context of maternal

respiratory viral infections. Here we analyze current information on physiological and pathological roles of cytokines and interferons during gestation in both uncomplicated and complicated pregnancies. Disrupted cytokine signaling might significantly alter fetal and placental development, leading to pregnancy complications and birth defects.

Keywords: cytokines, interferons, pregnancy.

Conflict of Interest

Yuri A. Vitkovsky, Natalia I. Frolova declare no conflict of interests. Tatiana E. Belokrinitskaya is an Editorial Board Member of the journal "Fundamental and Clinical Medicine".

Funding

None declared.

For citation:

Tatiana E. Belokrinitskaya, Yuri A. Vitkovsky, Natalia I. Frolova. The role of cytokines and interferons during pregnancy. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 98-108. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-98-108>

*Corresponding author:

Dr. Tatiana E. Belokrinitskaya, 39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: tanbell24@mail.ru

© Tatiana E. Belokrinitskaya, et al.

Введение

В настоящее время активно изучается роль иммунной системы как в обеспечении успешного развития беременности, так и в опосредовании формирования акушерских и перинатальных осложнений. Известно, что сигнальные пути, реализуемые цитокинами, обеспечивают способность быстро реконструировать ткани и изменять поведение клеток в меняющихся условиях внешней и внутренней среды организма матери. Например, при связывании со своим рецептором интерфероны (IFN) индуцируют сотни эффекторов или генов, стимулируемых интерфероном (ISG), которые действуют, ограничивая вирусные инфекции, представляющие угрозу как для матери, так и для плода. Так, масштабные эпидемии начала XXI века, вызванные вирусами гриппа A(H1N1)pdm09, SarsCOV-2, показали, что беременные женщины имеют повышенный риск заражения, заболеваемости, тяжелого течения инфекции и летальных исходов ввиду физиологических изменений дыхательной, иммунной и сердечно-сосудистой систем [1, 2, 3].

Человек относится к биологическим видам с достаточно длительным периодом процесса гестации, в течение которого необходимо обеспечить условия развития и выживания плода в аллогенном организме матери и в случае возможной атаки инфекционными патогенами. Несмотря на большое внимание современных исследователей к этим вопросам, механизмы контрольных точек для обеспечения условий успешного развития и завершения беременности изучены недостаточно.

Цель исследования

Анализ источников современной литературы о роли интерферонов и цитокинов при беременности.

Материалы и методы

Поиск публикаций отечественных и зарубежных авторов осуществлялся в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, Scopus, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, eLibrary за период с 2015 г. по настоящее время. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «интерфероны», «цитокины», «беременность / «interferons», «cytokines», «pregnancy».

Результаты

Процесс гестации состоит из нескольких основных последовательных стадий: имплантация, плацентация, рост и развитие плода, роды, как завершающий этап беременности. Постоянные структурные перестройки фетоплацентарного комплекса является необходимым условием благополучного развития беременности. Современными исследованиями убедительно показано, что физиологическое течение беременности и её благоприятный исход во многом зависят от своевременного и правильного переключения между различными иммунологическими реакциями, которые регулируются путем синтеза различных цитокинов за счет сигналов со стороны организмов и матери, и плода, то есть материнско-плодово-плацентарного комплекса [4, 5, 6].

Известно, что во время беременности иммунная система матери претерпевает ряд изме-

нений, в числе которых формирование и поддержание толерантности, необходимой для вынашивания аллогенного плода, сохраняя способность бороться с бактериями и вирусами [1, 2, 3, 7]. Многочисленные исследования подтвердили, что с начала имплантации иммунный ответ беременной смещается в сторону иммунного ответа Th2-типа, который характерен для большей части периода гестации и обеспечивает иммунологическую толерантность матери, создавая оптимальные условия для развития плода [7, 8, 9, 10]. В конце беременности преобладающий иммунитет Th2-типа переключается на доминирование Th1-типа, что необходимо для индукции родов. По мере прогрессирования беременности, наряду со снижением количества циркулирующих NK-клеток, происходит и уменьшение численности пула плазматоцитодных дендритных клеток (plasmacytoid dendritic cells, pDCs), которые являются ключевыми в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета и секретируют большое количество интерферона I типа (IFN) в ответ на вирусную инфекцию [7, 11].

В настоящее время идентифицировано три типа IFN: IFN типа I (включая IFN- α , β , ϵ , τ и δ), IFN типа II (IFN- γ) и IFN типа III (IFN- λ 1, λ 2 и λ 3), которые различаются как по клеточному источнику, так и по клеточным мишеням в зависимости от экспрессии рецепторов. Многие из этих интерферонов играют важную роль в поддержании нормального течения беременности и развития плода и защите от патогенов матери и потомства [4, 7, 9].

Цитокины представляют собой небольшие многофункциональные молекулы, биологическое действие которых опосредовано связыванием со специфическими рецепторами. Различные цитокины регулируют все процессы в организме, в том числе иммунологические реакции, и играют важную роль в обеспечении имплантации и поддержании последующего развития беременности. Уникальное свойство эмбрионов избегать иммунного отторжения частично обусловлено эффектами основных цитокинов в периферической крови и/или на границе раздела мать-плацента-плод. Цитокины подразделяются на провоспалительные (Th1) или противовоспалительные (Th2), в зависимости от их функций. Провоспалительными цитокинами Th1 являются в основном фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерферон (IFN)- γ и IL-1 β ; цитокинами Th2 являются преимущественно IL-4, IL-5, IL-10 и

IL-13. Во время периода имплантации провоспалительные цитокины способствуют инвазии клеток трофобласта и неоваскуляризации эндометрия. Однако длительное или чрезмерное воздействие провоспалительных цитокинов может нанести вред беременности, что приведет к выкидышу [4].

Неосложненное течение беременности обусловлено активацией реакций гуморального иммунитета и снижением клеточно-опосредованного иммунитета, что связано, главным образом, с отходом от иммунного ответа Th1-типа и преобладанием толерогенного иммунного ответа Th2-типа. Иммунитет Th1 индуцирует клеточно-опосредованный цитотоксический ответ на внутриклеточные патогены, тогда как иммунитет Th2, в первую очередь, формирует гуморальный иммунитет и иммунную толерантность [4]. Предполагается, что такая перестройка иммунных реакций матери способствует успешному протеканию беременности, поскольку цитокины Th1-типа оказывают неблагоприятное воздействие на процесс имплантации и плацентации. Так, в эксперименте на беременных животных показано, что введение однократных низких доз воспалительных цитокинов Th1 TNF α и IFN γ вызывает выкидыши, в то время как инъекция антител против TNF α снижает частоту таких потерь. TNF α и IFN γ ингибируют рост клеток трофобласта человека *in vitro* и индуцируют апоптоз клеток трофобласта человека [12].

Имплантация бластоцисты и последующая инвазия плаценты сопровождаются физическим повреждением, а затем реконструкцией тканей в месте имплантации, и вызывают воспалительную реакцию, при которой происходит миграция, активация иммунокомпетентных клеток, продукция целого каскада провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины 1 и 6 (IL-1, IL-6), и интерферонов [13].

Сигнальные пути, реализуемые цитокинами в условиях повреждения и воспаления, обладают мощной способностью быстро реконструировать ткани и изменять поведение клеток. Например, при связывании со своим рецептором интерфероны индуцируют сотни эффекторов или генов, стимулируемых интерфероном, которые действуют, ограничивая репликацию и повреждающее действие вирусов [9].

Известно, что имплантация, рост и развитие плода, роды имеют различные иммунологические особенности, поэтому IFN играют различную роль на каждом этапе беременности. Со-

ответственно, система IFN способна оказывать различное воздействие при вирусной инфекции на разных сроках беременности [9, 10].

Перед имплантацией бластоциста окружена наружным слоем трофэктодермы, который прикрепляется к материнскому эндометрию и дифференцируется в слои трофобласта, составляющие плаценту. Специализированные NK-клетки (CD56bright CD16-) со сниженным цитотоксическим потенциалом, называемые децидуальными, маточными или эндометриальными NK-клетками, составляют большинство лейкоцитов в децидуальной оболочке матери и секретируют IFN-с во время беременности [14]. Передача сигналов IFN-с на границе мать-плод способствует не только дифференцировке децидуальных NK-клеток, но и обеспечивает формирование плаценты и поддержание нормальной функциональной способности децидуальной оболочки [6].

Роль IFN I типа заключается как в обеспечении физиологического течения беременности, так и в защите потомства от внутриутробных инфекций. В экспериментах на животных показано, что введение антител к IFN-с защищает матерей от потери плода после заражения инфекционными агентами. Поскольку IFN-с является ключевым компонентом провоспалительных иммунных реакций, потеря плода может быть общей реакцией на инфекцию и воспаление на границе мать-плод [7].

Плацента человека уникальна по своим свойствам – она обеспечивает гемотрофный тип питания плода, выводит продукты его жизнедеятельности, является местом контакта между кровью плода и матери, при этом не смешиваясь. Материнская кровь доставляется в плаценту по спиральным артериям, которые ремоделируются на ранних сроках беременности в процессе, включающем передачу сигналов IFN [9].

Исследования показали, что IFN I типа выполняют сходные функции во время беременности у разных видов млекопитающих. Установлено, экспрессия IFN-с, IFN-d, IFN-t у животных индуцируется не вирусной инфекцией, а скорее развитием трофобласта [15, 16, 17]. Эти IFN служат фактором распознавания беременности, который модулирует гормональный статус матери и экспрессию генов материнского эндометрия перед имплантацией трофобласта [18, 19].

Сама имплантация вызывает воспалительную реакцию, при которой происходит миграция, активация иммунокомпетентных клеток,

продукция целого каскада провоспалительных цитокинов и интерферонов. В децидуальной оболочке обнаруживаются различные лейкоциты, включая материнские NK-клетки, дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты [20]. Эти клетки напрямую взаимодействуют с трофобластами развивающейся плаценты, а отклонения в количестве и функциях клеток связаны с невынашиванием беременности, преэклампсией и преждевременными родами [21].

Ремоделирование материнских спиральных артерий требует присутствия иммунных клеток. При этом NK-клетки составляют преобладающую популяцию лейкоцитов в децидуальной оболочке человека, и NK-клетки расположены в непосредственной близости от инвазирующих вневорсинчатых трофобластов и вокруг спиральных артерий [20]. В эксперименте у мышей, у которых отсутствуют NK-клетки, IFN-γ, рецептор к IFN-γ (IFNGR), не происходит ремоделирования спиральных артерий, что указывает на важную роль NK-клеток и IFN-γ в этом процессе [25]. У мышей, лишенных рецептора IFN типа I (IFNAR), также отсутствует ремоделирование спиральных артерий, что указывает на неперекрываемую роль IFN типа I и типа II. В такой перестройке интерфероны, а также NK-клетки, тучные клетки матки, продуцирующие ангиогенные факторы, необходимы для контроля инвазии трофобласта и являются ключевыми регуляторами ремоделирования спиральных артерий матки [9].

Интерфероны играют важную роль для распознавания беременности организмом матери. Показано, что IFN-т экспрессируется ранней трофэктодермой и действует у отдельных биологических видов как гормон распознавания беременности, поддерживая функционирование желтого тела. IFN-т также связывается с IFNAR и обладает противовирусной активностью. Хотя у людей не существует эквивалента IFN-т, активность некоторых IFN повышается во время имплантации, что указывает на способность IFN играть общую роль при имплантации [7, 9].

Интерферон I типа IFN-ε секретируется в женском репродуктивном тракте – эпителиальных клетках слизистой оболочки влагалища и шейки матки, в эндометрии, яичниках. На основании оценки профиля экспрессии IFN-ε в женском генитальном тракте сделано предположение, что данный IFN потенциально может защищать плод от восходящих инфекций, в том

числе защищая мать и плод от инфекций, передаваемых половым путем [7].

Роды являются еще одним ключевым событием во время беременности, в котором участвует иммунная система и преобладают провоспалительные реакции. Роды при доношенном сроке беременности связаны с инфильтрацией нейтрофилов и макрофагов в миометрий, повышением регулирующих воздействий воспалительных цитокинов, включая IL-1 β и IL-8, в тканях матери и плода, и транскрипционными изменениями в децидуальной ткани, включая усиление регуляции сигнального пути TNF и Toll-подобных рецепторов [22].

Цитокины, включая IL-1 β , способны непосредственно индуцировать сокращение гладкой мускулатуры матки. Так, исследования *in vitro* показали, что они могут вызывать приток кальция в миометрий, повышать активность фосфодиэстеразы и выработку простагландина F_{2a}, тем самым способствуя сокращению миометрия [9]. Ремоделирование и дилатация шейки матки также сопровождаются инфильтрацией лейкоцитами шейки матки [23].

Иммунологические изменения в децидуальной оболочке и миометрии могут координировать сроки наступления родов. Внутриутробная инфекция и воспаление являются важными факторами, способствующими преждевременным родам (на сроке до 37 недель) [24]. Современными исследованиями показано, что большинство преждевременных родов связано с восходящей внутриутробной инфекцией, при этом не выявлено зависимости от наличия конкретных бактериальных или вирусных агентов, моно- или микст-инфекции [25, 26].

В настоящее время роль вирусных инфекций в генезе преждевременных родов изучена недостаточно, однако экспериментальные данные показывают, что ко-инфекция вирусами герпеса может приводить как к росту бактериальной инфекции, так и к усилению воспалительных реакций на бактериальную стимуляцию [27].

Независимо от того, какие инфекционные патогены присутствуют, у пациенток с преждевременными родами в околоплодных водах и/или в цервикальном секрете выявляются повышенные концентрации и усиленная экспрессия генов цитокинов, включая IL-6, IL-1, IL-8 и TNF [28, 29, 30, 32].

В совокупности современные данные указывают на то, что иммунный ответ матери, вызванный инфекцией, и, возможно, микробиом

её влагалища могут быть важными факторами, способствующими развитию ранних потерь беременности и преждевременным родам [7, 9].

Таким образом, IFN I, II и III типов играют важную роль в обеспечении физиологического течения беременности, участвуя в поддержании нормальных иммунобиологических отношений на границе мать-плод и одновременно предотвращая передачу инфекционных патогенов от матери к плоду. Однако нарушение регуляции передачи сигналов интерферонов, их недостаточная продукция в ответ на вирусный патоген могут привести к развитию инфекционного заболевания, осложнений беременности и потере потомства.

Система интерферонов занимает ведущее место в формировании защиты от вирусных инфекций. В современном мире присутствует огромное разнообразие генетического материала вирусов, однако универсальной мишенью для IFN в цикле репродукции вирусов является остановка трансляции вирусных РНК на рибосомах инфицированных клеток. IFN прикрепляются к клеточным рецепторам, запускают синтез вторичных мессенджеров, которые способны подавлять практически любой этап размножения вирусов (транскрипцию — трансляцию — сборку — выход вирионов потомства). Первый уровень защиты обеспечивают IFN I типа (альфа и бета), второй уровень — IFN II типа (гамма) и НК-клетки. На более поздних стадиях развития инфекции дополнительно происходит стимуляция IFN-гамма и Т-клеточного иммунитета. При лёгком течении заболевания первого уровня защиты оказывается достаточным для подавления инфекционного процесса [32].

Интерфероны занимают одно из центральных мест во врожденном иммунитете при вирусной инфекции. Являясь секретруемыми лигандами специфических рецепторов клеточной поверхности, они индуцируют экспрессию генов множества молекул белков, которые обладают противовирусной, противомикробной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. Экспрессия IFN I и III типа индуцируется практически во всех видах клеток после распознавания молекулярных структур вируса, особенно нуклеиновых кислот, цитоплазматическими и эндосомальными рецепторами, тогда как IFN II типа индуцируется цитокинами, такими как IL-12 в Т- и НК-клетках.

Многогранность действия интерферонов заключается в том, что они участвуют не только

в формировании структуры фетоплацентарного комплекса, вероятно, тормозят регресс желтого тела, обеспечивают сигнальную функцию между матерью и плодом при нормальной беременности, но и участвуют в противовирусной защите. Учитывая, что беременность сопровождается динамическими изменениями иммунных реакций матери и плода в зависимости от стадии периода гестации или этапа развития плода, важность интерферонов в защите от патогенов является ключевой [7, 16].

Плацентарный синцитиотрофобласт человека первично обладает высокой устойчивостью к заражению рядом вирусов и, что важно, индуцирует ее у неплацентарных клеток-реципиентов через механизм опосредованной экзосомами доставки специфических микроРНК (miRNA). В эксперименте показано, что микроРНК, кодируемые хромосомой 19, экспрессируются главным образом в плаценте человека, упаковываются в экзосомы, полученные из трофобласта, и, в таком виде достигая клеток-реципиентов, ослабляют в них репликацию вируса через индукцию аутофагии. В целом эти результаты подтверждают паракринную и/или системную функцию плацентарных трофобластов, которая реализуется через опосредованный экзосомами перенос уникального набора плацентарно-специфических эффекторных микроРНК. Этот механизм устанавливает прямую связь с плацентарными или материнскими клетками-мишенями и обеспечивает регулирование их противовирусного иммунитета [7].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что культуральная среда, обогащенная первичными трофобластами человека, ослабляет повреждающее действие вирусов и их репликацию в других, нетрофобластных клетках. Эти результаты убедительно подтверждают наличие специфического для трофобласта противовирусного эффекта [33].

Таким образом, согласно современным научным сведениям, синцитиотрофобласт является достаточно надежным барьером на пути вертикального инфицирования эмбриона/плода на различных стадиях беременности. Слой первичного синцитиотрофобласта обладает высокой устойчивостью к заражению многочисленными патогенами, включая бактерии и вирусы [33, 34]. Клетки первичного синцитиотрофобласта не только эффективно сопротивляются заражению вирусами, но и придают широкую противовирусную резистентность клеткам, не

являющимся трофобластами, через эффекторы, которые действуют паракринным образом [34, 35].

Защита плода от гематогенного распространения вирусов требует особых механизмов, препятствующих повреждению на различном уровне плацентарного барьера, в котором значительную роль играют клетки синцитиотрофобласта. Последние находятся в непосредственном контакте с материнской кровью, препятствуют заражению эмбриона/плода различными вирусами и переносят эту устойчивость на неплацентарные клетки посредством паракринных механизмов, включая высвобождение интерферонов III типа (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3) [36]. Учитывая тот факт, что интерфероны начинают продуцироваться уже начиная с имплантации, то, вероятно, они включаются в главные механизмы плацентарного барьера, препятствующего проникновению инфекционных агентов к плоду. Вышеизложенные данные о роли интерферонов в формировании и функционировании фетоплацентарного комплекса обосновывают необходимость не только исследования обмена цитокинов, но и их возможного применения при вирусной инфекции с лечебной и профилактической целью. Отечественный опыт ведения беременных с гриппом A(H1N1)pdm09 и COVID-19 подтверждает эффективность применения препаратов интерферонов с целью лечения и профилактики [1, 37, 38].

Главным механизмом противoinфекционной защиты интерферонов является их свойство подавлять размножение вирусов. Этот механизм реализуется опосредованно. Индуктором интерферона являются сами вирусные частицы, проникающие в клетку-хозяина, в частности, трофобласта. Секретирующийся интерферон связывается со специфическими рецепторами на поверхности соседних клеток, и посредством активации 2'-5'-олигоденилатциклазы запускается внутриклеточный сигнальный механизм с участием протеинкиназы R, фосфорилированного фактора инициации трансляции eIF-2, формирующего неактивный комплекс с фактором eIF-2B и завершающегося снижением синтеза белков в клетке. Одновременно активируется рибонуклеаза-1, подвергающая гидролизу внутриклеточные матричные РНК, что усиливает торможение трансляции белка. Параллельно активируется механизм апоптоза инфицированной клетки с участием белка p53 [5, 7, 32].

Системное действие интерферонов заключается в сигнализации иммунокомпетентных клеток и развития иммунного ответа. Благодаря интерферонам происходит экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II классов на макрофагах, что способствует презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитам, и NK-клеткам, а также активирует иммунопротеасому, расщепляющую вирусные пептиды. Иммунный гуморальный ответ приводит к образованию специфических иммуноглобулинов, связывающих вирусные антигены. В результате полного комплекса клеточных и гуморальных реакций иммунитета завершается элиминация вируса [7, 9, 32].

Известно, что беременные женщины подвержены повышенному риску заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и развитию их тяжелых осложнений в период сезонных эпидемических вспышек и пандемий. Эпидемии XXI века гриппа А и В, особенно пандемии А(H1N1)pdm09 и COVID-19, продемонстрировали тяжелые медицинские и социальные последствия для беременных и их детей [1, 2, 3, 39, 40].

Иммунные реакции при гриппе и COVID-19 сопровождаются повышенной продукцией цитокинов (т.н. «цитокиновый шторм»), приобретают характер системного воспалительного ответа (SIRS) и сопровождаются вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности. Система интерферонов уже на ранних стадиях заболевания может включаться в системный воспалительный ответ. При развитии инфекции действие интерферонов выходит за пределы очага воспаления и носит уже системный характер (синдром системного воспалительного ответа, systemic inflammatory response syndrome (англ.) — SIRS). При гриппе в течение первых часов после инфицирования, в ответ на проникновение вируса в организм человека, развиваются ранние цитокиновые реакции как наиболее быстрый ответ на вирусное воздействие. При этом реализуется естественный (врожденный) и наиболее распространенный вариант ранних цитокиновых реакций, когда вирус гриппа, являясь внутриклеточным паразитом, сам включает систему интерферона, играя роль природного его индуктора. В ряде случаев эффектов IFN недостаточно для завершения инфекционного процесса. В результате развивается острое заболевание, которое сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов, активацией имму-

нокомпетентных клеток с последующим развитием специфического, опосредованного Т- и В-клеточного иммунитета [1, 39].

На снижение противовирусной защиты могут влиять генетические варианты молекул интерферонов, а также рецепторов к ним. Однако в настоящее время вопрос о роли полиморфизма молекул IFN в формировании резистентности к вирусам остается открытым. При беременности генотипы матери и плода различаются. Вероятно, что полиморфизмы молекул интерферонов материнского организма являются определяющими для иммунного ответа на уровне плаценты и плода. Сигналы, передаваемые вариантами молекулами, могут отличаться, и тогда сигнализация может оказаться недостаточной для торможения амплификации вируса и защиты матери и плода [9].

Современными клиническими и экспериментальными исследованиями показано, что при инфекционном процессе аномальный ответ организма матери на интерфероны способен оказывать негативное влияние на развитие плаценты и плода. Так, IFNs I типа тормозят развитие плаценты после заражения матери вирусом Зика [9]. IFN-альфа вызывает нарушения строения мозга плода (микроцефалия, кальцификаты мозга) при вирусной инфекции [41] и коррелирует с повышенной частотой развития преэклампсии у беременных с СКВ [42]. IFN-γ препятствует имплантации и токсичен для эмбриона [43], опосредует повреждение плаценты на экспериментальной модели инфекционного заболевания [44].

В других исследованиях высказано предположение, что воспалительная реакция на инфекционные патогены, опосредованная цитокинами и хемокинами, включая TNF-α, IFN-γ, IL-1-α, IL-1β, IL-6, IL-10 и других, по-видимому, является ключевым медиатором таких осложнений беременности, как преждевременные роды [9, 27, 45], преэклампсия [46, 47], плацентарные нарушения и гибель эмбриона/плода [9, 43, 48], аномалии развития мозга плода [9].

В настоящее время ведется активный поиск биомаркеров, которые могут претендовать на роль ранних предикторов развития наиболее грозных акушерских и перинатальных осложнений. Т. Spence и соавт. (2021) установили, что TNF-α увеличивается по мере развития беременности, IL-8 снижается во втором триместре, а концентрации IL-4 остаются постоянными на протяжении всей беременности. Провоспалительные цитокины (TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-8 и IL-6) значи-

тельно повышаются при преэклампсии. По мнению авторов, более низкие концентрации IL-10 во втором триместре гестации могут быть ранним предиктором развития преэклампсии [46].

На роль ранних предикторов преждевременных родов Т.В. Pereira и соавт. (2016) были заявлены низкие уровни IL-10/TGF- β на сроке от 22 до 25 недель гестации. Исследователи предложили мониторинг этих регуляторных цитокинов особенно среди первородящих женщин, у которых в анамнезе отсутствуют преждевременные роды [45].

Неадекватная экспрессия/секреция IL-6 и IL-8 на границе между плодом и матерью была обнаружена А. Vilotić и соавт. (2022) при спорадических ранних потерях беременности. Однако эти авторы отмечают, что ни уровни IL-6, ни уровни IL-8 сами по себе не являются надежным прогностическим маркером, в то время как комбинация нескольких цитокинов может обеспечить большую прогностическую ценность [49].

Заключение

Для физиологического течения беременности требуется четкая скоординированность иммунных реакций. Цитокины и интерфероны являются важнейшими медиаторами, обеспечивающими неосложненное течение процесса гестации благодаря их способности изменять клеточные функции, межклеточные взаимодействия и экспрессию генов. Однако при нарушении регуляции или неадекватной экспрессии цитокины и интерфероны могут действовать как тератогенные факторы и нарушать процессы развития плаценты и плода, приводя к осложнениям беременности и дефектам развития плода. Понимание баланса между защитными и патогенными эффектами цитокинов и интерферонов во время беременности может привести к разработке новых методов прогнозирования и лечения акушерских и перинатальных осложнений.

Литература:

1. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. *Групп и беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.
2. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. Version 16: RCOG, 15.12.2022. 61 p. Ссылка активна на 06.07.2024. <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>.
3. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока: итоги 2 лет пандемии *Акушерство и гинекология*. 2022;4:47-54. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54>.
4. Yang X., Tian Y., Zheng L., Luu T., Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):132. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms24010132>
5. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17(8):469-482. <https://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.64>
6. Zhou J.Z., Way S.S., Chen K. Immunology of Uterine and Vaginal Mucosae. *Trends Immunol.* 2018;39(4):355. <https://dx.doi.org/10.1016/j.it.2018.02.006>
7. Casazza R.L., Lazear H.M., Miner J.J. Protective and Pathogenic Effects of Interferon Signaling During Pregnancy. *Viral Immunol.* 2020;33(1):3-11. <https://dx.doi.org/10.1089/vim.2019.0076>
8. Bencze D., Fekete T., Pázmándi K. Correlation between Type I Interferon Associated Factors and COVID-19 Severity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(18):10968. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms231810968>
9. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity*. 2018;49(3):397-412. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
10. Ding J., Maxwell A., Adzibolusu N., Hu A., You Y., Liao A., Mor G. Mechanisms of immune regulation by the placenta: Role of type I interferon and interferon-stimulated genes signaling during pregnancy. *Immunol. Rev.* 2022;308(1):9-24. <https://dx.doi.org/10.1111/imr.13077>
11. Min J., Liu W., Li J. Emerging Role of Interferon-Induced Noncoding RNA in Innate Antiviral Immunity. *Viruses*. 2022;14(12):2607. <https://doi.org/10.3390/v14122607>
12. Piccinni M.P., Raghupathy R., Saito S., Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front. Immunol.* 2021;12:717808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>
13. Griffith O.W., Chavan A.R., Protopapas S., Maziarz J., Romero R., Wagner G.P. Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2017;114(32):E6566-E6575. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701129114>
14. Gaynor L.M., Colucci F. Uterine Natural Killer Cells: Functional Distinctions and Influence on Pregnancy in Humans and Mice. *Front. Immunol.* 2017;8:467. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00467>
15. Ezashi T., Imakawa K. Transcriptional control of IFNT expression. *Reproduction*. 2017;154(5):F21-F31. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0330>
16. Hansen T.R., Sinedino L.D.P., Spencer T.E. Paracrine and endocrine actions of interferon tau (IFNT). *Reproduction*. 2017;154(5):F45-F59. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0315>
17. Sánchez J.M., Mathew D.J., Passaro C., Fair T., Loneragan P. Embryonic maternal interaction in cattle and its relationship with fertility. *Reprod. Domest. Anim.* 2018;53 Suppl 2:20-27. <https://doi.org/10.1111/rda.13297>
18. Geisert RD, Johnson GA, Burghardt RC. Implantation and Establishment of Pregnancy in the Pig. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2015;216:137-163. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_8
19. Mathew D.J., Lucy M.C., D Geisert R. Interleukins, interferons, and establishment of pregnancy in pigs. *Reproduction*. 2016;151(6):R111-122. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0047>
20. Liu S., Diao L., Huang C., Li Y., Zeng Y., Kwak-Kim J.Y.H. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2017;124:44-53. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.045>
21. Zenclussen A.C., Hämmerling G.J. Cellular Regulation of the Uterine Microenvironment That Enables Embryo Implantation. *Front. Immunol.* 2015;6:321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00321>
22. Rinaldi S.F., Makieva S., Saunders P.T., Rossi A.G., Norman J.E. Immune cell and transcriptomic analysis of the human decidua in term and preterm parturition. *Mol. Hum. Reprod.* 2017;23(10):708-724. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax038>
23. Yellon S.M. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol. Reprod.* 2017;96(1):13-23. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142844>

24. Menon R., Bonney E.A., Condon J., Mesiano S., Taylor R.N. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Hum. Reprod. Update*. 2016;22(5):535-560. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw022>
25. Gupta P., Singh M.P., Goyal K. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front. Public Health*. 2020;8:326. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326>
26. Wylie K.M., Wylie T.N., Cahill A.G., Macones G.A., Tuuli M.G., Stout M.J. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;219(2):189.e1-189.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>
27. Cross S.N., Potter J.A., Aldo P., Kwon J.Y., Pitruzzello M., Tong M., Guller S., Rothlin C.V., Mor G., Abrahams V.M. Viral Infection Sensitizes Human Fetal Membranes to Bacterial Lipopolysaccharide by MERTK Inhibition and Inflammasome Activation. *J. Immunol.* 2017;199(8):2885-2895. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700870>
28. Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов у женщин с преждевременными родами. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2):52-55. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-52-55>
29. Nadeau-Vallée M., Obari D., Quiniou C., Lubell W.D., Olson D.M., Girard S., Chemtob S. A critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;28:37-51. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.11.001>
30. Gilman-Sachs A., Dambaeva S., Salazar Garcia M.D., Hussein Y., Kwak-Kim J., Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J. Reprod. Immunol.* 2018;129:53-58. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.06.029>
31. Oskovi Kaplan Z.A., Ozgu-Erdinc A.S. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J. Pregnancy*. 2018;2018:8367571. <https://doi.org/10.1155/2018/8367571>
32. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии*. 2018;63(1):10-18. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>
33. Bayer A., Delorme-Axford E., Sleighter C., Frey T.K., Trobaugh D.W., Klimstra W.B., Emert-Sedlak L.A., Smithgall T.E., Kinchington P.R., Vadia S., Seveau S., Boyle J.P., Coyne C.B., Sadovsky Y. Human trophoblasts confer resistance to viruses implicated in perinatal infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015;212(1):71.e1-71.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.060>
34. Arora N., Sadovsky Y., Dermody T.S., Coyne C.B. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5):561-567. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.007>
35. Bayer A., Lennemann N.J., Ouyang Y., Bramley J.C., Morosky S., Marques E.T. Jr., Cherry S., Sadovsky Y., Coyne C.B. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe*. 2016;19(5):705-712. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.008>
36. Corry J., Arora N., Good C.A., Sadovsky Y., Coyne C.B. Organotypic models of type III interferon-mediated protection from Zika virus infections at the maternal-fetal interface. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2017;114(35):9433-9438. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707513114>
37. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Колмакова К.А., Шаметова Е.А., Веселкова И.Ю., Осмонова Ш.П. Оценка эффективности методов профилактики COVID-19 у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022; 21(3): 28–35. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-28-35>
38. Синчихин С.П., Брагина Г.С., Паршина О.В., Степанян Л.В., Насри О., Синчихина Е.С., Беркалиева А.Р. COVID-19 у беременных в свете актуальных данных. *Гинекология*. 2022;24(3):206-211. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201671>
39. Maudhoo A, Khalil A. Viral pulmonary infection in pregnancy - Including COVID-19, SARS, influenza A, and varicella. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2022;85(Pt A):17-25. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.06.006>
40. Минздрав Российской Федерации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 5. 28.12.2021. 135 с. Ссылка активна на 06.07.2024. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf <https://sudact.ru/law/metodicheskie-rekomendatsii-organizatsiia-okazaniia-meditsinskoi-pomoshchi-beremennym/metodicheskie-rekomendatsii/>
41. Crow Y.J., Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15(7):429-440. <https://doi.org/10.1038/nri3850>
42. Andrade D., Kim M., Blanco L.P., Karumanchi S.A., Koo G.C., Redecha P., Kirou K., Alvarez A.M., Mulla M.J., Crow M.K., Abrahams V.M., Kaplan M.J., Salmon J.E. Interferon- α and angiogenic dysregulation in pregnant lupus patients who develop preeclampsia. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):977-987. <https://doi.org/10.1002/art.39029>
43. Robertson S.A., Chin P.Y., Femia J.G., Brown H.M. Embryotoxic cytokines-Potential roles in embryo loss and fetal programming. *J. Reprod. Immunol.* 2018;125:80-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.12.003>
44. Niikura M., Inoue S.I., Mineo S., Asahi H., Kobayashi F. IFNGR1 signaling is associated with adverse pregnancy outcomes during infection with malaria parasites. *PLoS One*. 2017;12(11):e0185392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185392>
45. Pereira T.B., Thomaz E.B., Nascimento F.R., Santos A.P., Batista R.L., Bettiol H., Cavalli Rde C., Barbieri M.A., Silva A.A. Regulatory Cytokine Expression and Preterm Birth: Case-Control Study Nested in a Cohort. *PLoS One*. 2016;11(8):e0158380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158380>
46. Spence T., Allsopp P.J., Yeates A.J., Mulhern M.S., Strain J.J., McSorley E.M. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J. Pregnancy*. 2021;2021:6649608. <https://doi.org/10.1155/2021/6649608>
47. Deer E., Herrock O., Campbell N., Cornelius D., Fitzgerald S., Amaral L.M., LaMarca B. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nat. Rev. Nephrol.* 2023;19(4):257-270. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00670-0>
48. Jung E., Romero R., Yeo L., Diaz-Primera R., Marin-Concha J., Para R., Lopez A.M., Pacora P., Gomez-Lopez N., Yoon B.H., Kim C.J., Berry S.M., Hsu C.D. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>
49. Jung E., Romero R., Yeo L., Diaz-Primera R., Marin-Concha J., Para R., Lopez A.M., Pacora P., Gomez-Lopez N., Yoon B.H., Kim C.J., Berry S.M., Hsu C.D. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):14574. <https://doi.org/10.3390/ijms232314574>

References:

1. Belokrinitskaya TE, Shapovalov KG. *Gripp i beremennost'*. Moscow : GEOTAR-Media; 2015. 144 p. (In Russian).
2. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. Version 16: RCOG, 15.12.2022. 61 p. (In Russian). Available at : <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilfsj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>. Accessed: 23 Dezember, 2022.
3. Belokrinitskaya TE, Artyukov NV, Filippov OS, Frolova NI. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Russian Far East: 2-year results of the pandemic. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2022;4:47-54. (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4.47-54>
4. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):132. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms24010132>
5. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469-482. <https://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.64>

6. Zhou JZ, Way SS, Chen K. Immunology of Uterine and Vaginal Mucosae. *Trends Immunol.* 2018;39(4):355. <https://dx.doi.org/10.1016/j.it.2018.02.006>
7. Casazza RL, Lazear HM, Miner JJ. Protective and Pathogenic Effects of Interferon Signaling During Pregnancy. *Viral Immunol.* 2020;33(1):3-11. <https://dx.doi.org/10.1089/vim.2019.0076>
8. Bencze D, Fekete T, Pázmándi K. Correlation between Type I Interferon Associated Factors and COVID-19 Severity. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(18):10968. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms231810968>
9. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity.* 2018;49(3):397-412. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
10. Ding J, Maxwell A, Adzibolusu N, Hu A, You Y, Liao A, Mor G. Mechanisms of immune regulation by the placenta: Role of type I interferon and interferon-stimulated genes signaling during pregnancy. *Immunol Rev.* 2022;308(1):9-24. <https://dx.doi.org/10.1111/immr.13077>
11. Min J, Liu W, Li J. Emerging Role of Interferon-Induced Noncoding RNA in Innate Antiviral Immunity. *Viruses.* 2022;14(12):2607. <https://doi.org/10.3390/v14122607>
12. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front Immunol.* 2021;12:717808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>
13. Griffith OW, Chavan AR, Protopapas S, Maziarz J, Romero R, Wagner GP. Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(32):E6566-E6575. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701129114>
14. Gaynor LM, Colucci F. Uterine Natural Killer Cells: Functional Distinctions and Influence on Pregnancy in Humans and Mice. *Front Immunol.* 2017;8:467. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00467>
15. Ezashi T, Imakawa K. Transcriptional control of IFNT expression. *Reproduction.* 2017;154(5):F21-F31. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0330>
16. Hansen TR, Sinedino LDP, Spencer TE. Paracrine and endocrine actions of interferon tau (IFNT). *Reproduction.* 2017;154(5):F45-F59. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0315>
17. Sánchez JM, Mathew DJ, Passaro C, Fair T, Lonergan P. Embryonic maternal interaction in cattle and its relationship with fertility. *Reprod Domest Anim.* 2018;53 Suppl 2:20-27. <https://doi.org/10.1111/rda.13297>
18. Geisert RD, Johnson GA, Burghardt RC. Implantation and Establishment of Pregnancy in the Pig. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2015;216:137-163. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15856-3_8
19. Mathew DJ, Lucy MC, D Geisert R. Interleukins, interferons, and establishment of pregnancy in pigs. *Reproduction.* 2016;151(6):R111-122. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0047>
20. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2017;124:44-53. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.045>
21. Zenclussen AC, Hämmerling GJ. Cellular Regulation of the Uterine Microenvironment That Enables Embryo Implantation. *Front Immunol.* 2015;6:321. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00321>
22. Rinaldi SF, Makieva S, Saunders PT, Rossi AG, Norman JE. Immune cell and transcriptomic analysis of the human decidua in term and preterm parturition. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(10):708-724. <https://doi.org/10.1093/molehr/gax038>
23. Yellon SM. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol Reprod.* 2017;96(1):13-23. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142844>
24. Menon R, Bonney EA, Condon J, Mesiano S, Taylor RN. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. *Hum Reprod Update.* 2016;22(5):535-560. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw022>
25. Gupta P, Singh MP, Goyal K. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health.* 2020;8:326. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326>
26. Wylie KM, Wylie TN, Cahill AG, Macones GA, Tuuli MG, Stout MJ. The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):189.e1-189.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>
27. Cross SN, Potter JA, Aldo P, Kwon JY, Pitruzzello M, Tong M, Guller S, Rothlin CV, Mor G, Abrahams VM. Viral Infection Sensitizes Human Fetal Membranes to Bacterial Lipopolysaccharide by MERTK Inhibition and Inflammation Activation. *J Immunol.* 2017;199(8):2885-2895. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700870>
28. Anokhova LI, Belokrinskaya TE, Strambovskaya NN. Polymorphism of genes of proinflammatory cytokines in women with preterm birth. *Siberian Medical Review.* 2018;(2):52-55. (In Russian). <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-52-55>
29. Nadeau-Vallée M, Obari D, Quiniou C, Lubell WD, Olson DM, Girard S, Chemtob S. A critical role of interleukin-1 in preterm labor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;28:37-51. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.11.001>
30. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J Reprod Immunol.* 2018;129:53-58. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.06.029>
31. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy.* 2018;2018:8367571. <https://doi.org/10.1155/2018/8367571>
32. Ershov FI, Narovlyansky AN. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal).* 2018;63(1): 10-18. (In Russian). <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>
33. Bayer A, Delorme-Axford E, Sleighter C, Frey TK, Trobaugh DW, Klimstra WB, Emert-Sedlak LA, Smithgall TE, Kinchington PR, Vadia S, Seveau S, Boyle JP, Coyne CB, Sadovsky Y. Human trophoblasts confer resistance to viruses implicated in perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):71.e1-71.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.060>
34. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host Microbe.* 2017;21(5):561-567. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.04.007>
35. Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang Y, Bramley JC, Morosky S, Marques ET Jr, Cherry S, Sadovsky Y, Coyne CB. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe.* 2016 May;19(5):705-712. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.008>
36. Corry J, Arora N, Good CA, Sadovsky Y, Coyne CB. Organotypic models of type III interferon-mediated protection from Zika virus infections at the maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(35):9433-9438. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707513114>
37. Belokrinskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA, Veselkova IYu, Osmonova Sh.R. Assessment of the effectiveness of COVID-19 preventive measures in pregnant women. *Gynecology, obstetrics and perinatology.* 2022;21(3):28-35. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-28-35>
38. Sinchikhin SP, Bragina GS, Parshina OV, Stepanyan LV, Nasri O, Sinchikhina ES, Berkalieva AR. Current state of COVID-19 in pregnancy. *Gynecologia.* 2022;24(3):206-211. (In Russian). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.3.201671>
39. Maudhoo A, Khalil A. Viral pulmonary infection in pregnancy - Including COVID-19, SARS, influenza A, and varicella. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85(Pt A):17-25. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.06.006>
40. Ministry of Health of Russia. *Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations.* Version 5. 28.12.2021. 135 p. (in Russian). Available on: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachces/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf. Accessed: 06.07.2024
41. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(7):429-440. <https://doi.org/10.1038/nri3850>
42. Andrade D, Kim M, Blanco LP, Karumanchi SA, Koo GC, Redecha P, Kirou K, Alvarez AM, Mulla MJ, Crow MK, Abrahams VM, Kaplan MJ, Salmon JE. Interferon- α and angiogenic dysregulation in pregnant lupus patients who develop preeclampsia. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):977-987. <https://doi.org/10.1002/art.39029>

43. Robertson SA, Chin PY, Femia JG, Brown HM. Embryotoxic cytokines- Potential roles in embryo loss and fetal programming. *J Reprod Immunol.* 2018;125:80-88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.12.003>
44. Niikura M, Inoue SI, Mineo S, Asahi H, Kobayashi F. IFNGR1 signaling is associated with adverse pregnancy outcomes during infection with malaria parasites. *PLoS One.* 2017;12(11):e0185392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185392>
45. Pereira TB, Thomaz EB, Nascimento FR, Santos AP, Batista RL, Bettiol H, Cavalli Rde C, Barbieri MA, Silva AA. Regulatory Cytokine Expression and Preterm Birth: Case-Control Study Nested in a Cohort. *PLoS One.* 2016;11(8):e0158380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158380>
46. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J Pregnancy.* 2021;2021:6649608. <https://doi.org/10.1155/2021/6649608>
47. Deer E, Herrock O, Campbell N, Cornelius D, Fitzgerald S, Amaral LM, LaMarca B. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(4):257-270. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00670-0>
48. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(4):101146. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101146>
49. Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14574. <https://doi.org/10.3390/ijms232314574>

Сведения об авторах

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0002-5447-4223

Витковский Юрий Антонович, доктор медицинских наук, профессор, врач-иммунолог медицинского центра «Медлюкс» (672000, Россия, г. Чита, ул. Бабушкина, д. 97).

Вклад в статью: написание статьи.
ORCID: 0000-0001-9244-1038

Фролова Наталья Ивановна, 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: 0000-0002-7433-6012

Статья поступила: 08.05.2024г.

Принята в печать: 30.08.2024г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-5447-4223

Prof. Yuri A. Vitkovsky, MD, DSc, Professor, Immunologist, Medlux Medical Center (97, Babushkina Street, Chita, 672000, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0001-9244-1038

Prof. Natalia I. Frolova, MD, DSc, Associate 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: conceived and designed the review; performed literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7433-6012

Received: 08.05.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.9-036.2

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-109-119>

АГЕНТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

САПЕРКИН Н.В.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме

Имитационное агентное моделирование предоставляет исследователю дополнительные возможности изучения закономерностей распространения возбудителя среди людей с учетом сложности и стохастического характера эпидемического процесса инфекционного заболевания. Под агентным моделированием понимают вычислительный подход, при котором агенты с заданными характеристиками взаимодействуют друг с другом и с внешней средой в соответствии с заранее заданными правилами. Основной предметной областью в данном обзоре литературы выступили обобщенные и специфические модели. В аналитическом обзоре литературы приведена краткая историческая справка становления методологии агентного моделирования в сфере эпидемиологии инфекционных болезней, приводятся основные термины и определения. Сильные и слабые стороны агентного моделирования – это еще один раздел, также предусмотренный данным обзором литературы. Автор обсуждает подходы к классификации агентных моделей. Особое внимание уделено структуре таких моделей, что важно знать при разработке собственных симуляционных исследований. Подробно описаны 4 взаимосвязанных основных компонента, которые подлежат моделированию, а именно: описание заболевания (пути передачи, особенности инфекционного процесса), популяция, характер передвижений, окружающая среда.

В статье поднят вопрос и о необходимости проведения валидации агентных моделей. Внимание читателя обращается на следующие важные особенности агентных имитационных моделей: возможность моделировать разнообразные сценарии в различном масштабе (глобальный, национальный, региональный), допускается взаимодействие агентов друг с другом и с окружающей средой на основе свода правил; возможность использовать в эпидемиологических исследованиях при невозможности контролируемого эксперимента (например, последствия несоблюдения профилактических мер, распространение «культурных патогенов»); агент, имея определенные характеристики, способен принимать различные решения; учет поведенческих аспектов на индивидуальном уровне; возможность использования индивидуальной мобильности и социальных контактов агента; также они хорошо подходят для целей эпидемиологического моделирования, особенно в сфере надзора за инфекционными болезнями, в том числе из категории новых инфекций (COVID-19).

Ключевые слова: прогнозирование, имитационное моделирование, агентное моделирование, эпидемиология, комплексные системы.

Конфликт интересов

Саперкин Н.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Саперкин Н.В. Агентное моделирование распространения инфекционных болезней: теория и практика (аналитический обзор). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 109-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-109-119>

*Корреспонденцию адресовать:

Саперкин Николай Валентинович, 603095, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,
E-mail: saperkinnv@mail.ru

© Саперкин Н.В.

CASE REPORT

AGENT-BASED MODELING OF SPREADING INFECTIOUS DISEASES: STATE-OF-THE-ART

NIKOLAY V. SAPERKIN

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

English ▶

Abstract

Agent-based simulation modeling provides additional opportunities to study the patterns of pathogen spread among populations, taking into account the complexity and stochasticity of the epidemic process. Agent-based modeling is considered as a computational approach in which agents with predefined characteristics can interact with each other and with the environment according to pre-specified rules. Here I consider the historical background of agent-based modeling in the field of infectious diseases, describe the basic definitions and classifications, and discuss strengths and weaknesses of agent-based modeling. The article details four interconnected main components that are subject to modeling: disease features (transmission routes, features of the infectious process), the population, movement patterns, and the environment. The article also addresses the need for validation of agent-based models. The reader's attention is drawn to the following important features of agent-based simulation models: the abil-

ity to model various scenarios on different scales (global, national, regional); the ability to use them in epidemiological studies when controlled experiments are impossible (e.g., consequences of non-compliance with preventive measures, spread of «cultural pathogens»); agents can make different decisions depending on their characteristics; consideration of behavioral aspects at the individual level; the ability to account for individual mobility and social contacts of agents. Agent-based simulation models are also well-suited for epidemiological modeling, particularly in the field of infectious disease surveillance, including emerging infections (e.g., COVID-19).

Keywords: forecasting, simulation modeling, agent-based modeling, epidemiology, complex systems.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

For citation:

Nikolay V. Saperkin. Agent-based modeling of spreading infectious diseases: state-of-the-art. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 109-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-109-119>

***Corresponding author:**

Dr. Nikolay V. Saperkin, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603095, Russian Federation, E-mail: saperkinnv@mail.ru
© Nikolay V. Saperkin

Введение

Эффективный эпидемиологический надзор, очевидно, основан на сборе и анализе самой разнообразной информации, которую в полной мере можно отнести к категории больших данных. В этой связи особое значение имеет прогнозирование тенденций развития эпидемической ситуации в целом по стране и в отдельных регионах. С учетом сложности и стохастического характера эпидемического процесса инфекционного заболевания, имитационное агентное моделирование предоставляет исследователю ши-

рокие возможности изучения закономерностей распространения возбудителя среди людей.

Первые попытки предсказаний вероятных сценариев развития эпидемической ситуации предпринимались, по сути, с самого момента становления эпидемиологии как науки. В то же время серьезным толчком к развитию эпидемиологического прогнозирования в практическом отношении оказалась пандемия COVID-19, обрушившаяся на население планеты.

Агентная модель представляет собой важный инструмент в изучении динамики распространения инфекционных болезней при появле-

нии случаев новых инфекций, когда важно понимание последствий и направлений противоэпидемической деятельности. Эти модели также неоченимы в ситуации, когда контролируемый эксперимент с преднамеренным распространением заболевания среди людей не представляется этически [1,2,3].

Целью этого обзора литературы является консолидированное рассмотрение современных представлений о классификации, методологии и потенциале использования агентных моделей в эпидемиологической практике.

Изложение материала подчинено следующей логике. После краткого исторического экскурса автор приводит трактовку терминов (агентная модель, агент). Затем будут рассмотрены основные подходы к классификации имитационных агентных моделей, примеры по заболеваниям разной этиологии. Особое внимание уделено описанию четырехкомпонентной структуры моделей, а также – процессу валидации. Повествование завершается примерами практического использования агентных моделей и выводами относительно возможного использования подобного способа моделирования в эпидемиологическом надзоре.

Историческая справка

В историческом аспекте представляется интересным рассмотреть, как в XVII–XX столетиях развивалась методология математического моделирования процессов формирования заболеваемости человека [1,3,4]. Это позволяет обозначить следующие важные вехи в становлении моделирования массовых заболеваний человека и внедрения такого метода в эпидемиологическую практику.

От использования дифференциальных уравнений ученые постепенно переходили к построению стохастических моделей, дискретных моделей. И в подобном прогрессе огромную роль, безусловно, сыграло значительное расширение вычислительных возможностей, начиная с 50-х гг. XX века. В хронологическом аспекте основные события и причастных к ним ученых (хотя это далеко неполный перечень) можно выстроить следующим образом:

- XVII век – J. Graunt, W. Petty (Англия)
- XVIII век – D. Bernoulli (Швейцария), J.L. D'Alembert (Франция)
- XIX век – W. Farr, J. Brownlee (Англия)
- XX век, 20–30-е гг. – A.G. McKendrick, W.O. Kermack (Шотландия)

- XX век, 60-е гг. – N. Bailey (клет. автомат), D.G. Kendall (Великобритания), M.S. Bartlett (Великобритания)
- XX век, 70-е гг. – О.В. Бароян, Л.А. Рвачев (СССР)
- XXI век, начало 2000-х – первые агентные модели для инфекционных болезней.

Уместно указать и на другие сопутствующие открытия и решения из сферы математики и биостатистики, вычислительных технологий и программирования, которые имели непосредственное отношение к развитию методов моделирования и прогнозирования. Достаточно вспомнить появление функций Ляпунова и матрицы Якоби, развитие теории игр, создание языков программирования R и Python, изобретение суперкомпьютеров и многое другое.

В XX веке в 70–80-ые гг. первые серьезные попытки осуществлять агентное моделирование относятся, прежде всего, к социологическим наукам. С этим же связано появление еще одного термина применительно к подобной методологии – individual-based modeling [5].

Необходимо заметить, что в разные годы учеными предлагались имитационные агентные модели в отношении многих важных инфекционных болезней. В частности, приведем следующие примеры:

- бактериальные инфекции: холера [6], туберкулез [7]; гонорея [8]; инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, вызванные условно-патогенной микрофлорой [9,10];
- вирусные инфекции: грипп [12,13], эпидемический паротит [14], ВПЧ [15], COVID-19 в различных регионах, включая страны на постсоветском пространстве [16,17], корь [18,19,20], болезнь, вызванная вирусом эбола [21];
- паразитарные инвазии: малярия [22], шистосомоз [23] и др.

Основные понятия и термины

В общем смысле, имитационное моделирование – это область биомедицинской статистики, или вычислительной эпидемиологии (именно это словосочетание стало все чаще появляться с середины 90-х гг. [24]). Она включает в себя различные подходы к построению моделей и использует агентный подход для изучения распространения инфекционных болезней среди людей. Как известно, к агентным моделям прибегают для исследования децентрализованных систем, динамика функционирования

которых определяется не какими-то глобальными правилами и законами, а напротив, подобные глобальные правила и законы оказываются интегральным результатом индивидуальной активности агентов [3].

Сам термин «агентное моделирование» соответствует английскому словосочетанию *agent-based modeling*. Имеются разные подходы к трактовке этого термина [1, 3, 25, 26]. Учитывая вышесказанное, мы предлагаем следующее определение применительно к реалиям эпидемиологических исследований. Агентная модель – это результат компьютерного моделирования, при котором с учетом пространственно-временных соотношений происходит взаимодействие различающихся друг от друга по возрасту, полу, состоянию здоровья и прочими характеристикам агентов друг с другом и со средой, при этом в каждый момент времени агент принимает решение, какое действие будет совершено далее.

Под *агентом* понимают некоторую сущность или специально определенную активную подсистему, (в медицинском смысле – человек, который может заразиться и передать инфекцию другому восприимчивому), которая характеризуется следующими атрибутами: активность, поведение, способность принимать решения на основе установленного свода правил, а также – способность взаимодействовать с другими агентами и окружающей средой.

Классификация агентных моделей

К настоящему моменту сложилось несколько классификационных систем агентных моделей для симуляционных исследований распространения заболеваний и иных явлений среди людей. В общем виде все агентные модели, разработанные в мире к настоящему моменту, представлены следующими двумя видами [26]:

- обобщенные модели: они относительно легко масштабируются на несколько болезней путем параметрической настройки поведения агентов; пригодны для изучения будущих вспышек. Как правило, их используют для инфекций с аэрогенным механизмом передачи. Например, модель *Episimdemics*, созданная в США [27] и используемая для планирования ответных мер при возникновении эпидемий;
- специфические модели: используются для определенного заболевания, имитации кон-

кретного эпидемического процесса, позволяют исследовать разные механизмы и пути передачи возбудителей (воздушно-капельный, водный и пр. пути).

В зависимости от степени применимости математического аппарата к реальной практике модели могут иметь *прикладное* значение (представляют ценность для практики) или же могут носить лишь *иллюстративный* характер.

Более обобщенный вид имеет классификационный подход, предложенный Nguyen L. (2020). В своей классификации она выделила следующие типы математических моделей [10]:

- математическое моделирование работы систем (т.е. системная динамика): оно способно описывать нелинейные связи; можно изучать, каким образом структура системы определяет ее поведение. В эту же группу отнесены компартментальные модели на основе дифференциальных уравнений.
- симуляция дискретных событий, которая определена как моделирование, построенное на процессном подходе;
- агентные модели, и в эту группу автор помещает модели, как с автономными агентами, так и модели с рефлексивными агентами;
- гибридные симуляционные модели, т.е. структуры, которые основаны минимум на двух разных способах моделирования; в этой группе выделяют несколько дизайнов [27], а именно: последовательный, обогащение, интеграция, взаимодействие и параллельный дизайн;
- модели распространения заболеваний, согласно Кондратьеву М.А., решают две *глобальные задачи*:

– моделирование локальных патологических процессов в организме одного человека (изучают, как может протекать заболевание, и используют систему дифференциальных уравнений для подсчета числа микробных клеток в организме);

– моделирование территориального распространения инфекции, в том числе для прогнозирования уровня заболеваемости (система дифференциальных уравнений описывает динамику эпидемического процесса). Отметим, что в последнем случае могут быть использованы как непрерывные, так и дискретные модели.

Заслуживает интереса следующая классификация дискретных моделей распространения заболеваний [3]:

- 1.) цепочечно-биномиальные модели;
- 2.) дискретно-событийные, или имитационные;

2.1.) популяционные модели и агентные (также индивидуальные) модели;

2.2.) клеточные автоматы и сетевые модели.

Отметим, что так называемый клеточный автомат в виде некоей периодической решетки не что иное, как простейший вариант дискретно-событийной модели распространения заболеваний. Модель же, основанная на сетях, – это стохастическая модель, которая представляет собой граф произвольной структуры, ребра которого символизируют социальные связи между восприимчивыми людьми. Появление популяционных дискретно-событийных моделей знаменует современный этап развития моделирования распространения инфекций [1, 2]. И в таких моделях имитируемые индивиды объединены в социальные группы (contact groups). Формула расчета вероятности достаточного контакта и была усовершенствована в агентных моделях.

Агентные модели в большинстве своем дискретно-событийные, а их децентрализованность отличает эти модели от популяционных. Выступая активной сущностью, каждый агент является причиной разнообразных событий. И они формируются в силу перемещений агентов, распространения заболевания (за счет возникающих контактов и есть некоторая вероятность передачи возбудителя), клинического течения заболевания. Само по себе событие представляет собой совокупность неслучайных действий, что также отличает агентную модель от популяционной. Время при использовании агентного подхода течет дискретно, необязательно с фиксированным шагом (хотя шаг мо-

жет быть и дискретным), и моделируемая система ведет себя как непрерывная, что позволяет избежать погрешностей.

Привлекательность моделей для эпидемиологического надзора определяется и техническими возможностями введения в модель социальных факторов, определяющих распространение инфекции (т.к. каждый агент имеет собственные переменные, описывающие его состояние и поведение). Кроме того, мы можем предусмотреть и оценку действия профилактических или противоэпидемических мероприятий. Таким образом, эпидемиолог получает инструмент для количественной оценки потенциальной и фактической эффективности мероприятия.

Структура агентной модели

В этом разделе охарактеризованы основные компоненты агентного моделирования процесса распространения инфекции, примеры которых нашли отражение на страницах научной литературы. Прежде всего, необходимо отметить, что конструирование реалистичной (мульти)агентной модели – процесс достаточно непростой. Обычно выделяют 4 взаимосвязанных компонента, которые подлежат моделированию: заболевание, популяция или сообщество, передвижение и транспорт, окружающая среда. Описание этих компонентов в кратком виде представлено в **таблице 1**.

Компонент – Моделирование заболевания. В агентных моделях данный компонент обычно имеет две составляющие:

Моделирование путей передачи возбудителя от источника инфекции восприимчивым индивидам. В этом случае, в передача инфекции определяется через распределение

Заболевание Disease or condition	Популяция Population	Передвижение Movements	Окружающая среда Environment
<p>Механизмы и пути передачи возбудителя. Характеристика инфекционного процесса. Вероятность заражения при контакте восприимчивого человека с источником инфекции. <i>Mechanisms and routes of the pathogen transmission.</i> <i>Characteristics of the infectious process.</i> <i>Probability of infection upon contact of a susceptible person with a source of infection.</i></p>	<p>Общество реальное, конкретная популяция. Общество нереальное, обобщенное. <i>Specific population or generalized society</i></p>	<p>Перемещения агентов в рамках интересующей среды. <i>Movement of agents within the environment of interest.</i></p> <p>Иногда моделирование транспорта и способов передвижения в модели не производится. <i>In some cases, transport and travel modes are not modeled.</i></p>	<p>Пространство, в котором взаимодействуют агенты. <i>Environment in which agents interact.</i></p>
<p>2 подхода: обобщенные и специфические модели Two approaches: generalized and disease-specific models</p>			

Таблица 1.
Основные компоненты агентной модели.

Table 1.
Main components of agent-based models

вероятностей, с учетом всего, что может повлиять на эпидемический процесс (непосредственно сами факторы передачи, способы передвижения людей, наличие декретированных групп и так называемых «суперраспространителей», перемещение переносчиков для трансмиссивных инфекций и др.). Социальные условия и поведенческие особенности, как известно, также оказывают влияние на эпидемический процесс, при этом учитывают влияние социальных сетей, формируемых агентами (например, взаимодействия в школах или университетах). При моделировании вспышки необходимо учесть разные модели поведения человека: попытка быстро покинуть местожительства при угрозе вспышки или же в иных ситуациях большая часть населения предпочтет оставаться дома, соблюдая изоляцию [28, 29]. В современных реалиях эпидемиологу необходимо принимать во внимание и факт интенсивного распространения информации, касающейся заболевания, среди населения или отдельных его групп (инфодемия), так как это может определять степень вовлеченности человека в профилактические мероприятия (например, участие в вакцинации, повышение приверженности соблюдению мер личной профилактики и гигиены).

Моделирование инфекционного процесса. В рамках этой составляющей определяют, каким образом в модели будет заложен факт стадийности развития процесса в организме человека (инкубационный, продромальный периоды и т.д.) и изменения заразности заболевшего. Подразумевают, что переход от стадии к стадии и в развитии болезни основан на некоем распределении вероятностей, и поэтому часто используют концепцию SIR-моделей. Такой подход в элементарном виде характеризует изменения в состоянии здоровья человека следующими категориями: восприимчивый (S), зараженный (I), выздоровевший (R). Простейшую SIR-модель можно расширять и модифицировать, что с успехом и используется в агентном моделировании. При построении модели также принимают во внимание, что поведенческие особенности инфицированного агента могут оказать влияние на течение заболевания. В частности, охранительная манера поведения агента способна понижать вероятность того, что возбудитель передается от восприимчивого к инфицированному организму, либо же повышать шансы перемещений от инфицированного к выздоровевшему [7].

Компонент – Моделирование популяции или сообщества. Так как структура сообщества также может оказывать влияние на развитие эпидемической ситуации, при моделировании популяции учитывают следующие факторы: количество людей (агентов), структура домохозяйства, число обучающихся в школе/ университете, количество учебных заведений и мест работы и др. Отметим, что моделирование популяции может быть выполнено в масштабе небольшого населенного пункта, крупного города, региона, области или страны.

На этом этапе рекомендуется решить, будет ли имитировано существующее, реальное сообщество или же – сообщество нереальное. При моделировании некоего существующего сообщества, как правило, пользуются реальными данными, например, информацией из переписей на определенной территории, которая позволяет составить мнение о половозрастном распределении жителей. Дополнительно в работе может использоваться информация, описывающая социальные связи. В свою очередь, это позволяет различать, к примеру, близкие контакты (с другими агентами в квартире, семье, по месту работы), случайные контакты (агенты в учреждениях сферы обслуживания, например, торговых центрах), контакты, происходящие в рабочие дни (здесь агент общается с коллегами по работе), а также контакты, возникающие по выходным дням (в этом случае агент в основном общается с друзьями).

Для построения модели обобщенной популяции реальные данные обычно не требуются, при этом «средних» агентов случайным образом помещают в среду обитания. Преимуществом такого подхода является отсутствие необходимости в больших массивах данных, а также экономия временного ресурса у разработчика модели.

Компонент – Передвижения. Как правило, при построении агентных моделей также обдумывают, в какой форме в моделируемой среде будет представлено передвижение или перемещение агентов. Это можно сделать на основе модели интересующего сообщества, а также правил поведения, установленных для агентов. В простейшем виде передвижение агента может происходить, скажем, от предписанного местожительства до места работы. Кроме того, по семидневному графику может быть предусмотрено перемещение агента и между другими учреждениями или организациями. При моделирова-

нии транспортных связей доступны следующие варианты: простое передвижение между точками по прямой линии с постоянной скоростью, использование географических данных вместе с транспортной инфраструктурой для планирования маршрутов по пешеходным дорожкам и проезжей части, отслеживание местоположения по данным операторов сотовой связи, использование информации об общественном транспорте (например, из центров организации дорожного движения) и др. [12, 29, 33].

При разработке данного компонента модели авторы учитывают и возможность влияния на передвижение того, как агент совершает свой выбор, а также – поведенческие особенности. В определенных ситуациях бывает необходимо учитывать следующее: решение агента получить листок нетрудоспособности, переезды на длинные расстояния, моделирование маршрута туристических поездок, наличие попутчиков и др. Отметим, что характер передвижений определяет, с кем именно агент будет контактировать, а значит – конкретный способ распространения изучаемого заболевания.

Компонент – Моделирование среды (окружения). Обращаем внимание, что данный компонент является неотъемлемой частью агентной модели, поскольку именно в «среде» агенты и будут перемещаться и взаимодействовать. Окружающая среда характеризуется собственными переменными, отражающими состояние, а также – поведением, которое влияет на агентов [2, 3]. Степень сложности среды определяется такими обстоятельствами, как поставленные перед моделью цели и задачи и динамика передачи конкретного заболевания. В простейшем виде среда в модели выглядит как пространственная сетка (сетка пространственных координат), на которой размещены агенты. Такие модели легки в построении, но в то же время несколько хуже позволяют представить закономерности контактирования агентов по сравнению с методами, основанными на уравнениях с включением среды. В последнем случае у исследователя появляется больше возможностей изучать неравномерное перемешивание агентов.

Простые модели среды нередко дополняют размещением в них мест работы и учебы, устройством дорожной сети и жилых районов. По сравнению с пространственной сеткой, такой подход позволяет имитировать закономерности перемещений, а также выявлять места сосредоточения случаев инфекции. Интерес-

но, что в этой ситуации можно моделировать различные характеристики противоэпидемических мероприятий, например, сроки закрытия и открытия школ [34].

Безусловно, при моделировании среды крайне полезным может стать использование данных ГИС, в том числе данных о высотах точек рельефа местности. В свою очередь, это позволяет более эффективно отображать конкретный населенный пункт, крупный город, страну и т.д. [13, 35, 36]. Среда, в которой находятся агенты, сама по себе тоже может влиять на передачу инфекционного начала. Поэтому в более сложные модели, помимо всего прочего, инкорпорируют следующую информацию: сведения о температуре, осадках, других популяциях, которые участвуют в распространении инфекции, информацию о переносчиках, гидрологические сведения, растительность, сезонность и др. Всё это делает модель сложнее, требует более интенсивных вычислений и, вдобавок, не должно вызывать трудностей с прогнозом модели.

Валидация агентной модели

Валидация – это весьма ответственный этап в разработке агентной модели. Вместе с тем в настоящее время отсутствует единый подход к валидации таких моделей [2, 3, 10]. Тем не менее, с этой целью предложено использовать информацию о прошлых вспышках и далее их моделировать. Таким образом, эпидемиолог может сравнить симулированную вспышку с реальной, т.е. судить, насколько точно модель отражает данное заболевание и популяцию [20]. Информацию о распространенности болезни можно брать из материалов Роспотребнадзора, статистических бюро, Интернет-ресурсов (Google Data, Yandex) и др. Помимо использования эпидемиологических данных, для валидации модели иногда проводят сопоставление смоделированных характеристик передвижений с реальной информацией о них [11].

Еще один подход – это перекрестная валидация (от англ. cross validation), когда сравнивают результаты по одной и той же проблеме, полученные на моделях разного типа. Кроме того, при валидации модели оценивают адекватность, т.е. насколько при создании модели принимаемые решения оказываются соответствующими и взвешенными, при этом происходит проверка, как новые данные, поданные в модель, снижают неопределенность и изменяют саму модель.

Попытка приблизить агентное моделирование к нуждам эпидемиологического надзора в определенном смысле предпринята при создании следующих продуктов, в основном применительно к гриппу. Алгоритм SIM-D – программное средство, Южно-Корейско-Пакистанская разработка, выполненное на языке C++ с применением концепции объектно-ориентированного программирования [37]. Интересен и проект EpiSimS (США) на C++, в котором для более эффективного моделирования поведения агентов также использовали американскую транспортную базу данных TRANSIMS. При запуске моделирования в EpiSimS создается искусственная сеть контактов на основе взаимодействия агентов и их местонахождения [38]. Кроме того, стоит отметить и EpiSimdemics (США) – масштабируемый параллельный алгоритм для моделирования распространения инфекции в крупных реалистичных социальных сетях контактов. В EpiSimdemics происходит моделирование определенного класса стохастических реакционно-диффузионных процессов, за счет чего продукт позволяет масштабировать социальные сети, в которых участвуют 100 миллионов человек [39]. Описан опыт решения задач эпидемиологического надзора и с помощью параллельного алгоритма EpiFast (какое говорящее название! – от англ. fast – быстрый), реализованный в MPI/C++ и разработанный в США. Это программное обеспечение позволяет моделировать распространение болезни на крупных сетях контактов. Такое стало возможным благодаря объединению семантики SEIR-модели с заранее созданной сетью контактов, а за счёт этого можно снизить и затратность симуляций. По утверждениям разработчиков, с помощью такой модели удается решить широкий круг вопросов [37]. Еще пример – итальянская разработка GLEAMviz [40]. Это настольное приложение (архитектура клиент-сервер) обеспечивает простой, интуитивно понятный и наглядный способ моделирования формирования заболеваемости и оценки его результатов с использованием карт, диаграмм и инструментов анализа данных. Симуляционный модуль GLEAMviz для моделирования распространения болезней в глобальном масштабе использует особую стохастическую вычислительную схему, которая объединяет демографические данные и данные о мобильности с высоким разрешением.

Среди российских разработок внимание привлекает мультиагентная модель распро-

странения кори и других воздушно-капельных инфекций на территории города – проект платформы «АСИ Смарттека» совместно с ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России [18]. С ее помощью смоделированы поведенческие особенности городского жителя крупного мегаполиса (контакты, вероятности взаимодействия), транспортное перемещение, несколько геофакторов, инфраструктура, демография и др. Был создан соответствующий модуль для российского программного обеспечения «Геоинтеллект» в пределах г. Москвы (зарегистрировано Минкомсвязи России, Приказ № 665 от 30.11.2018 г.). Более того, возможности использования агентного моделирования могут быть значительно расширены, учитывая опыт модификации простой агентной модели (на примере COVID-19) до многоцентральной версии, что повысило надежность прогнозов и придало дополнительную гибкость полученной модели [41]. В целом возможность использования предложенных разными коллективами агентных моделей по прогнозированию новой коронавирусной инфекции, безусловно, требует отдельного изложения.

Заключение

Современные вычислительные возможности за счет использования высокопроизводительных компьютеров стали стимулом для дальнейшего развития имитационного агентного моделирования, в том числе для изучения эпидемиологии инфекционных болезней. Такой подход к прогнозированию известен с 70-х гг. XX века, и в мире накоплен большой опыт разработки агентных моделей для ряда бактериальных, вирусных и паразитарных болезней человека в разных странах, включая Россию. Большое значение в теоретическом обосновании применения агентного моделирования в практике эпидемиологического надзора имеет развитие понятийно-терминологического аппарата, подходов к классификации моделей, а также описание их принципиальной структуры.

На эпидемический процесс оказывают влияние различные факторы, и главной его движущей силой, как известно, являются социальные условия жизни общества. Имитационное моделирование на современном уровне его развития предоставляет исследователю больше возможностей эффективнее учитывать динамичность, присущую сетям социальных контактов, и их

развитие одновременно с действиями людей и принимаемыми профилактическими мерами; масштаб и неоднородность сетей контактов, а также выполнять большое количество прогнозов для заданной комбинации независимых параметров.

Использование агентного метода имитационного моделирования позволяет справиться с ограничениями классических математических моделей. Путем имитирования явления в синтетической популяции и виртуальной среде можно эффективно воспроизвести условия интересующей территории, а также динамику распространения заболевания. Агентное моделирование представляет собой удобную площадку для моделирования эпидемического процесса, которое

можно дополнять воссозданием ежедневных передвижений населения и учетом влияния поведенческих особенностей на интенсивность распространения инфекции. Также важно отметить возможность количественной оценки эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий в рамках проведения агентного моделирования эпидемической ситуации. Конечно, на волне распространения COVID-19 интерес ученых к описываемой в этом обзоре методологии лишь усилился. В то же время по-прежнему присутствует необходимость удобных и практичных агентных моделей и для иных не менее актуальных, инфекционных болезней путем использования доступных и легко собираемых первичных данных.

Литература:

1. Агеева А.Ф. Имитационное моделирование эпидемий: агентный подход. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2020;8(3):1-13. <https://doi.org/10.26102/2310-6018/2020.30.3.030>
2. Герасимов А.Н. Модели и статистический анализ в эпидемиологии инфекционных болезней. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3:80-83. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.80-83>
3. Кондратьев М.А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний. *Компьютерные исследования и моделирование*. 2013;5(5):863-882. <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2013-5-5-863-882>
4. Саркисов А.С. Вклад академика О.В. Барояна в развитие эпидемиологии. *Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко*. 2021;1:86-91. <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2021.01.011>
5. Šešelja D. Agent-based modeling in the philosophy of science. In: Zalta E.N., Nodelman U., eds. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Winter 2023 Edition. Ссылка активна на 12.07.2024. <https://plato.stanford.edu/archives/win2023/entries/agent-modeling-philscience>
6. Crooks A.T., Hailegiorgis A.B. An agent-based modeling approach applied to the spread of cholera. *Environmental Modelling Software*. 2014;62:164-177. <https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2014.08.027>
7. Tian Y., Osgood N.D., Al-Azem A., Hoepfner V.H. Evaluating the effectiveness of contact tracing on tuberculosis outcomes in Saskatchewan using individual-based modeling. *Health Educ. Behav.* 2013;40(1 Suppl):98S-110S. <https://doi.org/10.1177/1090198113493910>
8. Escobar E., Durgham R., Dammann O., Stopka T.J. Agent-based computational model of the prevalence of gonococcal infections after the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis guidelines. *Online J. Public Health Inform.* 2015;7(3):e224. <https://doi.org/10.5210/ojphi.v7i3.6104>
9. Abdidizaji S., Yalabadi A.K., Yazdani-Jahromi M., Garibay O.O., Garibay I. Agent-based modeling of C. difficile spread in hospitals: assessing contribution of high-touch vs. Low-touch surfaces and inoculations' containment Impact. *arXiv preprint arXiv:2401.11656 [cs.MA]*. 2024:1-16. Ссылка активна на 12.07.2024. <https://arxiv.org/html/2401.11656v1>
10. Nguyen L.K.N., Megiddo I., Howick S. Simulation models for transmission of health care-associated infection: A systematic review. *Am. J. Infect. Control.* 2020;48(7):810-821. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.11.005>
11. Das T.K., Savachkin A.A., Zhu Y. A large-scale simulation model of pandemic influenza outbreaks for development of dynamic mitigation strategies. *IIE Transactions.* 2008;40(9):893-905. <https://doi.org/10.1080/07408170802165856>
12. Rakowski F., Gruzziel M., Bieniasz-Krzywiec L., Radomski J.P. Influenza epidemic spread simulation for Poland – a large scale, individual based model study. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.* 2010;389(16):3149-3165. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2010.04.029>
13. Simoes J.M. Modelling a mumps outbreak through spatially explicit agents. *Potentials of Complexity Science for Business, Governments, and the Media.* 2006:1-16. Ссылка активна на 15.07.2024. <http://www.casa.ucl.ac.uk/joanamargarida/papers/Simoes.J>
14. Olsen J., Jepsen M.R. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int. J. Technol. Assess Health Care.* 2010;26(2):183-191. <https://doi.org/10.1017/S0266462310000085>
15. Erfani A., Frias-Martinez V. A fairness assessment of mobility-based COVID-19 case prediction models. *PLoS One.* 2023;18(10):e0292090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292090>
16. Koichubekov B., Takuadina A., Korshukov I., Sorokina M., Turmukhambetova A. The Epidemiological and Economic Impact of COVID-19 in Kazakhstan: An Agent-Based Modeling. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(22):2968. <https://doi.org/10.3390/healthcare11222968>
17. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Обабков В.Н., Колесникова С.Ю., Смирнова С.С. Многофакторное имитационное моделирование в прогнозе заболеваемости корью на близлежащую и отдаленную перспективу. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018;23(5):255-233. <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-225-233>
18. Асатрян М.Н., Герасимук Э.Р., Струков Д.Р., Шмыр И.С., Вехов А.О., Ершов И.Ф., Лабодин А.В., Ноздрачева А.В., Семененко Т.А., Народицкий Б.С., Пронин А.В. Разработка программных инструментов, основанных на мультиагентном моделировании и реализованных в геоинформационной системе нового поколения, для решения эпидемиологических задач. *Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунологии*. 2021;98(4):468-480. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-130>
19. Grefenstette J.J., Brown S.T., Rosenfeld R., DePasse J., Stone N.T., Cooley P.C., Wheaton W.D., Fyfe A., Galloway D.D., Sriram A., Guculu H., Abraham T., Burke D.S. FRED (a Framework for Reconstructing Epidemic Dynamics): an open-source software system for modeling infectious diseases and control strategies using census-based populations. *BMC Public Health.* 2013;13:940. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-940>
20. Merler S., Ajelli M., Fumanelli L., Gomes M.F., Piontti A.P., Rossi L., Chao D.L., Longini I.M. Jr., Halloran M.E., Vespignani A. Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2015;15(2):204-211. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71074-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71074-6)
21. Merler S., Ajelli M., Fumanelli L., Gomes M.F.C., Piontti A.P., Rossi L., Chao D.L., Halloran M.E., Vespignani A. Spatiotemporal spread of

- the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2015;15(2):204-211. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71074-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71074-6)
22. Amadi M., Shcherbacheva A., Haario H. Agent-based modeling of complex factors impacting malaria prevalence. *Malar. J.* 2021;20(1):185. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03721-2>
 23. Hu H., Gong P., Xu B. Spatially explicit agent-based modelling for schistosomiasis transmission: human-environment interaction simulation and control strategy assessment. *Epidemics*. 2010;2(2):49-65. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2010.03.004>
 24. Liu J., Xia S. *Computational Epidemiology: From Disease Transmission Modeling to Vaccination Decision Making*. Springer Cham; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-52109-7>
 25. Mac Namee B., Cunningham P. Creating socially interactive no-player characters: The μ -SIV system. *International Journal of Intelligent Games and Simulation*. 2003;2(1):186-221.
 26. Hunter E., MacNamee B., Kelleher J. A taxonomy for agent-based models in human infectious disease epidemiology. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*. 2017;20(3):2. <https://doi.org/10.18564/jasss.3414>
 27. Bisset K.R., Aji A.M., Marathe M.V., Feng W.C. High-performance biocomputing for simulating the spread of contagion over large contact networks. *BMC Genomics*. 2012;13 Suppl 2:S3. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-S2-S3>
 28. Morgan J.S., Howick S., Belton V. A toolkit of designs for mixing Discrete Event Simulation and System Dynamics. *European Journal of Operational Research*. 2017;257(3):907-918. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2016.08.016>
 29. Epstein J.M., Parker J., Cummings D., Hammond R.A. Coupled contagion dynamics of fear and disease: Mathematical and computational explorations. *PLoS one*. 2008;3(12):1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003955>
 30. Dunham J.B. An agent-based spatially explicit epidemiological model in MASON. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*. 2005;9(1):3-7. Ссылка активна на 15.07.2024. <https://www.jasss.org/9/1/3.html>
 31. McLean A., McDonald W., Goodridge D., Osgood N. Agent-Based Modeling: A Method for Investigating Challenging Research Problems. *Nurs. Res.* 2019;68(6):473-482. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000390>
 32. Мобильные телефоны: отслеживание местоположения. Ссылка активна на: 16.07.2024. <https://ssd.eff.org/ru/module/мобильные-телефоны-отслеживание-местоположения>
 33. Aleman D.M., Wibisono T.G., Schwartz B. A nonhomogeneous agent-based simulation approach to modeling the spread of disease in a pandemic. *Infoms*. 2011;41(3):301-315. <https://doi.org/10.1287/inte.1100.0550>
 34. Lee B.Y., Brown S.T., Cooley P., Potter M.A., Wheaton W.D., Voorhees R.E., Stebbins S., Grefenstette J.J., Zimmer S.M., Zimmerman R.K., Assi T.M., Bailey R.R., Wagener D.K., Burke D.S. Simulating school closure strategies to mitigate an influenza epidemic. *J. Public Health Manag. Pract.* 2010;16(3):252-261. <https://doi.org/10.1097/PHH.0b013e3181ce594e>
 35. Shi H., Wang J., Cheng J., Qi X., Ji H., Struchiner C.J., Villela D.A., Karamov E.V., Turgiev A.S. Big data technology in infectious diseases modeling, simulation, and prediction after the COVID-19 outbreak. *Intell. Med.* 2023;3(2):85-96. <https://doi.org/10.1016/j.imed.2023.01.002>
 36. Khashoggi B.F., Murad A. Issues of healthcare planning and GIS: a review. *ISPRS Int. J. Geo-Inf.* 2020;9(6):352. <https://doi.org/10.3390/ijgi9060352>
 37. Waleed M., Um T.-W., Kamal T., Khan A., Zahid Z.U. SIM-D: An Agent-Based Simulator for Modeling Contagion in Population. *Applied Sciences*. 2020;10(21):7745. <https://doi.org/10.3390/app10217745>
 38. Mniszewski S.M., Del Valle S.Y. EpiSimS: Large-scale agent-based modeling of the spread of disease. Technical report, Los Alamos National Laboratory (LANL). 2013. Ссылка активна на 15.07.2024. file:///C:/Users/toropova.ov/Downloads/EpiSimS_Large_Scale_Agent_based_Modeling.pdf
 39. de Mooij J., Bhattacharya P., Dell'Anna D., Dastani M., Logan B., Swarup S. A framework for modeling human behavior in large-scale agent-based epidemic simulations. *Simulation*. 2023;99(12):1183-1211. <https://doi.org/10.1177/00375497231184898>
 40. Van den Broeck W., Giannini C., Gonçalves B., Quaggiotto M., Colizza V., Vespignani A. The GLEaMviz computational tool, a publicly available software to explore realistic epidemic spreading scenarios at the global scale. *BMC Infect. Dis.* 2011;11:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-37>
 41. Kirillin M., Khilov A., Perekatova V., Sergeeva E., Kurakina D., Fiks I., Saperkin N., Tang M., Zou Y., Macau E., Pelinovsky E. Multicentral agent-based model of four waves of COVID-19 spreading in Nizhny Novgorod region of Russian Federation. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2023;9(1):1-8. <https://doi.org/10.18287/JBPE23.09.010306>

References:

1. Ageeva AF. Simulation of epidemics: agent-based approach. *Modeling, Optimization and Information Technology*. 2020;8(3):1-13. (In Russian). <https://doi.org/10.26102/2310-6018/2020.30.3.030>
2. Gerasimov AN. Models and statistical analysis in the epidemiology of infectious diseases. 2019;3:80-83. *Pacific medical journal*. (In Russian). <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.80-83>
3. Kondratyev MA. Forecasting methods and models of disease spread. *Computer research and modeling*. 2013;5(5):863-882. (In Russian). <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2013-5-5-863-882>
4. Sarkisov AD. Contribution of Academician OV Baroyan in the development of epidemiology. *Bulletin OF Semashko national research institute of public health*. 2021; 1:86-91. (In Russian). <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2021.01.011>
5. Šešelja D. Agent-based modeling in the philosophy of science. In: Zalta EN, Nodelman U, eds. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Winter 2023 Edition. Available at: <https://plato.stanford.edu/archives/win2023/entries/agent-modeling-philscience>. Accessed: July 7, 2024.
6. Crooks AT, Hailegiorgis AB. An agent-based modeling approach applied to the spread of cholera. *Environmental Modelling Software*. 2014;62:164-177. <https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2014.08.027>
7. Tian Y, Osgood ND, Al-Azern A, Hoepfner VH. Evaluating the effectiveness of contact tracing on tuberculosis outcomes in Saskatchewan using individual-based modeling. *Health Educ Behav*. 2013;40 (1 Suppl):98S-110S. <https://doi.org/10.1177/1090198113493910>
8. Escobar E, Durgham R, Dammann O, Stopka TJ. Agent-based computational model of the prevalence of gonococcal infections after the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis guidelines. *Online J Public Health Inform*. 2015;7(3):e224. <https://doi.org/10.5210/ojphi.v7i3.6104>
9. Abdidzaji S, Yalabadi AK, Yazdani-Jahromi M, Garibay OO, Garibay I. Agent-based modeling of C. difficile spread in hospitals: assessing contribution of high-touch vs. low-touch surfaces and inoculations' containment impact. *arXiv preprint arXiv:2401.11656 [cs.MA]*. 2024:1-16. 10. (In Russian). Available at: <https://arxiv.org/html/2401.11656v1>. Accessed: July 7, 2024.
10. Nguyen LKN, Megiddo I, Howick S. Simulation models for transmission of health care-associated infection: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2020;48(7):810-821. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.11.005>
11. Das TK, Savachkin AA, Zhu Y. A large-scale simulation model of pandemic influenza outbreaks for development of dynamic mitigation strategies. *IIE Transactions*. 2008;40(9):893-905. <https://doi.org/10.1080/07408170802165856>
12. Rakowski F, Gruziel M, Bieniasz-Krzywiec L, Radomski JP. Influenza epidemic spread simulation for Poland – a large scale, individual based model study. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2010;389(16):3149-3165. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2010.04.029>
13. Simoes JM. Modelling a mumps outbreak through spatially explicit agents. *Potentials of Complexity Science for Business, Governments, and the Media*. 2006:1-16. Available at: <http://www.casa.ucl.ac.uk/joanamar-garida/papers/SimoesJ.pdf> Accessed: 23 December, 2022.
14. Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26(2):183-191. <https://doi.org/10.1017/S0266462310000085>
15. Erfani A, Frias-Martinez V. A fairness assessment of mobility-based

- COVID-19 case prediction models. *PLoS One*. 2023;18(10):e0292090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292090>
16. Koichubekov B, Takuadina A, Korshukov I, Sorokina M, Turmukhambetova A. The Epidemiological and Economic Impact of COVID-19 in Kazakhstan: An Agent-Based Modeling. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(22):2968. <https://doi.org/10.3390/healthcare11222968>
 17. Platonova TA, Golubkova AA, Obabkov VN, Kolesnikova SJu, Smirnova SS. Multi-factor simulation modeling in the short-and long-term prognosis of measles incidence. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018;23(5):255-233. (in Russian). <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-225-233>
 18. Asatryan MN, Gerasimuk ER, Strukov DR, Shmyr IS, Vekhov AO, Ershov IF, Labodin AV, Nozdracheva AV, Semenenko TA, Naroditsky BS, Pronin AV. Development of software tools based on multi-agent modeling and implemented in the new generation geographic information system for solving epidemiological problems. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(4):468-480. (In Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-130>
 19. Grefenstette JJ, Brown ST, Rosenfeld R, DePasse J, Stone NT, Cooley PC, Wheaton WD, Fyshe A, Galloway DD, Sriram A, Guclu H, Abraham T, Burke DS. FRED (a Framework for Reconstructing Epidemic Dynamics): an open-source software system for modeling infectious diseases and control strategies using census-based populations. *BMC Public Health*. 2013;13:940. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-940>
 20. Merler S, Ajelli M, Fumanelli L, Gomes MF, Piontti AP, Rossi L, Chao DL, Longini IM Jr, Halloran ME, Vespignani A. Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(2):204-211. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71074-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71074-6)
 21. Merler S, Ajelli M, Fumanelli L, Gomes MFC, Piontti AP, Rossi L, Chao DL, Halloran ME, Vespignani A. Spatiotemporal spread of the 2014 outbreak of Ebola virus disease in Liberia and the effectiveness of non-pharmaceutical interventions: a computational modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(2):204-211. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71074-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71074-6)
 22. Amadi M, Shcherbacheva A, Haario H. Agent-based modelling of complex factors impacting malaria prevalence. *Malar J*. 2021;20(1):185. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03721-2>
 23. Hu H, Gong P, Xu B. Spatially explicit agent-based modelling for schistosomiasis transmission: human-environment interaction simulation and control strategy assessment. *Epidemics*. 2010;2(2):49-65. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2010.03.004>
 24. Liu J, Xia S. *Computational Epidemiology: From Disease Transmission Modeling to Vaccination Decision Making*. Springer Cham; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-52109-7>
 25. Mac Namee B, Cunningham P. Creating socially interactive no-player characters: The m-SIV system. *International Journal of Intelligent Games and Simulation*. 2003;2(1):186-221.
 26. Hunter E, MacNamee B, Kelleher J. A taxonomy for agent-based models in human infectious disease epidemiology. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*. 2017;20(3):2. <https://doi.org/10.18564/jasss.3414>
 27. Bissett KR, Aji AM, Marathe MV, Feng WC. High-performance bio-computing for simulating the spread of contagion over large contact networks. *BMC Genomics*. 2012;13 Suppl 2:S3. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-S2-S3>
 28. Morgan JS, Howick S, Belton V. A toolkit of designs for mixing Discrete Event Simulation and System Dynamics. *European Journal of Operational Research*. 2017;257(3):907-918. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2016.08.016>
 29. Epstein, JM, Parker J, Cummings D, Hammond, RA. Coupled contagion dynamics of fear and disease: Mathematical and computational explorations. *PLoS one*. 2008;3(12):1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003955>
 30. Dunham JB. An agent-based spatially explicit epidemiological model in MASON. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*. 2005;9(1):3-7. Available at: <https://www.jasss.org/9/1/3.html>. Accessed: 15 July, 2024.
 31. McLean A, McDonald W, Goodridge D, Osgood N. Agent-Based Modeling: A Method for Investigating Challenging Research Problems. *Nurs Res*. 2019;68(6):473-482. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000390>
 32. *Mobile Phones: Location Tracking*. (In Russian). Available at: <https://ssd.eff.org/ru/module/мобильные-телефоны-отслеживание-местоположения>. Accessed: 15 July, 2024.
 33. Aleman DM, Wibisono TG, Schwartz B. A nonhomogeneous agent-based simulation approach to modeling the spread of disease in a pandemic. *Informs*. 2011;41(3):301-315. <https://doi.org/10.1287/inte.1100.0550>
 34. Lee BY, Brown ST, Cooley P, Potter MA, Wheaton WD, Voorhees RE, Stebbins S, Grefenstette JJ, Zimmer SM, Zimmerman RK, Assi TM, Bailey RR, Wagener DK, Burke DS. Simulating school closure strategies to mitigate an influenza epidemic. *J Public Health Manag Pract*. 2010;16(3):252-261. <https://doi.org/10.1097/PHH.0b013e3181ce594e>
 35. Shi H, Wang J, Cheng J, Qi X, Ji H, Struchiner CJ, Villela DA, Karamov EV, Turgiev AS. Big data technology in infectious diseases modeling, simulation, and prediction after the COVID-19 outbreak. *Intell Med*. 2023;3(2):85-96. <https://doi.org/10.1016/j.imed.2023.01.002>
 36. Khashoggi BF, Murad A. Issues of healthcare planning and GIS: a review. *ISPRS Int. J. Geo-Inf*. 2020;9(6):352. <https://doi.org/10.3390/ijgi9060352>
 37. Waleed M, Um T-W, Kamal T, Khan A, Zahid ZU. SIM-D: An Agent-Based Simulator for Modeling Contagion in Population. *Applied Sciences*. 2020;10(21):7745. <https://doi.org/10.3390/app10217745>
 38. Mniszewski SM, Del Valle SY. EpiSimS: Large-scale agent-based modeling of the spread of disease. Technical report, Los Alamos National Laboratory (LANL). 2013. Available at: file:///C:/Users/toropova.ov/Downloads/EpiSimS_Large_Scale_Agent_based_Modeling.pdf. Accessed: 15 July, 2024.
 39. de Mooij J, Bhattacharya P, Dell'Anna D, Dastani M, Logan B, Swarup S. A framework for modeling human behavior in large-scale agent-based epidemic simulations. *Simulation*. 2023;99(12):1183-1211. <https://doi.org/10.1177/00375497231184898>
 40. Van den Broeck W, Giannini C, Gonçalves B, Quaggiotto M, Colizza V, Vespignani A. The GLEaMviz computational tool, a publicly available software to explore realistic epidemic spreading scenarios at the global scale. *BMC Infect Dis*. 2011;11:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-37>
 41. Kirillin M, Khilov A, Perekatova V, Sergeeva E, Kurakina D, Fiks I, Saperkin N, Tang M, Zou Y, Macau E, Pelinovsky E. Multicentral agent-based model of four waves of COVID-19 spreading in Nizhny Novgorod region of Russian Federation. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. 2023;9(1):1-8. <https://doi.org/10.18287/JBPE23.09.010306>

Сведения об авторе

СAPERKIN Николай Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации (603095, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1).

Вклад в статью: концепция, сбор материала, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3629-4712

Статья поступила: 10.04.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Dr. Nikolay V. Saperkin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603095, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-3629-4712

Received: 10.04.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.24-076

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-120-129>

К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ОТДЕЛОВ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ ИГОЛЬНОЙ КРИОБИОПСИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

КОБЫЛЯНСКИЙ В. И.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва, Россия

Резюме

Несмотря на высокую информативность разных методов оценки состояния респираторных отделов легких, для уточнения патогенетических особенностей патологического процесса и верификации диагноза часто требуется получение биологического материала для разного рода исследований, обеспечивающих точность этой оценки. Материал получают путем биопсии легочной ткани из различных участков легких, наиболее пораженных патологическим процессом. Традиционными методами получения биоптата являются хирургическая биопсия, считающаяся золотым стандартом, но сопряженная со значительными осложнениями и летальностью, и чрезбронхиальная щипцовая биопсия, являющаяся менее инвазивным, но существенно менее информативным методом по качеству получаемого материала. За последние годы разработаны методы, также основанные на чрезбронхиальном заборе биоптатов легочной ткани, но позволяющие получать более качественный материал для исследований. Наиболее информативным из них представляется трансбронхиальная игольная криобиопсия под контролем эндосоногра-

фии (ТБИКЭ) и разные модификации данного метода, в том числе отечественные, которые оценены в данном обзоре. В результате оценена ТБИКЭ и разные способы ее использования, отражены их возможности, наличие существенной новизны, целесообразность и перспективы использования. В заключении отмечаются высокая информативность метода ТБИКЭ, значительно преобладающего над щипцовой биопсией, наличие положительных технических решений в одних способах его использования и отсутствие таковых в других, целесообразность и перспективы совершенствования ТБИКЭ, в том числе путем стандартизации данного диагностического метода.

Ключевые слова: криобиопсия, чрезбронхиальная щипцовая биопсия, тонкоигольная пункционная биопсия, эндосонография.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Кобылянский В. И. К оценке состояния респираторных отделов легких с помощью трансбронхиальной игольной криобиопсии под контролем эндосонографии (аналитический обзор). *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 120-129. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-120-129>

*Корреспонденцию адресовать:

Кобылянский Вячеслав Иванович, 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28, E-mail: kobylyansky@mail.ru

© Кобылянский В. И.

REVIEW ARTICLE

ENDOBONCHIAL ULTRASOUND-GUIDED TRANSBRONCHIAL FINE NEEDLE ASPIRATION: SYNOPSIS AND PROSPECTS

VYACHESLAV I. KOBLYANSKY

Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Abstract

Despite the high informativeness of minimally invasive methods for assessing respiratory system, lung tissue biopsy is often required to verify the diagnosis. Conventional methods include surgical biopsy, which considered as the gold standard but is associated with significant complications and mortality, and transbronchial biopsy, a less invasive but substantially less informative method. The most informative and novel approach is endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration

(EBUS-TBNA), which significantly surpasses forceps biopsy. Here I focus on EBUS-TBNA, highlighting its capabilities, the future prospects, expedient technical solutions in certain of its modification and the lack thereof in others, and approaches for the standardization.

Keywords: cryobiopsy, transbronchial biopsy, endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration, endoscopic ultrasound.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Vyacheslav I. Koblyansky. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration: synopsis and prospects. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2024;9(3): 120-129. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-120-129>

*Corresponding author:

Vyacheslav I. Koblyansky, 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation, E-mail: koblyansky@mail.ru
© Prof. Vyacheslav I. Koblyansky

Введение

В прошлой нашей работе рассмотрены возможности оценки состояния респираторных отделов легких с позиции клиренса легких с помощью разных методов и подходов и дана оценка целесообразности их использования [1]. В основе их лежат разные способы и подходы. Но нередко, несмотря на их высокую информативность, для уточнения патогенетических процессов и/или верификации диагноза требуется получение биологического материала для разного рода исследований, обеспечивающих точность оценки состояния респираторных отделов легких, включая гистологическое, иммунологическое, генетическое, масс-спектрометрию и другие методы исследования. Материал при этом получают с помощью биопсии ткани из различных участков бронхолегочной системы, скомпрометированных патологическим процессом. Обычно

традиционными методами получения биоптата легочной ткани являются хирургическая биопсия, позволяющая поставить диагноз в 90% случаев и более, и чрезбронхиальная щипцовая биопсия, которая представляет собой менее инвазивный метод, но являющийся и существенно менее информативным по качеству получаемого материала [2–5]. При этом она обеспечивает диагностику в 20–30% случаев диссеминированных процессов легких в силу небольших размеров биоптатов, порядка 1–3 мм в наибольшем измерении, и частых артефактов. Эти методы хорошо известны, поэтому останавливаться на них не будем. За последние годы разработаны методы, основанные на чрезбронхиальном заборе биоптатов легочной ткани, но позволяющие получать более качественный материал для исследований. Наиболее информативным из них представляется трансбронхиальная игольная

криобиопсия под контролем эндосонографии (ТБИКЭ) и разные модификации данного метода, в том числе отечественные. Однако возможности данного метода и его модификаций требуют анализа, который не осуществлялся.

Цель исследования

Анализ возможностей оценки состояния респираторных отделов легких с помощью ТБИКЭ и оценка целесообразности использования разных модификаций данного метода.

Методологически для анализа использовались литературные данные, включая откры-

тые источники по патентам и интернет-сайт ClinicalTrials.gov, а также оригинальные исследования и обзорные работы, найденные в базах данных PubMed, Embase, Cochrane, Index Medicus. Для поиска применялись ключевые слова: трансбронхиальная игольная криобиопсия, эндосонография, эндобронхиальный ультразвук. В анализ были включены 30 публикаций (рисунок 1). Анализировались полнотекстовые литературные источники с сужением на каждом этапе, а затем выбранные данные были структурированы для подготовки аналитической обзорной статьи.

Рисунок 1.
Схема отбора публикаций.

Figure 1.
Publication selection pipeline.



Говоря о способах диагностики, базирующихся на ТБИКЭ, можно отметить, что благодаря данной технологии можно получать образцы биоптата значительно лучшего качества по объёму, состоянию его морфологических структур и соответствию целевому месту концентрации патологического процесса. Сравнительные исследования у больных показали, что использование ТБИКЭ является вполне адекватной альтернативой хирургической биопсии легких, считающейся золотым стандартом, но заметно снижавшейся в использовании с начала 2000-х гг. в силу повышения смертности, в частности, в США, за период 2000–2011 гг., связанной с данной процедурой [6, 7, 8]. ТБИКЭ, по мере увеличения качества материала, взятого при биопсии, существенно снижает частоту побочных эффектов относительно

хирургической биопсии, хотя, по сравнению с чрезбронхиальной щипцовой биопсией, она несколько превалирует в этом плане [5]. В основе ТБИКЭ лежат, по сути, две методики: криобиопсия и ультразвуковой контроль, сочетание которых существенно повышает диагностическую ценность метода. Первая хорошо себя зарекомендовала уже на протяжении ряда лет, обеспечивая за счёт использования криотехники получение как значительно большего по объёму биоптата, так и хорошее его качество по отсутствию артефактов. Вторая, благодаря использованию за последние годы в комплексе с первой ультразвука, предоставляет возможность предварительного определения местоположения патологии и выбора целевого места биопсии легкого. С момента своего первого сообщения в 1992 г. ТБИКЭ в настоящее

время включена в алгоритм диагностики и стадирования доброкачественных и злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта и прилегающих органов и представляет собой прорыв в области эндоскопии. Возможно, подобный прорыв может иметь место и в области бронхопульмонологии. ТБИКЭ в целом предусматривает использование низких температур для заморозки участка ткани и с целью забора биоптата под контролем ультразвука, позволяющего повышать точность визуальной оценки локации очага интереса, производимой также предварительно с помощью методов лучевой диагностики, включая, например, КТ. При этом ТБИКЭ выполняется, по сути, поэтапно. Вначале выполняется тонкоигольная пункция при

эндобронхиальной ультрасонографии, с помощью которой окончательно уточняют зону выполнения пункции очага, намеченную также предварительно с помощью лучевой диагностики. Затем в сформированный пункционный ход вводится криозонд, и ткань биопсируемого органа локально замораживается до -60°C благодаря воздействию сниженного газа, в частности CO_2 , который подается криозондом в фиксированное время. Затем осуществляют извлечение криобиоптата в блоке с бронхоскопом в силу того, что размеры биоптатов превышают диаметр его инструментального канала. Затем производится размораживание криобиоптата и его соответствующая обработка для дальнейших исследований.

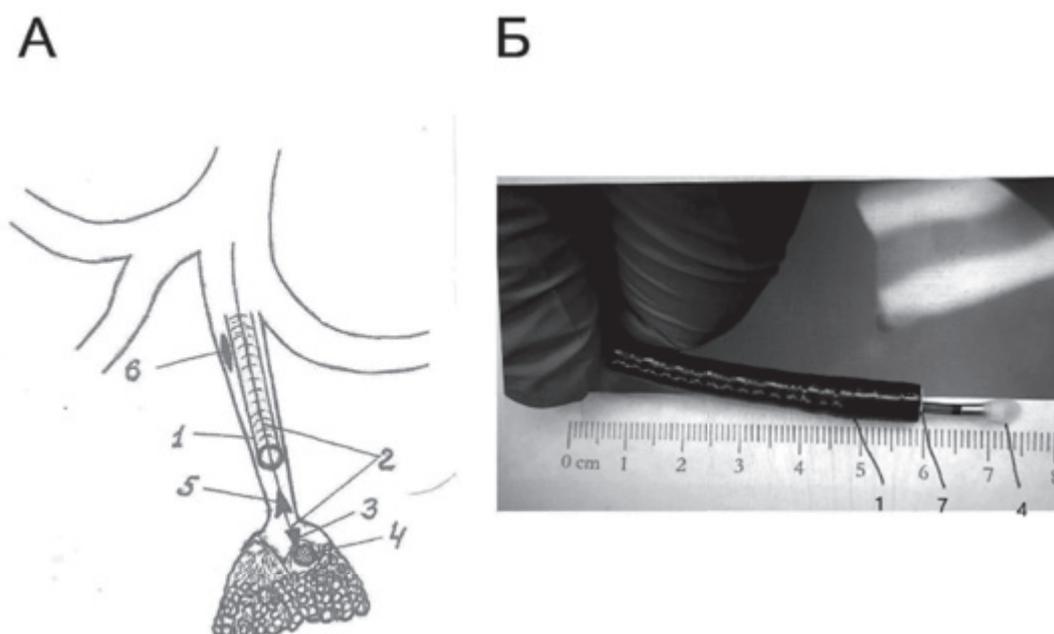


Рисунок 1.
Техника ТБИКЭ
(принципиальная
схема).

Figure 1.
Endobronchial
ultrasound-guided
transbronchial fine
needle aspiration
(EBUS-TBNA).

Техника ТБИКЭ (принципиальная схема): А – принципиальная схема: 1 – тубус бронхоскопа, 2 – путь прохождения тонкоигольной пункции при ультрасонографии и криозонда, 4 – биоптат, 5 – ретракция биоптата в блоке с тубусом бронхоскопа и криозондом, 6 – баллонный катетер;

Б – фото: криозонд прошел через рабочий канал бронхоскопа и активирован на 3 сек. в физиологическом растворе, в результате чего вокруг кончика его образовался ледяной шарик, размер которого больше, чем диаметр канала бронхоскопа.

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration (EBUS-TBNA): A. Schematic diagram: 1 – bronchoscope tube, 2 – fine-needle puncture path for endoscopic ultrasound and cryoprobe, 4 – biopsy, 5 – biopsy retraction in the block with the bronchoscope and cryoprobe, 6 – balloon catheter.

B. Photo: the cryoprobe has passed through the bronchoscope and was activated for 3 seconds in the physiological saline. As a result, an iceball has been formed around its tip. Iceball size is larger than the diameter of the bronchoscope.

Разные модификации данного метода позволяют увеличить его диагностический потенциал в пульмонологии; метод является эффективным и безопасным и используется в том числе у детей [9, 10]. При этом производятся попытки совершенствования ТБИКЭ в области пульмонологической онкологии путем использования разных технических приемов, их комбинации. Например, группа япон-

ских исследователей для оптимизации объема и качества биоптата, являющихся принципиально важными для патологоанатомического исследования, предлагают ТБИКЭ с использованием пункционной иглы с боковой ловушкой, способствующей существенному увеличению этих параметров [11]. Определенную модификацию предлагают и отечественные исследователи в недавно опубликованной ра-

Таблица 1.

Сравнительная оценка некоторых способов получения биоптатов при поражении легких и средостения с использованием трансbronхиальной игольной криобиопсии под контролем эндосонографии (ТБИКЭ).

Table 1.

Comparison of some techniques for obtaining lung and mediastinal biopsies using various modifications of endobronchial-ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration (EBUS-TBNA).

Признаки способа Features of the technique	Способы ТБИКЭ EBUS-TBNA modification	
	Предложенный Proposed	Известный Known
Визуализация поражения Visualization of the lesion	+	++
Артефакт сдавливания биоптата /кровоизлияние Biopsy compression artifact or hemorrhage	-/<	-/<
Возможность задавать объем биоптата Possibility to set the volume of biopsy	+	+
Формирование канала в биоптируемой зоне Formation of a channel in the biopsied area	+	+
Полнозонное взятие биоптата Full-area biopsy	-	+
Выполнение криофиксации и криоэкстракции, количество Cryofixation and cryoextraction, quantification	3-7	1
Использование CO2 для криоэкстракции /апробация временем Using CO2 for cryoextraction / time-tested	+/-	+/+
Контроль эндосонографией Ultrasound guidance	+	+

боте [12]. Однако, как показывает проведенный нами анализ, предложенный в этой работе способ ТБИКЭ относительно известных способов и подходов не имеет принципиальных отличий, которые характеризовались бы существенной новизной, значимо повышающей диагностический эффект. Сравнительная оценка (таблица 1) предложенного способа получения биоптатов новообразований легких и средостения с использованием ТБИКЭ свидетельствует, что все приемы в технике получения биоптата, предусмотренные данным способом [12], по сути, присутствуют и в ряде других способов [13–16].

Именно последние и соответствуют понятию «способа-прототипа», в результате чего в качестве примера мы и приводим один из них в ссылке [13], а не те, которые представлены в предложенном способе [12]. Вместе с тем, несмотря на большое количество работ, которые можно было бы использовать в качестве аналогов и прототипа, в описании предложенного способа отмечается, что авторам «не удалось обнаружить в патентной и медицинской литературе источник информации, который мог быть выбран в качестве прототипа предложенному способу». При этом в качестве задачи авторы ставят получение биоптатов лимфоузлов и новообразований легких и средостения с использованием криобиопсии после тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии, то есть ту, которая уже решена в указанном выше ряде работ, в частности в той, которую и привели в качестве примера в соответствующей ссылке [13]. При этом уже ранние работы, посвященные сочетанию трансторакальной игольной аспирации под контролем эндоброн-

хиального ультразвука с криобиопсией, показали его существенную целесообразность, о чем свидетельствовало значительное улучшение диагностических показателей поражений легких и средостения при онкопатологии с хорошим профилем безопасности [17].

Таким образом, все признаки, приводимые в предложенном способе в качестве отличительных, не являются новыми, так как уже описаны в ряде предшествующих ему работ. При этом, в отличие от аналогов и способа-прототипа, они приводятся декларативно, без объяснений и обоснований, за которыми в известных способах стоят многочисленные исследования. Приведем для примера лишь некоторые из них. В частности, выполнение рывка с последующей криоэкстракцией биоптата единым блоком, который имеет место в способе-прототипе и аналогах [11, 14], в количестве от 3 до 7 раз, никак не объяснено и не обосновано. При этом в способе-прототипе это выполняется в меньшем количестве и в более совершенном варианте, что является недостатком для предложенного способа и преимуществом для способа-прототипа в силу меньшей инвазивности и большей простоты и эффективности. Или же, например, использование предложенным способом углекислого газа для криоэкстракции, применяемого с давних времен в разных областях медицины с аналогичной целью, в том числе и в бронхологии (являясь, по сути, стандартом), какой-либо новизны не представляет [18, 20]. Мало того, в способе-прототипе, в отличие от предложенного способа, указано время криоэкстракции путем использования углекислого газа, и оно оптимизировано на основании соответствующей

щих исследований, отсутствующих для предложенного способа, что является принципиальным, так как тем самым снижается возможность осложнений в виде кровотечения.

Поэтому не представляется возможным отметить преимущества предложенного способа перед способом-прототипом. Скорее имеет место обратная ситуация, свидетельствующая о преимуществах способа-прототипа по нескольким пунктам, отраженным в **таблице 1**. Так, способ-прототип предусматривает проведение ПЭТ/КТ исследования, которое существенно оптимизирует планирование и направленность биопсии на наиболее активную область опухоли, где клетки претерпевают наибольшее изменение, а их плотность физически выше. Это, соответственно, увеличивает вероятность выявления и уточнения локализации злокачественных новообразований в органах и тканях пациента и обеспечивает выбор наиболее информативного для биопсии участка в опухолевом очаге. В результате проведения соответствующих исследований в известных способах установлена значительная прямая корреляция между размером криобиоптата и временем активации зонда. Так, площадь биопсии составляет 4–5 мм² после 2 секунд активации криозонда диаметром 1,9 мм и до 7–9 мм² после 5-секундной активации [20, 21]. Но, наряду с увеличением времени заморозки криогеном, возрастает и риск развития кровотечения [21]. В результате опытного пути в известных способах установлено оптимальное время криозаморозки, которое составило 4 секунды. По данным большинства случаев из 30 работ, используют заморозку углекислым газом длительностью 3–5 секунд, и лишь при необходимости ее увеличивают до 6 секунд [13, 20, 21]. Вместе с тем в предложенном способе подобное время составляет в более значительном диапазоне и до 7 секунд. Способом-прототипом также обосновано количество биоптатов и взятие их из разных зон (полизонное взятие), что существенно увеличивает диагностическую ценность биоптата. При этом за оптимальные параметры принят 4-кратный забор биоптата и взятие его как минимум из двух разных долей или из двух разных сегментов, если биоптаты берутся все-таки из одной доли [22, 23, 24]. Забор биопсийного материала из разных участков легкого значимо увеличивает вероятность выявления патологических изменений. Размер специальной иглы, TBNA, ко-

торую используют для ТБИКЭ, варьирует от 19 G до 22 G, как, соответственно, и криозонд, – от 1,9 до 2,4 мм. Сравнительная оценка при исследованиях показала, что использование более крупного размера зонда дает больший по размеру биоптат, но более затруднительно в техническом исполнении и чаще сопровождается осложнениями, в результате чего предпочтительнее применение зонда размером 1,9 мм [25]. Пункцию можно производить повторно с постепенным выдёргиванием стилета и сбором ткани и/или последующей криофиксацией и криоэкстракцией биоптата, который затем оттаивают на воздухе или в физиологическом растворе, но кратковременно, так как в противном случае это может способствовать дегенерации антигенов и ДНК, что затрудняет будущие иммуногистохимические и молекулярные исследования [11, 13, 25]. Результативность способа-прототипа, в отличие от предложенного способа, подтверждается наличием и уровнем статистических данных [13]. При этом, по данным одного из анализов, основанного на 14 исследованиях, в которых приняли участие 1183 пациента, установлено, что диагностическая эффективность достигала 85,9%, а осложнения включали пневмоторакс (6,8%), сильное кровотечение (0,3%) и смерть (0,1%) [26]. Необходимо подчеркнуть, что значительная часть технической эволюции криобиопсии как таковой сосредоточена на повышении безопасности, профилактике и лечении при развитии крупных кровотечений из дыхательных путей, которые криобиопсия явно способна вызвать независимо от ее технического исполнения [13]. Вместе с тем, по ряду данных, ТБИКЭ в целом безопасна и хорошо переносится, относительно редко сопровождаясь минимальными нежелательными явлениями [17]. Поэтому естественно, что технологии способов-аналогов и прототипа часто предусматривают использование профилактических мероприятий в этом плане, чего нельзя отметить относительно предложенного способа. Так, может иметь место профилактическое использование окклюзионного баллона в сегментарном или долевым бронхе с целью остановки возможного кровотечения, для чего использовались разные типы катетеров, включая акушерский баллонный окклюзивный катетер Фогарти или баллонный катетер для чрескожной транслюминальной ангиопластики [27, 28, 29].

Вероятно, сложно достигнуть консенсуса относительно единства в выполнении ТБИКЭ, так как она зависит от целого ряда составляющих факторов, их набора. Однако подобно тому, как любая хирургическая операция может быть выполнена с использованием разных методик, основанных на общей технической базе с учетом обеспечения безопасности и эффективности процедуры, ТБИКЭ может выполняться безопасно и эффективно с использованием множества конкретных процедурных элементов, которые в принципе можно было бы стандартизировать. При этом сохраняется цель повышения результата ТБИКЭ, что связано с более крупным образцом материала с меньшим количеством артефактов и большим количеством альвеолярной ткани наряду с обеспечением их последующей фиксации для комплекса исследований, включая гистологические, иммуногистохимические, генетические и др. При этом необходимо хорошо осознавать риски и преимущества конкретных процедурных решений, а некоторые элементы процедуры, вероятно, необходимы как минимум для обеспечения безопасности пациента.

Завершая обсуждение, подчеркнем, что, несомненно, расширение возможностей методов бронхологии позволяет решать вопросы бронхопульмонологии, то есть проблему диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания. Поэтому относительно новая область пульмонологии, делающая акцент на этот симбиоз, или интервенционная бронхопульмонология, использует, в том числе, эндоскопию для совершенствования диагностики и лечения болезней легких и дыхательных путей. Однако сегодня это направление только развивается, и связь эндоскописта-бронхолога и специалиста-пульмонолога желает оставлять лучшего. С позиции изложенного важно понимать, что часто для верификации клинического диагноза и даже там, где он, казалось бы, установлен, при наличии каких-либо сомнений, а также для адекватной оценки динамики патологического процесса на фоне лечения требуется гистологическое исследование материала. В этих случаях особо принципиальную роль играет качество получаемого биологического материала для исследования, зависящее от выбора метода получения биопсийного материала, основанного на знании его возможностей и технологии. Адекватная интерпретация результатов исследования биопсийного материала в совокупности с

остальным комплексом клинических данных играет решающую роль в верификации окончательного диагноза и оценки эффективности лечения. Желательно, чтобы это осуществлялось на междисциплинарном обсуждении, несомненная польза которого отражена нами ранее [30]. При этом ведущая роль принадлежит клиницисту, обладающему соответствующими знаниями в области эндоскопической диагностики. Однако не все клиницисты-пульмонологи хорошо знакомы с эндоскопическими методами диагностики, в том числе забора материала, как и не все специалисты, занимающиеся вопросами эндоскопии, знакомы с особенностями пульмонологических заболеваний, что удлинит, а порой и значительно, диагностический процесс и нивелирует возможности и эффективность лечения. Не секрет, что литература, посвященная проблемам эндоскопии, часто находится вне поля зрения пульмонологов, как и то, что подобная ситуация имеет место и в обратном порядке, что и побудило нас отразить проблему, которой посвящена данная работа в настоящем журнале, освещающем проблемы клинической медицины.

Заключение

Таким образом, метод ТБИКЭ является высокоинформативным диагностическим методом, превалирующим по качеству получаемого для исследования материала и его информативности над чрезбронхиальной щипцовой биопсией легких, и являющимся альтернативой хирургической биопсии легких, но менее инвазивным и безопасным методом. Его развитие и использование, требуя стандартизации (по объему забираемого материала, технике получения биоптата, профилактике возможных осложнений и другим признакам), сопровождается разными его модификациями и продолжает совершенствоваться. Рассмотренная модификация недавно предложенного способа ТБИКЭ не характеризуется существенной новизной, так как способ-прототип выбран для сравнения не адекватно, создавая тем самым отличие, которого нет при адекватном выборе способа-прототипа. Все приемы, процедурные элементы, предусмотренные в исполнении предложенного способа ТБИКЭ, присутствуют в других способах ТБИКЭ, которые по некоторым признакам, как показал сравнительный анализ, обладают преимуществом.

Литература:

1. Кобылянский В.И. К возможностям оценки клиренса респираторных отделов лёгких (аналитический обзор). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2):129-140. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>
2. Sheth J.S., Belperio J.A., Fishbein M.C., Kazerooni E.A., Lagstein A., Murray S., Myers J.L., Simon R.H., Sisson T.H., Sundaram B., White E.S., Xia M., Zisman D., Flaherty K.R. Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2017;151(2):389-399. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.028>
3. Ramaswamy A., Homer R., Killam J., Pisani M.A., Murphy T.E., Araujo K., Puchalski J. Comparison of Transbronchial and Cryobiopsies in Evaluation of Diffuse Parenchymal Lung Disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2016;23(1):14-21. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000246>
4. Wall C.P., Gaensler E.A., Carrington C.B., Hayes J.A. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981;123(3):280-285. <https://doi.org/10.1164/arrd.1981.123.3.280>
5. Bensard D.D., McIntyre R.C. Jr., Waring B.J., Simon J.S. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest*. 1993;103(3):765-770. <https://doi.org/10.1378/chest.103.3.765>
6. Falero I., Tamburro R., Collivignarelli F., Della Salda L., Navas L., Terragni R., Crisi P.E., Paolini A., Simeoni F., Vignoli M. Comparison between Image-Guided Transbronchial Cryobiopsies and Thoracoscopic Lung Biopsies in Canine Cadaver: A Pilot Study. *Animals (Basel)*. 2022;12(11):1388. <https://doi.org/10.3390/ani12111388>
7. Hutchinson J.P., Fogarty A.W., McKeever T.M., Hubbard R.B. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States, 2000 to 2011. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;193(10):1161-1167. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1632OC>
8. Han Q., Luo Q., Xie J.X., Wu L.L., Liao L.Y., Zhang X.X., Chen R.C. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015;149(5):1394-401.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.12.05>
9. Gulla K.M., Gunathilaka G., Jat K.R., Sankar J., Karan M., Lodha R., Kabra S.K. Utility and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and endoscopic ultrasound with an echobronchoscope-guided fine needle aspiration in children with mediastinal pathology. *Pediatr. Pulmonol.* 2019;54(6):881-885. <https://doi.org/10.1002/ppul.24313>
10. Dhochak N. Interventional Bronchoscopy in Children: The Way Forward. *Indian. J. Pediatr.* 2023;90(8):806-810. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04569-x>
11. Miyazaki K., Hirasawa Y., Aga M., Aiko N., Hamakawa Y., Taniguchi Y., Misumi Y., Agemi Y., Shimokawa T., Hayashi H., Naoki K., Okamoto H. Examination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration using a puncture needle with a side trap. *Sci. Rep.* 2021;11(1):9789. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89244-x>
12. Данилевская О.В., Аверьянов А.В., Есаков Ю.С., Черный А.И. Способ получения биоптатов лимфоузлов и новообразований легких и средостения с использованием криобиопсии после тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии. Патент РФ на изобретение №2800942. С1 28.06.2022. Бюл. №22. Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/>. Ссылка активна на 24.08. 2024.
13. Zhang J., Guo J.R., Huang Z.S., Fu W.L., Wu X.L., Wu N., Kuebler W.M., Herth F.J.F., Fan Y. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur. Respir. J.* 2021;58(6):2100055. <https://doi.org/10.1183/13993003.00055-2021>
14. Gonuguntla H.K., Shah M., Gupta N., Agrawal S., Poletti V., Nacheli G.C. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial cryo-nodal biopsy: a novel approach for mediastinal lymph node sampling. *Respirol. Case Rep.* 2021;9(8):e00808. <https://doi.org/10.1002/rcr2.808>
15. Zarogoulidis P., Kosmidis C.S., Hohenforst-Schmidt W., Matthaïos D., Sapalidis K., Petridis D., Perdikouri E.I., Courcoutsakis N., Hatzibougias D., Arnaoutoglou C., Freitag L., Ioannidis A., Huang H., Tolis C., Bai C., Turner J.F. Radial-EBUS: CryoBiopsy Versus Conventional Biopsy: Time-Sample and C-Arm. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(6):3569. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063569>
16. Ariza-Protá M.A., Pérez-Pallarés J., Fernández-Fernández A., López-González F., Cascón J.A., García-Alfonso L., Torres-Rivas H., Fernández-Fernández L., Sánchez I., Gil M., García-Clemente M. Transbronchial Mediastinal Cryobiopsy in the Diagnosis of Mediastinal Lymph Nodes: A Case Series - How to do it. *Arch. Bronconeumol.* 2022;58(10):718-721. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.05.006>
17. Aragaki-Nakahodo A.A., Baughman R.P., Shipley R.T., Benzaquen S. The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir. Med.* 2017;131:65-69. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.003>
18. Winkler J.L., Jeronimo J., Singleton J., Janmohamed A., Santos C. Performance of cryotherapy devices using nitrous oxide and carbon dioxide. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2010;111(1):73-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.04.032>
19. Poletti V., Hetzel J. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Need for Procedural Standardization. *Respiration.* 2015;90(4):275-278. <https://doi.org/10.1159/0004439313>
20. Lentz R.J., Argento A.C., Colby T.V., Rickman O.B., Maldonado F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J. Thorac. Dis.* 2017;9(7):2186-2203. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.96>
21. Ing M., Oliver R.A., Oliver B.G., Walsh W.R., Williamson J.P. Evaluation of Transbronchial Lung Cryobiopsy Size and Freezing Time: A Prognostic Animal Study. *Respiration.* 2016;92(1):34-39. <https://doi.org/10.1159/000447329>
22. Raj R., Raparia K., Lynch D.A., Brown K.K. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2017;151(5):1131-1140. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.019>
23. Dhooria S., Mehta R.M., Srinivasan A., Madan K., Sehgal I.S., Pattabhiraman V., Yadav P., Sivaramakrishnan M., Mohan A., Bal A., Garg M., Agarwal R. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases. *Clin. Respir. J.* 2018;12(4):1711-1720. <https://doi.org/10.1111/crj.12734>
24. Ravaglia C., Wells A.U., Tomassetti S., Dubini A., Cavazza A., Piciucchi S., Sverzellati N., Gurioli C., Gurioli C., Costabel U., Tantalocco P., Ryu J.H., Chilosi M., Poletti V. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments - Diagnostic Yield and Complications. *Respiration.* 2017;93(4):285-292. <https://doi.org/10.1159/000456671>
25. Dhooria S., Agarwal R., Sehgal I.S., Aggarwal A.N., Goyal R., Guleria R., Singhal P., Shah S.P., Gupta K.B., Koolwal S., Akkaraju J., Annapoorni S., Bal A., Bansal A., Behera D., Chhajed P.N., Dhamija A., Dhar R., Garg M., Gopal B., Hibare K.R., James P., Jindal A., Jindal S.K., Khan A., Kishore N., Koul P.A., Kumar A., Kumar R., Lall A., Madan K., Mandal A., Mehta R.M., Mohan A., Nangia V., Nath A., Nayar S., Patel D., Pattabhiraman V., Raghupati N., Sarkar P.K., Singh V., Sivaramakrishnan M., Srinivasan A., Swarnakar R., Talwar D., Thangakunam B. Bronchoscopic lung cryobiopsy: An Indian association for bronchology position statement. *Lung India.* 2019;36(1):48-59. <https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia>
26. Dhooria S., Agarwal R., Sehgal I.S., Aggarwal A.N., Goyal R., Guleria R., Singhal P., Shah S.P., Gupta K.B., Koolwal S., Akkaraju J., Annapoorni S., Bal A., Bansal A., Behera D., Chhajed P.N., Dhamija A., Dhar R., Garg M., Gopal B., Hibare K.R., James P., Jindal A., Jindal S.K., Khan A., Kishore N., Koul P.A., Kumar A., Kumar R.,

- Lall A., Madan K., Mandal A., Mehta R.M., Mohan A., Nangia V., Nath A., Nayar S., Patel D., Pattabhiraman V., Raghupati N., Sarkar P.K., Singh V., Sivaramakrishnan M., Srinivasan A., Swarnakar R., Talwar D., Thangakunam B. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir. Care*. 2016; 61(5):700-712. <https://doi.org/10.4187/respcare.04488>
27. Echevarria-Uruga J.J., Pérez-Izquierdo J., García-Garai N., Gómez-Jiménez E., Aramburu-Ojembarrera A., Tena-Tudanca L., Miguélez-Vidales J.L., Capelastegui-Saiz A. Usefulness of an angioplasty balloon as selective bronchial blockade device after transbronchial cryobiopsy. *Respirology*. 2016;21(6):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/resp.12827>
28. Lentz R.J., Taylor T.M., Kropski J.A., Sandler K.L., Johnson J.E., Blackwell T.S., Maldonado F., Rickman O.B. Utility of Flexible Bronchoscopic Cryobiopsy for Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *J. Bronchology Interv. Pulmonol*. 2018;25(2):88-96. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000401>
29. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A., Colby T.V., Dubini A., Ryu J.H., Carretta E., Tantalocco P., Piciucchi S., Ravaglia C., Gurioli C., Romagnoli M., Gurioli C., Chilosi M., Poletti V. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2014;9(2):e86716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086716>
30. Кобылянский В.И. К возможностям оценки клиренса респираторных отделов лёгких (аналитический обзор). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2):129-140. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>

References:

1. Kobylansky VI. On the possibilities of assessing the clearance of the respiratory sections of the lungs (analytical review). *Fundamental and clinical medicine*. 2023;8(2):129-140. (In Russian). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>
2. Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, Kazerooni EA, Lagstein A, Murray S, Myers JL, Simon RH, Sisson TH, Sundaram B, White ES, Xia M, Zisman D, Flaherty KR. Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2017; 151(2):389-399. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.028>
3. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, Puchalski J. Comparison of Transbronchial and Cryobiopsies in Evaluation of Diffuse Parenchymal Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016;23(1):14-21. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000246>
4. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(3):280-5. <https://doi.org/10.1164/arrd.1981.123.3.280>
5. Bensusan DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest*. 1993;103(3):765-770. <https://doi.org/10.1378/chest.103.3.765>
6. Falerno I, Tamburro R, Collivignarelli F, Della Salda L, Navas L, Terragni R, Crisi PE, Paolini A, Simeoni F, Vignoli M. Comparison between Image-Guided Transbronchial Cryobiopsies and Thoracoscopic Lung Biopsies in Canine Cadaver: A Pilot Study. *Animals (Basel)*. 2022;12(11):1388. <https://doi.org/10.3390/ani12111388>
7. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(10):1161-1167. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1632OC>
8. Han Q, Luo Q, Xie JX, Wu LL, Liao LY, Zhang XX, Chen RC. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(5):1394-401.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.12.05>
9. Gulla KM, Gunathilaka G, Jat KR, Sankar J, Karan M, Lodha R, Kabra SK. Utility and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and endoscopic ultrasound with an echobronchoscope-guided fine needle aspiration in children with mediastinal pathology. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(6):881-885. <https://doi.org/10.1002/ppul.24313>
10. Dhochak N. Interventional Bronchoscopy in Children: The Way Forward. *Indian J Pediatr*. 2023;90(8):806-810. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04569-x>
11. Miyazaki K, Hirasawa Y, Aga M, Aiko N, Hamakawa Y, Taniguchi Y, Misumi Y, Agemi Y, Shimokawa T, Hayashi H, Naoki K, Okamoto H. Examination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration using a puncture needle with a side trap. *Sci Rep*. 2021;11(1):9789. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89244-x>
12. Danilevskaya OV, Averyanov AV, Esakov YuS, Cherny AI. A method for obtaining biopsy samples of lymph nodes and tumors of the lungs and mediastinum using cryobiopsy after fine-needle puncture under endosonography control. Patent RUS №2800942. C1. 28.06.2022. Bull №22. (In Russian). Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/>. Accessed: 24 August 2024.
13. Zhang J, Guo JR, Huang ZS, Fu WL, Wu XL, Wu N, Kuebler WM, Herth FJF, Fan Y. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2100055. <https://doi.org/10.1183/13993003.00055-2021>
14. Gonuguntla HK, Shah M, Gupta N, Agrawal S, Poletti V, Nacheli GC. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial cryo-nodal biopsy: a novel approach for mediastinal lymph node sampling. *Respirol Case Rep*. 2021;9(8):e00808. <https://doi.org/10.1002/rcr2.808>
15. Zarogoulidis P, Kosmidis CS, Hohenforst-Schmidt W, Matthaios D, Sapalidis K, Petridis D, Perdikouri EI, Courcoutsakis N, Hatzibougias D, Arnaoutoglou C, Freitag L, Ioannidis A, Huang H, Tolis C, Bai C, Turner JF. Radial-EBUS: CryoBiopsy Versus Conventional Biopsy: Time-Sample and C-Arm. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3569. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063569>
16. Ariza-Prota M.A., Pérez-Pallarés J., Fernández-Fernández A., López-González F., Cascón J.A., García-Alfonso L., Torres-Rivas H., Fernández-Fernández L., Sánchez I., Gil M., García-Clemente M. Transbronchial Mediastinal Cryobiopsy in the Diagnosis of Mediastinal Lymph Nodes: A Case Series - How to do it. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(10):718-721. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.05.006>
17. Aragaki-Nakahodo AA, Baughman RP, Shipley RT, Benzaquen S. The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med*. 2017;131:65-69. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.08.003>
18. Winkler JL, Jeronimo J, Singleton J, Janmohamed A, Santos C. Performance of cryotherapy devices using nitrous oxide and carbon dioxide. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111(1):73-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.04.032>
19. Poletti V, Hetzel J. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Need for Procedural Standardization. *Respiration*. 2015;90(4):275-278. <https://doi.org/10.1159/000439313>
20. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, Rickman OB, Maldonado F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2186-2203. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.96>
21. Ing M, Oliver RA, Oliver BG, Walsh WR, Williamson JP. Evaluation of Transbronchial Lung Cryobiopsy Size and Freezing Time: A Prognostic Animal Study. *Respiration*. 2016;92(1):34-39. <https://doi.org/10.1159/000447329>
22. Raj R, Raparia K, Lynch DA, Brown KK. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2017;151(5):1131-1140. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.019>
23. Dhooria S, Mehta RM, Srinivasan A, Madan K, Sehgal IS, Pattabhiraman V, Yadav P, Sivaramakrishnan M, Mohan A, Bal A, Garg M, Agarwal R. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1711-1720. <https://doi.org/10.1111/crj.12734>
24. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Dubini A, Cavazza A, Piciuc-

- chi S, Sverzellati N, Gurioli C, Gurioli C, Costabel U, Tantalocco P, Ryu JH, Chilosi M, Poletti V. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments - Diagnostic Yield and Complications. *Respiration*. 2017;93(4):285-292. <https://doi.org/10.1159/000456671>
25. Dhooira S, Agarwal R, Sehgal IS, Aggarwal AN, Goyal R, Guleria R, Singhal P, Shah SP, Gupta KB, Koolwal S, Akkaraju J, Annapoorni S, Bal A, Bansal A, Behera D, Chhajed PN, Dhamija A, Dhar R, Garg M, Gopal B, Hibare KR, James P, Jindal A, Jindal SK, Khan A, Kishore N, Koul PA, Kumar A, Kumar R, Lall A, Madan K, Mandal A, Mehta RM, Mohan A, Nangia V, Nath A, Nayar S, Patel D, Pattabhiraman V, Raghupati N, Sarkar PK, Singh V, Sivaramakrishnan M, Srinivasan A, Swarnakar R, Talwar D, Thangakunam B. Bronchoscopic lung cryobiopsy: An Indian association for bronchology position statement. *Lung India*. 2019;36(1):48-59. <https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia>
26. Dhooira S, Agarwal R, Sehgal IS, Aggarwal AN, Goyal R, Guleria R, Singhal P, Shah SP, Gupta KB, Koolwal S, Akkaraju J, Annapoorni S, Bal A, Bansal A, Behera D, Chhajed PN, Dhamija A, Dhar R, Garg M, Gopal B, Hibare KR, James P, Jindal A, Jindal SK, Khan A, Kishore N, Koul PA, Kumar A, Kumar R, Lall A, Madan K, Mandal A, Mehta RM, Mohan A, Nangia V, Nath A, Nayar S, Patel D, Pattabhiraman V, Raghupati N, Sarkar PK, Singh V, Sivaramakrishnan M, Srinivasan A, Swarnakar R, Talwar D, Thangakunam B. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*. 2016; 61(5):700-12. <https://doi.org/10.4187/respcare.04488>
27. Echevarria-Uraga JJ, Pérez-Izquierdo J, García-Garai N, Gómez-Jiménez E, Aramburu-Ojembarrena A, Tena-Tudanca L, Miguélez-Vidales JL, Capelastegui-Saiz A. Usefulness of an angioplasty balloon as selective bronchial blockade device after transbronchial cryobiopsy. *Respirology*. 2016;21(6):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/resp.12827>
28. Lentz RJ, Taylor TM, Kropski JA, Sandler KL, Johnson JE, Blackwell TS, Maldonado F, Rickman OB. Utility of Flexible Bronchoscopic Cryobiopsy for Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018;25(2):88-96. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000401>
29. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, Carretta E, Tantalocco P, Piciucchi S, Ravaglia C, Gurioli C, Romagnoli M, Gurioli C, Chilosi M, Poletti V. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2014;9(2):e86716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086716>
30. Kobylansky VI. Assessment of the alveolar clearance: a critical review. *Fundamental and clinical medicine*. 2023;8(2):129-140. (In Russian.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-129-140>

Сведения об авторе

Кобылянский Вячеслав Иванович, доктор медицинских наук, профессор образовательного центра ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28).

ORCID: 0000-0002-1523-9669

Статья поступила: 29.10.2023 г.

Поступила после доработки: 28.02.2024 г.

Принята в печать: 21.06.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Prof. Vyacheslav I. Kobylansky, MD, DSc, Professor, Educational Centre, Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation).

ORCID: 0000-0002-1523-9669

Received: 29.10.2023

Revised: 28.02.2024

Accepted: 21.06.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.14-006.55-02:618.179

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-130-139>

ПАТОГЕНЕЗ АДЕНОМИОЗА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ В СВЕТЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

ЛИХАЧЕВА В.В.¹, АЗАРОВА О.В.^{2*}, РЕНГЕ Л.В.¹, МОТЫРЕВА П.Ю.³, ХОНИНА Н.А.⁴, АЙЗИКОВИЧ Б.И.⁵

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

²ООО «Эксперт», г. Новокузнецк, Россия

³АО Медицинский центр «Авиценна», г. Новосибирск, Россия

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

⁵ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Резюме

Аденомиоз — это доброкачественное гинекологическое заболевание, связанное с нарушениями фертильности, тазовой болью, аномальными маточными кровотечениями и имеющее серьезные последствия для здоровья и качества жизни женщины. Диагностика аденомиоза зачастую затруднена ввиду сопутствующих гиперпластических процессов в матке. Морфологическим критерием аденомиоза является наличие островков эндометрия в мышечном слое матки. Патогенез данного заболевания еще не выяснен окончательно и требует проведения дальнейших фундаментальных и клинических исследований. К развитию аденомиоза приводит повышенная способность некоторых клеток эндометрия к инвазии в миометрий. Предполагается влияние местного и системного иммунитета на развитие и прогрессирование патологического процесса. Данными некоторых научных исследований подчеркивается роль активации иммунных клеток и высвобождение растворимых иммунных факторов, при этом активируются как провоспалительные, так и противовоспалительные компоненты иммунной системы. У женщин с аденомиозом наблюдается дисбаланс в системе интерферонов, повышение уровня некоторых ростовых факторов, дефензинов и хемокинов. Выявлено, что степень иммунологических системных изменений

пропорциональна тяжести клинических симптомов заболевания. Системные и местные иммунные нарушения влекут за собой неблагоприятные последствия для репродуктивной функции женщин. Так, возникающий при аденомиозе оксидативный стресс приводит к избытку свободных радикалов, которые могут повреждать эмбрион. Изменение концентрации молекул клеточной адгезии препятствует имплантации, а морфологические изменения миометрия ведут к нарушению его перистальтики и затрудняют транспорт сперматозоидов. Доказано, что изменения цитокинового профиля и уровня регуляторно-транспортных белков у женщин с аденомиозом могут служить предикторами исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. В данном обзоре представлены последние данные научной литературы об иммунологических изменениях при аденомиозе и их влиянии на репродуктивную функцию женщин.

Ключевые слова: аденомиоз, бесплодие, невынашивание беременности, воспаление, иммунитет, экстракорпоральное оплодотворение.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

Источник финансирования

Источники финансирования данной работы отсутствуют.

Для цитирования:

Лихачева В. В., Азарова О. В., Ренге Л. В., Мотырева П. Ю., Хонина Н. А., Айзикевич Б. И. Патогенез аденомиоза и его влияние на фертильность в свете иммунологических изменений: обзор литературных данных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(3): 130-139. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-130-139>

*Корреспонденцию адресовать:

Азарова Ольга Валентиновна, 654041, Россия, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 17А, E-mail: az.o@mail.ru

© Лихачева В. В. и др.

REVIEW ARTICLE

THE PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS AND ITS IMPACT ON FERTILITY: A LITERATURE REVIEW

VICTORIA V. LIKHACHEVA¹, OLGA V. AZAROVA*, LYUDMILA V. RENGE¹, POLINA YU. MOTYREVA³, NATALIA A. KHONINA⁴, BORIS I. AYZIKOVICH⁵

¹Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russian Federation

²Medical Center "Expert", Novokuznetsk, Russian Federation

³Medical Center "Avicenna", Novosibirsk, Russian Federation

⁴Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

⁵Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Adenomyosis, an ingrowth of endometrial tissue into the uterine wall, is a benign gynecological disease associated with infertility, pelvic pain, and abnormal uterine bleeding, having serious consequences for a woman's health and quality of life. Diagnosis of adenomyosis is often challenging due to the concomitant endometrial hyperplasia. The pathogenesis of adenomyosis has not yet been fully evaluated and requires further fundamental and clinical research. Here we analyze an impact of local and systemic immunity on the development and progression of adenomyosis. Several studies highlight the role of immune cell activation and excessive release of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Women with adenomyosis exhibit an imbalance in the interferon system, elevated levels of certain growth factors, defensins, and chemokines. Immune system disorders well correlate with

the clinical symptoms of adenomyosis and entail adverse consequences for the female reproductive system. Oxidative stress that occurs in adenomyosis leads to an excess of free radicals that can damage the embryo. Alterations in cell adhesion levels prevent implantation, and morphological changes in the myometrium lead to a violation of its peristalsis and impede the sperm transport. Changes in the cytokine profile and the levels of transport proteins in women with adenomyosis may serve as predictors of the assisted reproductive technology outcomes. This review discusses the recent literature on adenomyosis and its impact on women reproductive function.

Keywords: adenomyosis, infertility, miscarriage, inflammation, immunity, in vitro fertilization.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

None declared.

◀ English

For citation:

Victoria V. Likhacheva, Olga V. Azarova, Lyudmila V. Renge, Polina Yu. Motyрева, Natalia A. Khonina, Boris I. Ayzikovich. The pathogenesis of adenomyosis and its impact on fertility: a literature review. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(3): 130-139. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-3-130-139>

*Corresponding author:

Dr. Olga V. Azarova, 17A, Kutuzova Street, Novokuznetsk, Russian Federation, 654041, E-mail: az.o@mail.ru

© Victoria V. Likhacheva, et al.

Введение

Аденомиоз является актуальной проблемой современной медицины и характеризуется широкой распространенностью, затрудненной диагностикой, снижением качества жизни женщин, низкой эффективностью консервативного лечения, что зачастую заканчивается органо-

носящими операциями. Это гинекологическое заболевание может сопровождаться следующими симптомами: дисменорея, диспареуния, аномальные маточные кровотечения, бесплодие, а в трети случаев протекает бессимптомно [1, 2, 3]. Аденомиоз может сочетаться с такими заболеваниями, как наружный генитальный

эндометриоз (70 %), миома матки (50 %) и гиперпластические процессы эндометрия (35 %) [4]. Среди infertильных женщин, проходящих лечение в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), распространенность аденомиоза составляет до 20–25 % [5], а у пациенток с наружным генитальным эндометриозом этот процент варьирует в пределах от 20 % до 80 % [6].

Аденомиоз – гетерогенное заболевание, включающее различные формы расположения гетеротопий: узловые, диффузные, очаговые, кистозные во внутреннем и/или внешнем слоях миометрия [7]. К настоящему времени предложены различные классификации аденомиоза [8, 9]. Согласно клинико-анатомической классификации, принятой в России на сегодняшний день, аденомиоз может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным, и имеет четыре стадии распространения патологического процесса [10, 11]:

I стадия – гетеротопии находятся в подслизистом слое матки;

II стадия – патологический процесс охватывает миометрий;

III стадия – гетеротопии распространяются на всю толщину миометрия, вплоть до серозного слоя матки;

IV стадия – в патологический процесс наряду с маткой включаются близлежащие органы и париетальная брюшина.

На сегодняшний день единой классификации аденомиоза не существует, поэтому необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патогенеза заболевания, а также интерпретации данных визуализации данного заболевания в соответствии с патогенетическими теориями [12, 13].

Патогенез аденомиоза

Аденомиоз характеризуется наличием эндометриальных желез и стромы в миометрии, сопровождающихся гиперплазией гладких мышц. Хотя аденомиоз был впервые описан патологом Карлом фон Рокитански еще в 1860 году [14], этиология аденомиоза остается недостаточно изученной до настоящего времени.

Внедрение магнитно-резонансной томографии дало возможность подробно исследовать зональную анатомию матки, в результате была выявлена особая зона между эндометрием и миометрием – переходная (соединительная) зона, которая представляет собой высокоспеци-

ализованную гормонально-зависимую структуру, расположенную во внутренней трети миометрия [15]. Согласно наиболее распространенной теории, аденомиоз возникает в результате инвагинации базального эндометрия в миометрий через соединительную зону. Молекулярные изменения в эндометрии способствуют миграции и выживанию эктопических эндометриальных имплантатов.

Кроме того, выдвинута гипотеза о роли повреждения и восстановления тканей как основного механизма инвазии миометрия. Хронические перистальтические сокращения миометрия могут индуцировать непрерывные микротравмы переходной зоны, вызывая воспаление, которое, в свою очередь, способствует локальному увеличению продукции эстрогенов, замыкая порочный круг [12].

Альтернативная патогенетическая теория аденомиоза предполагает, что заболевание возникает *de novo* в результате метаплазии эмбриональных или взрослых стволовых клеток в миометрий. Внутриматочные эмбриональные мюллеровские остатки могут подвергаться метапластическим изменениям в стенке взрослой матки, что приводит к возникновению эктопической ткани эндометрия *de novo* в стенке миометрия в виде аденомиотических очагов [12].

Хроническое воспаление играет решающую роль в патогенезе аденомиоза. Наличие эктопических поражений связано с гиперпродукцией простагландинов, цитокинов и хемокинов.

Активность рецепторов эстрогенов и прогестерона при аденомиозе и локальная гиперэстрогения также являются немаловажным звеном патогенеза заболевания. Так, для аденомиоза характерно локальное повышение концентрации эстрогенов, реализованное влиянием ароматазы на предшественники андрогенов. Матричная РНК ароматазы локализована в гомогенате аденомиотической ткани, а белок ароматазы локализован в аденомиотических железах [16].

Характерная для аденомиоза гиперэкспрессия эстрогенового рецептора β (ER- β) в эндометриоидных стромальных клетках подавляет экспрессию эстрогенового рецептора α (ER- α). В свою очередь, высокое соотношение ER- β к ER- α в эндометриоидных стромальных клетках связано со снижением количества рецепторов прогестерона (PR), особенно изоформы рецептора прогестерона В (PR-B), и повышением активности циклооксигеназы-2, что способствует

резистентности к прогестерону и воспалению [16].

Отсутствие экспрессии PR при аденомиозе наглядно объясняет плохой ответ на терапию аденомиоза препаратами прогестерона.

Иммунологические изменения при аденомиозе

Данные многих клинических исследований подчеркивают наличие отклонений иммунных реакций у женщин с аденомиозом, как на системном, так и на местном уровне, включая изменения клеточного и гуморального иммунитета [2].

В матке иммунная система представлена двумя разнонаправленными механизмами. С одной стороны, важно защитить организм от инвазии патогенов посредством активации воспалительной реакции, с другой стороны, для успешной имплантации эмбриона необходим сдвиг к иммуносупрессивному состоянию. Данные функции опосредованы как врожденными, так и адаптивными компонентами иммунной системы [17]. При аденомиозе активируется ряд изменений как клеточного, так и гуморального иммунитета: изменяется как количество и соотношение макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов, натуральных киллеров, так и высвобождаемых цитокинов и факторов роста [18, 19, 20, 21].

Ряд исследований указывает на системные иммунные нарушения. При исследовании иммунных клеток в периферической крови женщин с аденомиозом описан дисбаланс между циркулирующими Т-хелперами 17 (Th17) и регуляторными Т-клетками (Treg) в сторону повышения Th17, а также низким уровнем Treg. Клетки Th17 играют ключевую роль в противомикробном ответе организма, а также в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний человека. Соотношение Th17/Treg было выше в образцах у женщин с диффузной и очаговой формами аденомиоза и положительно коррелировало с уровнем онкомаркера СА-125 и с тяжестью дисменореи [22].

Другими авторами обнаружены более высокие концентрации интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-17А и ИЛ-6 типа Th17, которые оказывают сильное провоспалительное и хемотаксисное действие, усиливая миграцию нейтрофилов к очагам воспаления [23, 24]. Также авторами отмечены повышенные уровни циркулирующих фрагментов комплемента С3 и С4. Исследова-

ние показывает, что С1, С3 и С5, а также фактор комплемента В были значительно повышены в сыворотке женщин с аденомиозом, по сравнению с контрольной группой [24].

В противовес этому в другом исследовании [22] у женщин с аденомиозом сообщалось об увеличении факторов, участвующих в подавлении иммунитета. Так, обнаружена более высокая экспрессия противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в образцах очагового или диффузного аденомиоза. Кроме того, высокие уровни в сыворотке крови цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-37, которые оказывают ингибирующее действие на врожденный и адаптивный иммунный ответ, наряду с более низкими уровнями провоспалительных цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31 и ИЛ-3 и фактора некроза опухоли (ФНО) были обнаружены в двух исследованиях у пациенток с аденомиозом [18]. Другое исследование показало снижение уровня остеопонтинина, являющегося провоспалительным цитокином, который также выполняет регулируемую функцию при очаговом аденомиозе [18, 19].

Макрофаги играют ключевую роль, как во врожденных, так и в адаптивных иммунных реакциях, участвуя в фагоцитозе, презентации антигена Т-клеткам и секреции цитокинов/хемокинов. Циркулирующие моноциты покидают кровоток, мигрируют в ткани для поддержания гомеостаза и вызывают воспаление. Они дифференцируются в макрофаги после воздействия местных факторов роста и провоспалительных цитокинов [25]. Из множества функций, выполняемых этими клетками, макрофаги играют важную роль в возникновении и поддержании аденомиоза, вызывая хроническое воспаление и ремоделирование тканей [26].

В нормальной эндометрии макрофаги составляют примерно 10 % от общей популяции иммунных клеток эндометрия [27]. В ряде исследований оценивали количество макрофагов в эндометрии женщин с аденомиозом посредством экспрессии ими рецепторов CD68 или CD163, и у большинства было обнаружено повышение уровня концентрации последних в эутопическом и/или эктопическом эндометрии [17, 28, 29, 30, 31].

Также изучалась корреляция между увеличением числа макрофагов и тяжестью аденомиоза [29, 30]. Значительно увеличенная популяция макрофагов в эутопическом эндометрии у женщин с неудачной имплантацией была обнаруже-

на при «тяжелом» диффузном аденомиозе [30], что согласуется с данными и другого исследования, где увеличение количества макрофагов в эутопическом и эктопическом эндометрии прямо коррелировало с тяжестью дисменореи [29].

Представляет огромный интерес изучение влияния клеток иммунной системы на профиль половых стероидных гормонов у женщин с аденомиозом [5]. Результаты одного из исследований демонстрируют, что иммунореактивность PR-B и белка IκBα (белок, который ингибирует NF-κB — универсальный ядерный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) была значительно снижена как в эктопическом, так и в эутопическом эндометрии, по сравнению с нормальным эндометрием. Кроме того, снижение PR-B и повышение ядерной иммунореактивности p65 в эктопическом эндометрии были статистически значимо связаны с тяжестью дисменореи у женщин с аденомиозом [16].

Данными исследователями также отмечено, что в клетках миометрия человека PR-B играет противовоспалительную роль, противодействуя активации NF-κB и экспрессии циклооксигеназы COX-2. Снижение экспрессии PR-B, обладающего противовоспалительным действием, в сочетании с NF-κB может еще больше усугубить воспаление и способность к инвазии, а также усилить дисменорею [17].

Таким образом, результаты научных исследований демонстрируют, что у женщин с аденомиозом имеют место иммунологические изменения, как на системном, так и на местном уровнях. Одновременно с присутствием некоторых маркеров воспаления при аденомиозе также показано увеличение противовоспалительных факторов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Кроме того, степень иммунологических системных изменений пропорциональна тяжести клинических симптомов заболевания. В целом эти результаты отражают наличие существенных изменений системного и местного иммунитета при аденомиозе, связанных с нарушением баланса между провоспалительными и противовоспалительными факторами в эутопическом и эктопическом эндометрии [17].

Аденомиоз и фертильность

Взаимосвязь между бесплодием и аденомиозом активно обсуждается. Эта патология обнаруживается примерно у 25 % бесплодных

женщин, преимущественно с повторяющимися репродуктивными потерями, повторной неудачей имплантации, у пациенток, проходящих лечение в программах ВРТ, и у женщин с выявленным наружным генитальным эндометриозом [2, 32]. В ряде случаев аденомиоз может являться единственной причиной бесплодия и требует применения вспомогательных репродуктивных технологий [32, 33]. Нередко аденомиоз протекает бессимптомно и выявляется только при появлении проблем с зачатием или вынашиванием беременности.

Одной из групп исследователей было показано, что очаговая форма аденомиоза чаще ведет к первичному бесплодию, чем диффузная [34]. Аденомиомы, в основном подслизистые и интрамуральные, которые анатомически изменяют полость эндометрия, могут блокировать устья маточных труб и как следствие, препятствовать миграции сперматозоидов или эмбрионов [35].

Другой предполагаемый механизм взаимосвязи аденомиоза с нарушением фертильности – изменение перистальтики миометриальной части переходной зоны. В нормальных условиях перистальтика переходной зоны важна для транспортировки сперматозоидов [35, 36]. Кроме того, инвагинация эндометрия в переходной зоне при аденомиозе отрицательно влияет на этот механизм, поскольку гипертрофированные мышечные волокна способствуют выраженной перистальтике и повышению давления в эндометрии [37]. В этом случае дисперистальтика также ухудшает успешный исход программы ВРТ [36].

Влияние аденомиоза на фертильность может реализовываться также и на морфологическом уровне: миоциты при аденомиозе структурно отличаются гипертрофией, имеют ядра и митохондрии неправильного размера и чрезмерные отложения миелина, что может вызвать нарушение ритма сокращения миометрия и влиять на транспорт сперматозоидов [36, 37].

Ряд исследований также продемонстрировали изменения экспрессии рецепторов половых гормонов у пациенток с аденомиозом [38, 39]. Так, повышенная экспрессия ароматазы в эндометриальной среде при аденомиозе может иметь отрицательное влияние как на естественное зачатие, так и на успешность программ ВРТ. Положительный эффект терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-Гн-РГ) и даназолом на восстановление фертильно-

сти пациенток с аденомиозом может быть как раз связана со снижением экспрессии ароматазы P450 в эндометрии [32]. Однако существуют контрарверсионные данные об отсутствии положительного эффекта лечения а-Гн-РГ на частоту наступления беременности у инфертильных пациенток с аденомиозом [40]. Кроме того, показано, что ИЛ-6 способен увеличивать экспрессию эстрогеновых рецепторов в эндометрии при аденомиозе, подобно ароматазе P450 [2].

Концентрация адгезивных молекул, таких как интегрины, селектины и кадгеринины, экспрессируемые эндометрием здоровых женщин, обычно повышается в период окна имплантации, что обуславливает взаимодействие эмбриона с эндометрием, тогда как снижение уровня этих молекул при аденомиозе может быть причиной неудач ВРТ даже при хорошем качестве эмбрионов [41, 42].

Доказано, что провоспалительные цитокины активируют выработку фактора ингибирования лейкозных клеток (leukemia inhibitory factor, LIF), однако их избыточная продукция, которая отмечается при аденомиозе, подавляет синтез LIF клетками эндометрия, существенно уменьшая рецептивность эндометрия к имплантации бластоцисты [43]. Было показано, что преградарная подготовка препаратами гестагенов повышает уровень L-селектина и LIF [42, 43] у женщин с аденомиозом перед проведением программ ВРТ и увеличивает шансы на наступление беременности.

Еще один возможный механизм, приводящий к ухудшению репродуктивных исходов, – это воспалительный процесс, сопровождающий аденомиоз. Хроническое воспаление является одной из причин бесплодия; клетками-посредниками являются местные макрофаги, которые, продуцируя провоспалительные и хемотаксические цитокины, такие как ИЛ-6, ИЛ-10, фактор, индуцируемый гипоксией (HIF- α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), каталазы, помимо прочего, препятствуют процессу имплантации [36]. Показано, что эндометриодные гетеротопии оказывают влияние на взаимодействие децидуальной оболочки с трофобластом и хорионом с ранних сроков беременности, в результате чего запускаются механизмы ранних и поздних репродуктивных потерь [15, 43]. Основными причинами акушерских осложнений при аденомиозе могут служить нарушения гестационного ремоделирования спи-

ральных артерий и инвазии трофобласта [12]. Аденомиоз-ассоциированные изменения во внутреннем слое миометрия и переходной зоне матки были подробно описаны [44], однако необходимы дальнейшие многоцентровые исследования о влиянии аденомиоза на развитие акушерских синдромов.

Опубликованы работы, посвященные влиянию иммуномодуляторных белков, таких как лактоферрин и альфа-2-макроглобулин, на патологические процессы при бесплодии [45, 46]. Показано, что лактоферрин, который продуцируется эпителиальными клетками и депонируется в гранулах нейтрофилов, активно влияет на синтез цитокинов и представляет собой важный компонент иммунитета слизистых, модулирует созревание Т- и В-лимфоцитов, контролирует реакции оксидативного стресса и воспалительный ответ [47]. Иммуномодулятор альфа-2-макроглобулин является ингибитором протеиназ, противовоспалительным реактантом, модулирует синтез цитокинов и обеспечивает их транспортировку к клеткам-мишеням [48]. Было высказано предположение, что изменения цитокинового профиля и регуляторно-транспортных белков у женщин с аденомиозом могут служить предикторами исходов программ ВРТ [45].

При изучении уровней цитокинов и регуляторно-транспортных белков во время проведения программ ВРТ у женщин с аденомиозом было отмечено повышение уровня интерферона- γ в фолликулярной жидкости и снижение концентрации альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови. При этом колебания уровней лактоферрина, ИЛ-8 и ФНО- α оставались минимальными независимо от результата программы ВРТ и не отличались от группы контроля [45, 49]. Концентрация интерферона- γ была повышена вне зависимости от успешности программы ВРТ, что согласуется с работами зарубежных авторов [28, 50]. Показано, что в группе незабеременевших пациенток с аденомиозом отмечена самая низкая средняя концентрация альфа-2-макроглобулина в крови — известно, что продукция данного иммуномодулятора подавляется избыточным ФНО- α [45, 49]. Выявленное отсутствие колебаний содержания цитокинов и регуляторно-транспортных белков в сыворотке крови женщин с аденомиоз-ассоциированным бесплодием говорит в пользу того, что в патогенезе данного заболевания главенствующая роль отводится aberrациям ангиогенеза и гиперсинтезу

факторов роста [2]. Тем не менее, собственный вклад может вносить и дефицит альфа-2-макроглобулина, модулирующего, в том числе синтез ростовых факторов [46].

Заключение

Несмотря на то, что на сегодняшний день ученые не пришли к единому мнению касательно этиологии и патогенеза аденомиоза, пополнившего ряды гинекологических заболеваний, мало поддающихся терапии, все больше исследований подчеркивает важность иммунных изменений при данном заболевании. Изучение регуляции воспалительного процесса в эктопическом и эутопическом эндометрии дает возможность понимания механизмов нарушения имплантации и развития infertility у женщин, страдающих аденомиозом. В эутопическом эндометрии aberrantly экспрессирующиеся иммунные клетки создают неблагоприятную среду для имплантации эмбриона, что может приводить к бесплодию и неблагоприятным акушерским исходам у данных пациенток. Кроме того, при этом заболевании измененные

иммунные клетки в эутопическом эндометрии могут воздействовать на другие популяции эндометриальных клеток, содействуя распространению поражения.

Проведенные научные исследования позволили выявить ряд белков-регуляторов и цитокинов, изменения содержания которых наблюдаются при аденомиозе и могут поддаваться терапевтической коррекции. Разработка неинвазивных диагностических методик, основанных на оценке системного и местного (внутриматочного) уровня иммуно-регуляторных белков и цитокинов, станет огромным шагом в понимании патогенеза данного заболевания. Кроме того, есть надежда на разработку новых терапевтических средств для лечения аденомиоза, а также коррекции репродуктивной дисфункции путем сосредоточения внимания на иммуномодуляторах и функционально aberrantly иммунных популяциях. Важным и перспективным представляется поиск биомаркеров прогноза программ экстракорпорального оплодотворения для правильного выбора метода прегравидарной подготовки и оценки ее эффективности.

Литература:

- Antero M.F., Ayhan A., Segars J., Shih I.M. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin. Reprod. Med.* 2020;38(2-03):108-118. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718922>
- Khan K.N., Fujishita A., Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *J. Clin. Med.* 2022;11(14):4057. <https://doi.org/10.3390/jcm11144057>
- Krentel H., De Wilde R.L. Prevalence of adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding, pelvic pain or uterine prolapse - A retrospective cohort study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2022;78:103809. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103809>
- Szubert M., Koziróg E., Olszak O., Krygier-Kurz K., Kazmierczak J., Wilczynski J. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(3):1235. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031235>
- Zhai J., Vannuccini S., Petraglia F., Giudice L.C. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin. Reprod. Med.* 2020;38(2-03):129-143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>
- European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C., Bergh C., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., Motrenko T., Ruges-cu I., Smeenk J., Tandler-Schneider A., Vidakovic S., Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum. Reprod. Open*. 2020;2020(3):hoaa032. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
- Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., Abrão M.S., Carmona F., Fraser I.S., Gordts S., Guo S.W., Just P.A., Noël J.C., Pistofidis G., Van den Bosch T., Petraglia F. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum. Reprod. Update*. 2020;26(3):392-411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>
- Van den Bosch T., de Bruijn A.M., de Leeuw R.A., Dueholm M., Exacoustos C., Valentin L., Bourne T., Timmerman D., Huirme J.A.F. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;53(5):576-582. <https://doi.org/10.1002/uog.19096>
- Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. *Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы*. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 615 с.
- Адамян Л.В., Кулаков В.И. *Эндометриозы: руководство для врачей*. М.: Медицина, 1998. 317 с.
- Эндометриоз. Клинические рекомендации*. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2020. 60 с. Ссылка активна на 07.07.2024. <https://mz19.ru/upload/iblock/e3b/Endometrioz.pdf>
- Vannuccini S., Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>
- Vannuccini S., Clemenza S., Rossi M., Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022;23(3):333-355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>
- Munro M.G. Classification and Reporting Systems for Adenomyosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020;27(2):296-308. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.013>
- Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S.J., Chapron C., Guo S.W., Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod. Biomed. Online*. 2017;35(5):592-601. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>
- Chen Y.J., Li H.Y., Huang C.H., Twu N.F., Yen M.S., Wang P.H., Chou T.Y., Liu Y.N., Chao K.C., Yang M.H. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J. Pathol.* 2010;222(3):261-270. <https://doi.org/10.1002/path.2761>
- Bourdon M., Santulli P., Jeljeli M., Vannuccini S., Marcellin L., Doridot L., Petraglia F., Batteux F., Chapron C. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review. *Hum. Reprod. Update*. 2021;27(1):108-129. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa038>
- Fan Y., Liu Y., Chen H., Chen W., Wang L. Serum level concentrations of pro-inflammatory cytokines in patients with adenomyosis. *Biomed. Res.* 2017;28:1809-1813. <https://doi.org/10.3923/rjog.2019.28.32>
- Streuli I., Santulli P., Chouzenoux S., Chapron C., Batteux F. Serum Osteopontin Levels Are Decreased in Focal Adenomyosis. *Reprod. Sci.* 2017;24(5):773-782. <https://doi.org/10.1177/1933719116669054>
- Bourdon M., Santulli P., Chouzenoux S., Maignien C., Bailly K., Andrieu M., Millischer A.E., Doridot L., Marcellin L., Batteux F., Chapron C. The Disease Phenotype of Adenomyosis-Affected Women Correlates With Specific Serum Cytokine Profiles. *Reprod. Sci.* 2019;26(2):198-206. <https://doi.org/10.1177/1933719118816852>

21. Potapova L., Shcherbina M. 665 The state of local immune interrelations in patients with adenomyosis. *Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* 2022;270:E128 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.404>
22. Gui T., Chen C., Zhang Z., Tang W., Qian R., Ma X., Cao P., Wan G. The disturbance of TH17-Treg cell balance in adenomyosis. *Fertil Steril.* 2014;101(2):506-14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.050>
23. Ota H., Maki M., Shidara Y., Kodama H., Takahashi H., Hayakawa M., Fujimori R., Kushima T., Ohtomo K. Effects of danazol at the immunologic level in patients with adenomyosis, with special reference to autoantibodies: a multi-center cooperative study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992;167(2):481-486. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)91433-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)91433-1)
24. Xiaoyu L., Weiyuan Z., Ping J., Anxia W., Liane Z. Comparative serum proteomic analysis of adenomyosis using the isobaric tags for relative and absolute quantitation technique. *Fertil. Steril.* 2013;100(2):505-510. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.008>
25. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., Taghadosi M., Esmaeili S.A., Mardani F., Seifi B., Mohammadi A., Afshari J.T., Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(9):6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
26. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010;32:593-604. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>
27. Wira C.R., Rodriguez-Garcia M., Patel M.V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15:217-230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
28. Zhihong N., Yun F., Pinggui Z., Sulian Z., Zhang A. Cytokine Profiling in the Eutopic Endometrium of Adenomyosis During the Implantation Window After Ovarian Stimulation. *Reprod. Sci.* 2016;23(1):124-133. <https://doi.org/10.1177/1933719115597761>
29. Nie J., Liu X. Immunoreactivity of CD68, granulocyte-macrophage colony-stimulating factors receptor and vonwillebrand factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016;9(11):20856-20865.
30. Tremellen K.P., Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J. Reprod. Immunol.* 2012;93:58-63. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.12.001>
31. An M., Li D., Yuan M., Li Q., Zhang L., Wang G. Interaction of macrophages and endometrial cells induces epithelial-mesenchymal transition-like processes in adenomyosis. *Biol. Reprod.* 2017;96(1):46-57. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.144071>
32. Mahajan N., Kaur S., Alonso M.R. Window of implantation is significantly displaced in patients with adenomyosis with previous implantation failure as determined by endometrial receptivity assay. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018;11(4):353-358. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_52_18
33. Yoldemir T. Adenomyosis is associated with primary infertility. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(6):473-474. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1773426>
34. Bourdon M., Santulli P., Oliveira J., Marcellin L., Maignien C., Melka L., Bordonne C., Millisher A.E., Plu-Bureau G., Cormier J., Chapron C. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil. Steril.* 2020;114(6):1271-1277. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.018>
35. Kissler S., Hamscho N., Zangos S., Wiegatz I., Schlichter S., Menzel C., Doeberl N., Gruenwald F., Vogl T.J., Gaetje R., Rody A., Siebzehnruel E., Kunz G., Leyendecker G., Kaufmann M. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility. *BJOG.* 2006;113(8):902-908. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00970.x>
36. Harada T., Khine Y.M., Kaponis A., Nikellis T., Decavalas G., Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016;71(9):557-568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>
37. Могильная Г.М., Куценко И.И., Симовоник А.Н. Переходная зона матки и аденомиоз. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2018;7(1):108-117. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-108-117>
38. Squillace A.L.A., Simonian D.S., Allegro M.C., Borges E. Júnior, Bianchi P.H.M., Bibancos M. Adenomyosis and in vitro fertilization impacts - A literature review. *JBRA Assist. Reprod.* 2021;25(2):303-309. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200104>
39. Sztachelska M., Ponikwicka-Tyszko D., Martínez-Rodrigo L., Bernaczyk P., Palak E., Póchlópek W., Bielski T., Wolczyński S. Functional Implications of Estrogen and Progesterone Receptors Expression in Adenomyosis, Potential Targets for Endocrinological Therapy. *J. Clin. Med.* 2022;11(15):4407. <https://doi.org/10.3390/jcm11154407>
40. Li M., Xu L., Zhao H., Du Y., Yan L. Effects of artificial cycles with and without gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in patients with adenomyosis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):19326. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98918-5>
41. Рудякова В.С., Ермолова Н.В., Петров Ю.А. Аденомиоз как причина бесплодия. *Главврач Юга России.* 2021;80(5):73-76.
42. Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Пенжоян Г.А. Колесникова Н.В. Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;5:37-44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>
43. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Колесникова Н.В., Томина О.В., Зубко Е.А. Клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь у пациенток с аденомиозом. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(2):81-91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>
44. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20(3):386-402. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt052>
45. Лихачева В.В., Азарова О.В., Третьякова Т.В., Ренге Л.В., Шрамко С.В., Филимонов С.Н., Айзикович Б.И. Иммунологический профиль женщин с аденомиозом и здоровых женщин в программах экстракорпорального оплодотворения. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2021;86(3):75-81. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-75-81>
46. Лихачева В.В., Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Третьякова Я.Н., Архипова С.В., Зорина Р.М. Цитокины и регуляторно-транспортные белки в фолликулярной жидкости и сыворотке крови женщин при маточной форме бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017;2(3):28-34.
47. Siqueiros-Cendón T., Arévalo-Gallegos S., Iglesias-Figueroa B.F., García-Montoya I.A., Salazar-Martínez J., Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014;35(5):557-566. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.200>
48. Chiabrando G.A., Vides M.A., Sanchez M.C. Differential binding properties of human pregnancy zone protein- and alpha2-macroglobulin-proteinase complexes to low-density lipoprotein receptor-related protein. *J. Arch. Biochem. Biophys.* 2002;398(1):73-78 <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2659>
49. Зорина В.Н., Лихачева В.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Архипова С.В., Ренге Л.В., Зорин Н.А. Дисбаланс в системе «цитокиновая сеть – регуляторно-транспортные белки» при различных видах бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения. *Медицинская иммунология.* 2018;20(2):203-214. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-203-214>
50. Zhu X., Niu Z., Ye Y., Xia L., Chen Q., Feng Y. Endometrium cytokine profiles are altered following ovarian stimulation but almost not in subsequent hormone replacement cycles. *Cytokine.* 2019;114:6-1110. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.002>

References:

1. Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih IM. Pathology and Pathogenesis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):108-118. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718922>
2. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *J Clin Med.* 2022;11(14):4057. <https://doi.org/10.3390/jcm11144057>
3. Krentel H, De Wilde RL. Prevalence of adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding, pelvic pain or uterine prolapse - A retrospective cohort study. *Ann Med Surg. (Lond).* 2022;78:103809. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103809>
4. Szubert M, Koziróg E, Olszak O, Krygier-Kurz K, Kazmierczak J, Wilczynski J. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1235. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031235>
5. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med.* 2020;38(2-03):129-143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>
6. European IVF-monitoring Consortium (EIM)† for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, Rugescu I, Smeenk J, Tandler-Schneider A, Vidakovic S, Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(3):hoaa032. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
7. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser

- IS, Gordts S, Guo SW, Just PA, Noël JC, Pistofidis G, Van den Bosch T, Petraglia F. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392-411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>
8. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(5):576-582. <https://doi.org/10.1002/uog.19096>
 9. Jarmolinskaja MI, Ajlamazjan JeK. *Genital'nyj jendometrioz. Razlichnye grani problemy*. Saint Petersburg: Jeko-Vektor, 2017. 615 p. (In Russian).
 10. Adamjan LV, Kulakov VI. *Jendometriozy: rukovodstvo dlja vrachej*. Moscow: Medicina, 1998. 317 s. (In Russian).
 11. *Endometrioz. Klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo akusherov-ginekologov; 2020. 60 p. (In Russian). Available at: <https://mz19.ru/upload/iblock/e3b/Endometrioz.pdf>. Accessed: July 7, 2024.
 12. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>
 13. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333-355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>
 14. Munro M.G. Classification and Reporting Systems for Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):296-308. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.013>
 15. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):592-601. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>
 16. Chen YJ, Li HY, Huang CH, Twu NF, Yen MS, Wang PH, Chou TY, Liu YN, Chao KC, Yang MH. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J Pathol* 2010;222(3):261-270. <https://doi.org/10.1002/path.2761>
 17. Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, Vannuccini S, Marcellin L, Doridot L, Petraglia F, Batteux F, Chapron C. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):108-129. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa038>
 18. Fan Y, Liu Y, Chen H, Chen W, Wang L. Serum level concentrations of pro-inflammatory cytokines in patients with adenomyosis. *Biomed Res*. 2017;28:1809-1813. <https://doi.org/10.3923/rjog.2019.28.32>
 19. Streuli I, Santulli P, Chouzenoux S, Chapron C, Batteux F. Serum Osteopontin Levels Are Decreased in Focal Adenomyosis. *Reprod Sci*. 2017;24(5):773-782. <https://doi.org/10.1177/1933719116669054>
 20. Bourdon M, Santulli P, Chouzenoux S, Maignien C, Bailly K, Andrieu M, Millischer AE, Doridot L, Marcellin L, Batteux F, Chapron C. The Disease Phenotype of Adenomyosis-Affected Women Correlates With Specific Serum Cytokine Profiles. *Reprod Sci*. 2019;26(2):198-206. <https://doi.org/10.1177/1933719118816852>
 21. Potapova L, Shcherbina M. 665 The state of local immune interrelations in patients with adenomyosis. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol*. 2022;270:E128 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.404>
 22. Gui T, Chen C, Zhang Z, Tang W, Qian R, Ma X, Cao P, Wan G. The disturbance of TH17-Treg cell balance in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014;101(2):506-14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.050>
 23. Ota H, Maki M, Shidara Y, Kodama H, Takahashi H, Hayakawa M, Fujimori R, Kushima T, Ohtomo K. Effects of danazol at the immunologic level in patients with adenomyosis, with special reference to autoantibodies: a multi-center cooperative study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(2):481-486. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)91433-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)91433-1)
 24. Xiaoyu L, Weiyuan Z, Ping J, Anxia W, Liane Z. Comparative serum proteomic analysis of adenomyosis using the isobaric tags for relative and absolute quantitation technique. *Fertil Steril*. 2013;100(2):505-510. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.008>
 25. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, Seifi B, Mohammadi A, Afshari JT, Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
 26. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010;32:593-604. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>
 27. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:217-230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
 28. Zhihong N, Yun F, Pinggui Z, Sulian Z, Zhang A. Cytokine Profiling in the Eutopic Endometrium of Adenomyosis During the Implantation Window After Ovarian Stimulation. *Reprod Sci*. 2016;23(1):124-133. <https://doi.org/10.1177/1933719115597761>
 29. Nie J., Liu X. Immunoreactivity of CD68, granulocyte-macrophage colony-stimulating factors receptor and vonwillebrand factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(11):20856-20865.
 30. Tremellen K.P., Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol*. 2012;93:58-63. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.12.001>
 31. An M, Li D, Yuan M, Li Q, Zhang L, Wang G. Interaction of macrophages and endometrial cells induces epithelial-mesenchymal transition-like processes in adenomyosis. *Biol Reprod*. 2017;96(1):46-57. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.144071>
 32. Mahajan N, Kaur S, Alonso MR. Window of implantation is significantly displaced in patients with adenomyosis with previous implantation failure as determined by endometrial receptivity assay *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(4):353-358. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_52_18
 33. Yoldemir T. Adenomyosis and fertility outcomes. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(6):473-474. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1773426>
 34. Bourdon M., Santulli P., Oliveira J., Marcellin L., Maignien C., Melka L., Bordonne C., Millischer A.E., Plu-Bureau G., Cormier J., Chapron C. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1271-1277. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.018>
 35. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegatz I, Schlichter S, Menzel C, Doeberl N, Gruenwald F, Vogl TJ, Gaetje R, Rody A, Siebzehruebl E, Kunz G, Leyendecker G, Kaufmann M. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis--a cause for infertility. *BJOG*. 2006;113(8):902-908. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00970.x>
 36. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557-568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>
 37. Mogil'nyaya GM, Kutsenko II, Simovonik AN. Transitional zone of the uterus and adenomyosis. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(1):108-117. (In Russian). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-108-117>
 38. Squillace ALA, Simonian DS, Allegro MC, Borges E Júnior, Bianchi PHM, Bibancos M. Adenomyosis and in vitro fertilization impacts - A literature review. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):303-309. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200104>
 39. Sztachelska M, Ponikwicka-Tyszkó D, Martínez-Rodrigo L, Bernaczyk P, Palak E, Póchlópek W, Bielawski T, Wołczyński S. Functional Implications of Estrogen and Progesterone Receptors Expression in Adenomyosis, Potential Targets for Endocrinological Therapy. *J Clin Med*. 2022;11(15):4407. <https://doi.org/10.3390/jcm11154407>
 40. Li M, Xu L, Zhao H, Du Y, Yan L. Effects of artificial cycles with and without gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in patients with adenomyosis. *Sci Rep*. 2021;11(1):19326. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98918-5>
 41. Rudyakova VS, Ermolova NV, Petrov YuA. Adenomyosis as a cause of infertility. *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2021;80(5):73-76. (In Russian).
 42. Karakhalis LyU, Zhigalenko AR, Penzhoyan GA, Kolesnikova NV. Clinical and immunological changes in the treatment of adenomyosis in patients with infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;5:37-44. (In Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>
 43. Kravtsova EI, Kutsenko II, Kolesnikova NV, Tomina OV, Zubko EA. Clinical and immunological aspects of early reproductive losses in patients with adenomyosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(2):81-91. (In Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>
 44. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):386-402. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt052>
 45. Likhacheva VV, Azarova OV, Tretyakova TV, Renge LV, Shramko SV, Filimonov SN, Aizikovich BI. Immunological profile of women with adenomyosis and healthy women iv IVF programs. *Mother and Child in Kuzbass*. 2021;86(3):75-81. (In Russian). <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2021-3-75-81>
 46. Likhacheva VV, Renge LV, Bazhenova LG, Tretyakova YN, Arkhipova SV, RM. Zorina. Cytokines and regulatory transport proteins in the follicular fluid and blood serum of women with uterine infertility in in vitro fertilization programs. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(3):28-34. (In Russian).
 47. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF,

- García-Montoya IA, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin.* 2014;35(5):557-566. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.200>
48. Chiabrando GA, Vides MA, Sanchez M.C. Differential binding properties of human pregnancy zone protein- and alpha2-macroglobulin-proteinase complexes to low-density lipoprotein receptor-related protein. *J Arch Biochem Biophys.* 2002;398(1):73-78 <https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2659>
49. Zorina VN, Likhacheva VV, Zorina RM, Bazhenova LG, Tretyakova TV, Arkhipova SV, Renge LV, Zorin NA. Imbalance in the system "cytokine network - regulatory transport proteins" in various types of infertility during in vitro fertilization programs. *Medical Immunology.* 2018;20(2):203-214. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-203-214>
50. Zhu X, Niu Z, Ye Y, Xia L, Chen Q, Feng Y. Endometrium cytokine profiles are altered following ovarian stimulation but almost not in subsequent hormone replacement cycles. *Cytokine.* 2019;114:6-10. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.002>

Сведения об авторах

Лихачева Виктория Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: идея статьи, постановка задачи статьи, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-5637-7590

Азарова Ольга Валентиновна, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «Эксперт» (654041, Россия, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 17а).

Вклад в статью: сбор материала, написание текста статьи, подготовка к печати.

ORCID: 0000-0002-2954-7494

Ренге Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

Вклад в статью: идея статьи, постановка задачи статьи, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-7237-9721

Мотырева Полина Юрьевна, старший биолог АО Медицинский центр Авиценна (630007, Россия, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, д. 17).

Вклад в статью: сбор материала.

ORCID: 0000-0002-4810-5616

Хонина Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14).

Вклад в статью: редактирование текста.

ORCID: 0000-0002-6757-3896

Айзикович Борис Исаевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра фундаментальной медицины ИМПЗ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2).

Вклад в статью: редактирование текста.

ORCID: 0000-0003-2724-6273

Статья поступила: 05.09.2023 г.

Поступила после доработки: 21.06.2024 г.

Принята в печать: 30.08.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Victoria V. Likhacheva, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine (5, Novokuznetsk, Stroiteley Prospekt, 654005, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-5637-7590

Dr. Olga V. Azarova, MD, Reproductologist, LLC Expert (17a, Kutuzova Street, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation)

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

ORCID: 0000-0002-2954-7494

Prof. Lyudmila V. Renge, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (5, Novokuznetsk, Stroiteley Prospekt, 654005, Russian Federation).

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

ORCID: 0000-0002-7237-9721

Mrs. Polina Yu. Motyeva, Senior Biologist, SC "Avicenna" (17, Communisticheskaya Street, Novosibirsk, 630007, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-4810-5616

Prof. Natalia A. Khonina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Institute of Fundamental and Clinical Immunology (14, Yadrincevskaya Street, Novosibirsk, 630099, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6757-3896

Prof. Boris I. Ayzikovich, MD, DSc, Professor, Department of Basic Medicine, Novosibirsk State University (2, Pirogova Street, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2724-6273

Received: 05.09.2023

Received in revised form: 21.06.2024

Accepted: 30.08.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.